

# vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## Apostar por la novedad

El campo de las vacunas contra el sida sopesa modos de alentar la innovación y atraer nuevos cerebros al esfuerzo. *Por Regina McEnery*

PETER KWONG RECUERDA CON CLARIDAD el día en que un seminario le ayudó a orientar su carrera hacia la investigación en vacunas contra el sida. Fue en 1991 y Kwong, que estaba intentando conseguir su doctorado en biología por la Universidad de Columbia (EE UU), se encontraba entre los 25 estudiantes reunidos para escuchar cómo el pionero biólogo australiano Peter Coleman explicaba el modo en que había usado la relativamente nueva técnica de la biología estructural (una rama de la biología molecular que examina la arquitectura y forma de las moléculas) para estudiar el virus de la gripe.

Su investigación pionera acabaría conduciendo al desarrollo de una nueva familia de fármacos antivirales para esa enfermedad, pero, a principios de la década de 1990, aún era una incógnita si la cristalografía (que se basa, fundamentalmente, en el análisis de rayos X para determinar la forma y la estructura de las proteínas) iba a ser útil en la industria farmacéutica. Kwong quedó impresionado por ese enfoque y acabó por preguntarse si la biología estructural y la cristalografía podrían ser también provechosas en el diseño de vacunas, específicamente contra el VIH.

Así, decidió abordar esta cuestión, y ahora -como responsable de la Sección de Biología Estructural del Centro para la In-

vestigación en Vacunas [VRC] del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas [NIAID], incluido en los Institutos Nacionales de Salud de EE UU [NIH] - emplea la cristalografía de rayos X para descifrar uno del puñado de anticuerpos (proteínas con forma de 'Y' que se unen a los virus y evitan que infecten las células) capaces de neutralizar una amplia gama de variantes del VIH. El anticuerpo que está estudiando Kwong se conoce como b12. El investigador afirma: "Básicamente, estamos haciendo magia. Pero todo en ciencia es magia hasta que lo entiendes".

Se ignora si el trabajo de Kwong conducirá o no al diseño de candidatas a vacuna capaces de inducir este anticuerpo en humanos, pero su investigación constituye uno de los numerosos enfoques novedosos empleados para superar varios de los retos biológicos presentes en el desarrollo de vacunas contra el sida. Tras algunos reveses recientes (especialmente el fracaso de la candidata a vacuna de Merck en el ensayo STEP), el campo de las vacunas para el sida intenta revitalizar los esfuerzos en investigación a través de nuevas vías que atraigan a investigadores más jóvenes, como Kwong, y alentando un pensamiento más innovador.

Sin embargo, la búsqueda de sangre joven e ideas frescas se enfrenta a diversos

impedimentos prácticos. El porcentaje de investigadores (no sólo en el ámbito de las vacunas contra el sida, sino en el académico) que compiten por su primera beca de investigación general [conocida como RO1] descendió de un 35% en 1965 a un 25% en 2003. Por su parte, la edad media de los principales investigadores pasó de 35-40 años en 1983 a 50 años en 2003, según José Esparza, asesor superior sobre vacunas de la Fundación Bill y Melinda Gates.

El menor número de investigadores jóvenes y menos asentados que compiten por becas de inicio de carrera hará que el ritmo de los descubrimientos científicos (como el de una vacuna contra el sida) se ralentice de forma considerable, afirmó entre otros Esparza. Para evitar que esto suceda, las agencias y fundaciones que financian la investigación en vacunas para el sida están

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ CCDC, PEPFAR y ONUSIDA tienen nuevos responsables

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender el enigma de la activación inmunitaria en el VIH/sida

## DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

## REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

## REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEneary

## 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 © 2008



elaborando nuevos modos de alentar la entrada a este campo de los científicos jóvenes y están desarrollando corrientes de financiación para favorecer un pensamiento más creativo.

## La búsqueda de la innovación

Encabezando los esfuerzos para espolear la innovación en este campo se encuentra NIAID, que en 2008 destinó 497 millones de dólares de su presupuesto de 1.500 millones a la investigación en vacunas contra el sida y ha convertido en máxima prioridad el desarrollo de dichas vacunas. El pasado mes de marzo, a raíz de los resultados del ensayo STEP, NIAID organizó una cumbre de un día a la que acudieron 200 investigadores para debatir el cambio de prioridades en el campo de la vacuna contra el sida y la miríada de retos que aún jalonan su proceso de desarrollo (véase ‘Lo más destacado’ del VAX de abril de 2008, ‘Cuadrar el presupuesto para las vacunas del sida’).

