

# vax

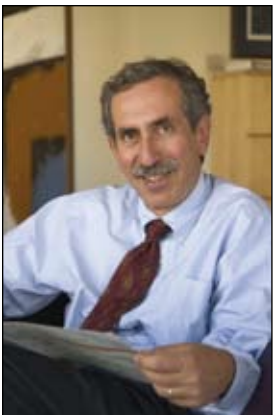


Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## Una entrevista a Alan Bernstein

Al timón de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH. *Por Kristen Jill Kresge*



El doctor Alan Bernstein es un reconocido investigador cuya variada carrera abarca numerosos ámbitos. Bernstein ha firmado más de 200 publicaciones científicas revisadas por iguales y fue el presidente fundador de los Institutos Canadienses de Investigación para la Salud (CIHR, en sus siglas en inglés), a los que ayudó a convertirse en una agencia investigadora líder, con un presupuesto anual de 1.000 millones de dólares. Con anterioridad, había sido director de investigación en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York (EE UU).

En enero de 2008, Bernstein inició una nueva etapa en su carrera, al tomar el mando de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH (Global HIV Vaccine Enterprise) como director ejecutivo inaugural. Su nombramiento se produjo apenas unos meses después de que el ensayo de fase IIb de prueba de concepto conocido como STEP mostrara que la candidata a vacuna de Merck no consiguió ofrecer ningún tipo de protección frente al VIH. Esto condujo a la recalibración de los esfuerzos de investigación, y Bernstein, como recién llegado, se propuso aportar su perspectiva y experiencia fresca en otras áreas de investigación a los esfuerzos de desarrollo de una vacuna contra el sida.

### ¿Cómo tomaste la decisión de aceptar el cargo de primer director ejecutivo de la organización?

Mi decisión de unirme a esta entidad respondió a diversos motivos. Obviamente, uno de ellos fue la magnitud del problema. El VIH/sida constituye el principal reto sanitario al que se enfrenta hoy en día el mundo y, por ello, es difícil decir no a la oportunidad de participar en su resolución. En segundo lugar, los desafíos científicos son tan grandes que quise aprovechar la posibilidad de contribuir con lo que pudiera como experto fuera de ese campo. Además, realmente me interesan las características únicas del modelo de la Coalición. Creo que la oportunidad de implicarme con una organización que representa una colabora-

ción entre todos los grandes donantes a la investigación sobre el VIH de todo el mundo y de convocar en su nombre un debate que puede acabar articulando la vía más rápida para llegar a una vacuna era fascinante, especialmente teniendo en cuenta mi formación.

Al considerar todo esto en conjunto y hablarlo con mi mujer, se hizo evidente que diría que sí. En realidad, tras abandonar CIHR, habría sido bastante feliz durmiendo durante un año.

### ¿Cómo fue incorporarse al campo de las vacunas contra el sida tras el ensayo STEP?

Mi nombramiento se anunció unas dos semanas después de hacerse públicos los

resultados del ensayo STEP y, realmente, fue un momento interesante. La comunidad científica reaccionó de forma muy negativa a esos resultados, había mucha decepción. Fue mucho más de lo que yo habría podido suponer. Creo que las expectativas en este campo han sido muy altas y que la presión

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Comienzan los ensayos clínicos de dos regímenes tipo inducción-refuerzo

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender la inmunidad innata y el VIH

## DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

## REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

## REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEney

## 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



para conseguir una vacuna lo antes posible ha sido tan grande que todos los científicos y todos los donantes, tanto los directamente implicados como los que no, acusaron el golpe del ensayo STEP.

Pienso que esto demuestra una de las grandes fortalezas de este ámbito, que es que todo el mundo desea una vacuna, tanto si la están desarrollando ellos mismos como

si no, ya que comprenden el coste humanitario que supone no disponer de una. Al fin y al cabo, es lo que realmente importa y lo que hace diferente a este campo. En los ámbitos que mejor conozco, como la investigación sobre el cáncer, la mayoría de los ensayos no funciona. Cuando un ensayo sobre el cáncer llega a la portada de un periódico es cuando tiene éxito, no cuando fracasa. Eso es a lo que estaba acostumbrado.