Tras la cumbre, NIAID anunció dos nuevas becas para incentivar los enfoques creativos en el descubrimiento y desarrollo de vacunas. El programa de becas Investigación Básica para el Descubrimiento de una Vacuna contra el VIH destinará 10 millones de dólares para financiar 20-30 solicitudes, mientras que el programa Tácticas Altamente Innovadoras para Interrumpir la Transmisión del VIH (HIT-IT en sus siglas en inglés) reservará 4,5 millones para 5-10 solicitudes. Los dos programas de becas, que serán financiados este año, fueron creados para abordar algunas de las cuestiones más apremiantes presentes hoy en día en la investigación en vacunas, incluyendo la mejora de nuestra comprensión de la respuesta del sistema inmunitario a la infección natural y la vacunación, los nuevos mecanismos y rutas que podrían aprovechar las vacunas, y el desarrollo de mejores modelos animales para evaluar las candidatas a vacuna, entre otras.

El pasado año, la Fundación Bill y Melinda Gates, el principal donante privado a la investigación en VIH/sida, concedió becas de 100.000 dólares, a distribuir en cinco años, para 105 investigadores a través de su programa Exploración de Grandes Retos. Estas becas serán concedidas a las personas que aporten ideas novedosas transversales a diversos ámbitos, incluyendo la investigación en vacunas contra el sida y, al igual que HIT-IT, se dirige a propuestas creativas de alto riesgo que, tradicionalmente, habrían tenido problemas para atraer financiación privada y pública.

Por su parte, IAVI ofrece su Fondo para la Innovación (de dos años de antigüedad), que proporciona un dinero con el fin de atraer al campo de las vacunas contra el VIH tecnologías novedosas y en sus primeras fases de desarrollo. Este fondo, respaldado en parte por una ayuda de la Fundación Gates, ha concedido seis becas desde su creación en agosto de 2007 y se esperan otorgar otras nueve más en los próximos dos años.

Aunque el Fondo para la Innovación mantiene y financia proyectos de investigadores académicos, el programa se dirige, principalmente, a identificar tecnologías novedosas dentro de la industria, afirma Kalpana Gupta, directora de nuevas alianzas e iniciativas de IAVI.

No obstante, este nuevo mapa de ruta hacia la innovación se está trazando en un momento de gran incertidumbre económica. Se ha producido un brusco retroceso de la economía mundial, y lo que podría ser una recesión profunda y duradera está proyectando su sombra sobre el ámbito de la investigación, que ya lidiaba con unos presupuestos ajustados y una competencia creciente por las ayudas económicas. Si bien el director de NIAID, Anthony Fauci, no contempla ningún recorte en el gasto en sida en el futuro próximo, tampoco prevé nuevas aportaciones. Aun así, afirmó que los 14,5 millones prometidos para los programas HIT-IT e Investigación para el Descubrimiento de una Vacuna están garantizados. Además, indicó que la organización “se ha comprometido no sólo a mantener, sino a aumentar la investigación en vacunas contra el VIH”, especialmente en lo referente a la ciencia básica. Fauci señala que esto implica desviar fondos de otras partidas del presupuesto para sida de NIAID consideradas “menos apremiantes”.

Los investigadores de este campo han comprendido que tendrán que pasar el testigo a la siguiente generación. Los problemas científicos están ahí y para resolverlos se requerirán unos investigadores jóvenes, talentosos y creativos.

— Dan Barouch

“Es obvio que existe mucho interés en la investigación en vacunas contra el VIH”, afirma Fauci. “Gran parte de ella proviene de grupos filantrópicos. Sin embargo, en una economía en caída libre, queda la duda de si las personas se mostrarán más reacias a dar dinero a estos grupos”. También resulta preocupante que el retroceso económico pueda men- guar el apoyo filantrópico a unos proyec- tos de alto riesgo que, probablemente, acabarán teniendo más fracasos que éxi- tos.

## La siguiente generación

Otro modo de estimular la innovación consiste en alentar a más investigadores en fases incipientes de sus carreras a que entren en el campo de la vacuna contra el sida. Los jóvenes investigadores tienden a

mostrar una cierta curiosidad ingenua que favorece la exploración, por lo que suelen ser más propensos a adoptar enfoques no- vedosos para abordar cuestiones que han confundido a sus mentores.

La Coalición Mundial para las Vacu- nas contra el VIH/Sida, una alianza inter- nacional de investigadores y donantes, se centra en la identificación de posibles so- luciones sobre la mejor forma de atraer y mantener a los jóvenes científicos en el campo de las vacunas contra el VIH a través de su Iniciativa para Investigadores Jóvenes y en el Inicio de su Carrera (YECI, en sus siglas en inglés).

“No somos un donante”, afirma Alan Bernstein, director ejecutivo de la Coali- ción. Y añade: “No es nuestra responsabi- lidad ni misión encargarnos directamente de la financiación, pero creo que, en este

caso, nuestra labor consiste en poner de relieve un problema u oportunidad, ofre- cer posibles modos de abordarlo, y des- pués presentar esto a los donantes”.

Dan Barouch, profesor adjunto de me- dicina del Centro Médico Diaconisa Beth Israel de Boston (EE UU) y Thumbi Ndung’u, profesor adjunto de Investiga- ción en VIH/sida de la Universidad de KwaZulu Natal en Durban (Sudáfrica), fueron designados para presidir el Comité YECI establecido por la Coalición.

El Centro para la Inmunología de la Vacuna del VIH/Sida y la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (CHAVI y HVTN, respectivamente, en sus siglas en inglés), ambos financiados por NIAID, también están buscando científicos en sus primeros pasos profesionales, principal- mente a los interesados en investigación

*continúa en la pág. 4*

## NOTICIAS INTERNACIONALES *por Regina McEnergy*

### CDC, PEPFAR y ONUSIDA tienen nuevos responsables

RECIENTEMENTE, SE HA PRODUCIDO UNA AVALANCHA de cambios en el personal y las políticas que afectan a la salud mundial y el VIH/sida, incluidos muchos nombramientos po- líticos en las agencias del Gobierno estadounidense, que han coincidido con la toma de posesión del Presidente Barack Obama el 20 de enero.

La administración de Obama nombró a Richard Besser [pediatra y autoridad destacada en preparación frente a catástrofes] director suplente de la principal agencia de salud pública del Gobierno de EE UU: los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, en sus siglas en inglés). El secretario de Servicios Sanitarios y Humanos de Obama designará un director permanente. Besser sustituye a Julie Gerberding, una médica con larga experiencia en sida, que dimitió el 20 de enero tras seis años como directora de los CDC.

Otro cambio clave en la administración de la salud pública se produjo este mes con la dimisión de Mark Dybul, Coordinador Mundial de EE UU para el sida y que dirigió el Plan de Emergencia del Presidente de EE UU para Paliar el Sida (PEPFAR, en sus siglas en inglés) bajo el mandato del ex Presidente George W. Bush. El Departamento de Estado del país norteamericano, que tiene autoridad sobre el Coordinador Mundial para el sida, confirmó que se pidió a Dybul que presentara su renuncia. Un representante del Departamento de Estado señaló que no sabían cuánto tiempo transcurriría antes de que se nombrara un sustituto para Dybul. El PEPFAR, que ha recibido elogios generalizados, ha

financiado el suministro del tratamiento antirretroviral imprescindible para 1,7 millones de personas con VIH en países en desarrollo. El programa, anunciado por primera vez por Bush en 2002, fue reaprobadado el año pasado por un importe de 45.000 millones de dólares, entre los cuales se incluía una partida de 9.000 millones para financiar programas que aborden la malaria y la tuberculosis (véase *VAX de agosto de 2008*, Noticias Internacionales, “La aprobación del PEPFAR”).

Estas variaciones en el seno de las agencias y los departamentos estadounidenses coinciden con un cambio en el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/Sida (ONUSIDA). A principios de diciembre, la agencia nombró a su subdirector ejecutivo de Programas, Michel Sidibé, director de ONUSIDA, en sustitución de Peter Piot, un médico belga que ayudó a crear ONUSIDA y que ha sido su director desde 1995. Sidibé, que es originario de Mali, posee una larga trayectoria en el seno de las Naciones Unidas, incluidos 14 años en UNICEF.

Actualmente, Piot preside el Consejo de Directores de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH/Sida (Global HIV Vaccine Enterprise) y, durante cinco meses, trabajará también como asesor de alto nivel en temas de salud en la Fundación Bill y Melinda Gates. Después, Piot planea crear un instituto de salud mundial en el Imperial College de Londres (Reino Unido) que se dedicará a combatir el sida, la tuberculosis, la malaria y otras enfermedades mortales que afectan a los países pobres. ■

con primates no humanos. El pasado año, CHAVI y HVTN empezaron a solicitar propuestas de estudios piloto de investigadores jóvenes para “reforzar los vínculos entre los estudios con primates no humanos y la investigación humana, abordando cuestiones clave en la búsqueda de una vacuna segura y eficaz”.