Para mí, supuso un momento muy interesante para entender lo que condujo al ensayo STEP y cómo debería formularse la ciencia en adelante.

## ¿Qué otras diferencias has observado entre la investigación en cáncer y el ámbito de la vacuna contra el sida?

Creo que la imagen que da el campo de la vacuna contra el sida es que se trata tan sólo de desarrollar productos, frente a la necesidad de realizar gran ciencia, como es el caso de la investigación en cáncer. Considero que éste es un motivo por el que los jóvenes no ven necesariamente un papel para ellos mismos en el ámbito de las vacunas contra el sida. Estoy generalizando, porque es obvio que hay un montón de personas jóvenes en este campo, pero no es la cantidad a la que estoy habituado en la investigación en cáncer o en otras áreas.

Tenemos que asegurarnos de renovar a la actual generación de científicos tan distinguidos, muchos de los cuales llegaron a este ámbito a mediados de la década de 1980, cuando se descubrió el virus por primera vez.

Asimismo, se ha desarrollado gran cantidad de nuevas tecnologías gracias a los avances producidos en el estudio de la genómica y, de nuevo, tenemos que asegurarnos de que se incorporan completamente en el esfuerzo para desarrollar una vacuna contra el VIH, como ocurre en la investigación en cáncer.

## ¿Qué se está haciendo para alentar que los jóvenes científicos investiguen en vacunas contra el sida?

La Coalición está reuniendo a un grupo de jóvenes investigadores de todo el mundo y les pregunta qué necesitan y qué consideran que falta en este campo. Definitivamente, estamos identificando cuestiones importantes a largo plazo respecto a la financiación y el patrocinio.

Al mismo tiempo, estamos perdiendo muchos investigadores jóvenes con talento que se forman en el mundo desarrollado y que después regresan a los países en vías de desarrollo, donde carecen de los recursos para continuar su investigación. También tenemos que abordar este tema.

## Una estrategia emprendedora

La Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH es una alianza internacional de investigadores, donantes y activistas comprometidos en acelerar el desarrollo de una vacuna contra el VIH. La idea de la Coalición fue propuesta originalmente en 2003, en un artículo de *Science* firmado por 24 destacados investigadores de las vacunas contra el sida. En él se argumentaba que el tamaño de la investigación en aquel momento era insuficiente para despejar los principales retos científicos que impedían el desarrollo de una vacuna contra el sida. El enfoque de la Coalición, inspirado en parte en el del Proyecto Genoma Humano, pretendía atraer financiación adicional para respaldar los esfuerzos de colaboración a gran escala entre múltiples organizaciones e instituciones. En 2005, la Coalición publicó su Plan Estratégico Científico, en el que se exponía una visión compartida de las prioridades de investigación en el campo.

Tras esto, la Coalición tuvo éxito rápidamente en la movilización de unos niveles significativos de nuevos fondos para este esfuerzo. El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, perteneciente a los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIAID y NIH, respectivamente, en sus siglas en inglés), concedió 300 millones de dólares a lo largo de siete años para fundar el Centro para la Inmunología de la Vacuna del VIH/SIDA (CHAVI, en sus siglas en inglés), y la Fundación Bill y Melinda Gates aportó 287 millones de dólares a la Colaboración para el Descubrimiento de una Vacuna contra el Sida. Estas dos iniciativas de colaboración a gran escala están auspiciadas por la Coalición.