Barouch afirmó que, irónicamente, los hallazgos del ensayo STEP han ofrecido una enorme oportunidad a los jóvenes investigadores. “El futuro nunca se ha presentado más prometedor, ya que el fracaso de la [candidata] evidencia que hay mucha investigación por hacer”, señala el profesor, un inmunólogo molecular que estudia las vacunas basadas en células-T. “Los investigadores de este campo han comprendido que tendrán que pasar el testigo a la siguiente generación. Los problemas científicos están ahí, y para resolverlos, se requerirán unos investigadores jóvenes, talentosos y creativos”.

No obstante, superar estos retos, en

especial en los países golpeados con mayor dureza por la epidemia, requerirá una inversión a largo plazo para evitar la fuga de cerebros que ha impedido que muchos países africanos desarrollaran su propia infraestructura de investigación y pudieran retener a sus científicos, afirma Ndung’u, un virólogo formado en Harvard cuyo instituto de investigación en Durban se construyó, principalmente, con fondos de la Fundación Doris Duke.

“Lleva tiempo poner en pie una buena institución de investigación”, señala Ndung’u. “Se han concedido muchas becas a investigadores para realizar su trabajo en África, pero no creo que esos beneficiarios se comprometieran mucho en términos de garantizar que hubiera un camino que desarrollar y mantener”.

En los países desarrollados y con buenas infraestructuras de investigación, cada vez es más complicado conseguir dinero. “Se está poniendo cada vez más difícil entrar en los grandes laboratorios

porque no tienen dinero”, reconoce Galit Alter, cuyo mentor fue Marcus Altfeld, inmunólogo de Harvard y director del programa de inmunidad innata del Centro Partners para la Investigación en Sida, y que actualmente dispone de su propio laboratorio de investigación allí.

“Lo más importante de la cumbre de NIAID, creo, fue animar a los investigadores a no rendirse”, afirma Alter. “Aunque la financiación está complicada, realmente hay motivos para continuar en esto. Es la supervivencia de los más aptos. Los que sobrevivan serán los creadores”.

Alan Bernstein tiene la esperanza de que las recomendaciones del Comité YECI supongan una atracción hacia el ámbito de la vacuna contra el sida; y aún más: “Estas cuestiones no son específicas de la investigación en vacunas contra el VIH. Hoy en día, los jóvenes tienen sus propios retos en la investigación biomédica. Si no nos renovamos como comunidad científica, tendremos un problema”. ■

## [CUESTIONES BÁSICAS]

# Entender el enigma de la activación inmunitaria en el VIH/sida

¿Por qué motivo la activación crónica del sistema inmunitario durante la infección por VIH provoca, en realidad, la progresión de la enfermedad?

Por Regina McEnery y Kristen Jill Kresge

EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS, el despliegue del sistema inmunitario del cuerpo humano (tanto su rama innata como la adaptativa) le permite vencer al patógeno invasor (véase *VAX de julio de 2008*, edición especial, “Entender el sistema inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida”). Sin embargo, el VIH se comporta de forma única, dado que ataca directamente a las células del sistema inmunitario, lo que provoca la destrucción lenta de las defensas del organismo. Una vez que se alerta de la presencia del VIH al sistema inmunitario adaptativo, éste responde a través de la producción de células-T CD4 específicas frente al virus, que orquestan la actividad de las células-T CD8, también conocidas como

células-T asesinas debido a su capacidad para matar células infectadas por virus. Si bien las células-T son beneficiosas a la hora de suprimir el VIH, el virus actúa sobre ellas como objetivo preferente y las destruye. Al generarse más células-T CD4 en respuesta al VIH, mayor es también el número de células que el virus infecta y mata, creándose un círculo destructivo.

En el momento en que el virus destruye un número importante de estas células inmunitarias, la capacidad del cuerpo humano para controlar el VIH se ve gravemente comprometida. Una persona recibe un diagnóstico de sida cuando su recuento de CD4 desciende por debajo de un cierto nivel (menos de 200 células en un mililitro de

sangre). Cuando su sistema inmunitario está tan debilitado, la persona también es susceptible de contraer muchas otras infecciones bacterianas o virales, las cuales, en personas con sida, reciben el nombre de infecciones oportunistas.

Durante el curso de la infección por VIH se pierden muchas células-T debido a que el virus las infecta directamente y las elimina. No obstante, se sospecha que el virus también utiliza otro mecanismo para inducir una disfunción inmunitaria. Aunque estos mecanismos no se comprenden del todo, algunos científicos creen que la presencia del VIH sobreestimula el sistema inmunitario. El VIH es una infección crónica y existen pocos o ningún indicio de



que nadie infectado por el mismo haya podido eliminar alguna vez el virus de su cuerpo. Mientras el VIH está presente, el sistema inmunitario se encuentra en un constante estado de activación o alerta máxima, esforzándose por producir respuestas inmunitarias para controlar la rápida propagación del virus. Existe un amplio consenso entre los investigadores en que este estado crónico de activación inmunitaria sirve para aumentar la capacidad del virus para causar enfermedad, un concepto conocido como patogénesis. Sin embargo, si bien hay algunas hipótesis sobre cómo el VIH causa activación inmunitaria crónica, aún se están investigando los mecanismos concretos.

### Pistas procedentes de primates no humanos

Los estudios realizados en primates no humanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia símica (VIS, el equivalente en monos del VIH) sugieren que la activación inmunitaria crónica podría desempeñar un papel crucial en la patogénesis. Los macacos *rhesus*, que se utilizan a menudo en la investigación de vacunas contra el sida, desarrollan una enfermedad similar a este síndrome tras la infección por el VIS. No obstante, existen algunas especies de primates no humanos, entre los que figuran los mangabeyes grises y los monos verdes africanos, que no desarrollan síntomas similares al sida ni muestran ningún otro resultado nocivo debido a la infección por VIS (véase ‘Cuestiones Básicas’ del

VAX de septiembre de 2008, ‘Entender el control de la replicación viral’). Aunque los mangabeyes grises infectados por VIS tienen niveles elevados de virus circulando en su sangre, son capaces de mantener niveles normales de células-T CD4. Curiosamente, los investigadores han observado, además, que el sistema inmunitario de los mangabeyes grises infectados por VIS no está activado de forma crónica, a diferencia de lo que sucede en los macacos *rhesus* infectados por este virus o las personas con VIH. Esto podría explicar, en parte, por qué aquéllos son capaces de evitar el desarrollo del sida. Se prevé realizar más estudios para observar si el aumento artificial del nivel de activación inmunitaria en estos animales desencadenará la progresión de la enfermedad.

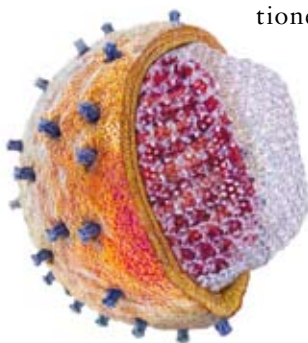
### Causas de la activación inmunitaria

Los estudios efectuados en humanos con VIH han evidenciado que, durante las primeras etapas de la infección, el virus infecta y mata rápidamente las células-T presentes en los tejidos de la mucosa, produciéndose la mayor destrucción de células-T CD4 en el intestino (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de abril de 2006, ‘Entender las primeras etapas de la infección por VIH’). En la mayoría de personas, nunca llega a recuperarse el gran número de células inmunitarias que se pierden en el intestino en las fases tempranas de la infección, ni siquiera tras el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Algunos investigadores proponen que esta depleción masiva de células-T en el intestino

permite que las bacterias patógenas presentes allí habitualmente puedan escabullirse y circular de manera más abierta por el cuerpo, aumentando la carga sobre el sistema inmunitario. Éste es un factor que los científicos piensan que podría contribuir en el nivel elevado de activación inmunitaria en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana.

El VIH, asimismo, actúa sobre un subgrupo de las células-T responsables de atenuar las respuestas inmunitarias y mantener a punto el sistema inmunitario. Estas células-T, denominadas reguladoras, desempeñan un papel importante en la supresión de las respuestas inmunitarias una vez se ha eliminado la infección y también evitan que el sistema inmunitario se exceda y ataque al propio organismo. Se sabe poco acerca de la función de las células-T reguladoras en la infección por VIH, pero se trata de un campo de investigación abierto que, quizá, arroje más luz sobre la labor de la activación inmunitaria en la patogénesis del VIH.

Aunque el objetivo ideal es desarrollar una vacuna contra el sida capaz de prevenir completamente la infección por VIH, una que tuviera una eficacia parcial, capaz de controlar el virus en los primeros días de la infección, podría ayudar a evitar el grave daño que sufre el sistema inmunitario y permitir que el organismo controle mejor al virus. Esto podría aliviar algunas de las causas de la activación inmunitaria crónica y, tal vez, ayudar a retrasar la progresión de la infección en personas que pudieran infectarse por VIH a través de la exposición natural, a pesar de la vacunación. ■



Se sabe poco acerca de la función de las células-T reguladoras en la infección por VIH, pero se trata de un campo de investigación abierto que, quizá, arroje más luz sobre la labor de la activación inmunitaria en la patogénesis del VIH.