## ¿Qué otras áreas consideras que deberían atenderse más en el ámbito de las vacunas contra el sida?

Creo que tenemos que entender mejor la respuesta inmunitaria de la persona al VIH. Tenemos un virus que afecta profundamente al sistema inmunitario y aún no hemos documentado por completo las respuestas de este sistema cuando alguien se infecta. Por ejemplo, hay personas que pre-

sentan niveles elevados de virus en sangre, mientras que otras (como los controladores de élite) los tienen muy bajos y todavía no sabemos por qué. Hemos de comprender los mecanismos subyacentes en estas diferencias.

Pienso que es necesario un mayor solapamiento entre la investigación realizada en vacunas contra el VIH y la de otros ámbitos. Tenemos que asegurarnos de que

todas las nuevas ideas, si son relevantes, se aprovechen en el desarrollo de una vacuna.

## ¿Cuáles son las principales áreas de interés para la Coalición?

Una de nuestras principales prioridades a lo largo del próximo año será poner al día el actual Plan Estratégico Científico, que fue elaborado en 2005. Este plan está diseñado

continúa en la pág. 4

## NOTICIAS INTERNACIONALES *por Regina McEnery*

### Comienzan los ensayos clínicos de dos regímenes tipo inducción-refuerzo

#### GeoVax lanza un ensayo de fase IIa

En EE UU y Perú ya se están inscribiendo voluntarios para un ensayo de fase IIa destinado a probar la seguridad y la capacidad inmunogénica de un régimen tipo inducción-refuerzo de dos candidatas a vacuna desarrolladas por la empresa estadounidense GeoVax. Este ensayo, conocido como HVTN 205, se inició el 1 de diciembre (Día Mundial del Sida) y contará con 225 participantes.

Los participantes que aleatoriamente reciban las candidatas a vacuna tomarán un régimen tipo inducción-refuerzo de dos dosis de una candidata de ADN que porta tres fragmentos, o inmunógenos, del VIH y, posteriormente, dos dosis de un vector viral tipo vacuna de Ankara modificada (MVA, en sus siglas en inglés), que lleva los mismos inmunógenos. El vector MVA es incapaz de provocar enfermedad y ninguna de las candidatas a vacuna puede producir la infección por VIH.

Harriet Robinson, vicepresidenta de Investigación y Desarrollo de GeoVax, afirma que las candidatas a vacuna mostraron un “control fabuloso” de la infección por un virus híbrido que combina partes del VIH y del VIS (siglas de virus de la inmunodeficiencia simiica, el equivalente al VIH en monos) en unos estudios preclínicos con primates no humanos. Las candidatas no funcionaron tan bien con la exposición al VIS, pero de todos modos consiguieron una carga viral diez veces menor a los seis meses, en comparación con los animales de control no vacunados, declara Robinson.

#### Empiezan las vacunaciones en un ensayo de fase I de IAVI

IAVI, en colaboración con St. Stephen's AIDS Trust y el Hospital Chelsea & Westminster del Reino Unido, ha puesto en marcha en Londres un ensayo clínico de fase I que cuenta con 32 voluntarios para evaluar la seguridad y las respuestas inmunitarias inducidas por dos candidatas a vacuna del sida administradas en un régimen tipo inducción-refuerzo.

Una de estas candidatas, denominada TBC-M4, emplea un vector MVA para transportar fragmentos no infecciosos del

VIH con la esperanza de inducir una respuesta inmunitaria contra el virus. Esta candidata, desarrollada en colaboración con el Instituto Nacional del Cólera y las Enfermedades Entéricas de la India, fue probada previamente en un ensayo de fase I realizado en Chennai (la India). En este nuevo ensayo, la administración de TBC-M4 será precedida por la de una candidata a vacuna basada en ADN conocida como ADVAX, desarrollada en el Centro Aaron Diamond para la Investigación sobre el Sida en la ciudad de Nueva York (EE UU), en colaboración con la universidad Rockefeller e IAVI. Las inoculaciones de ADVAX se realizarán utilizando un dispositivo denominado Biojector 2000, que no usa agujas, para comprobar si este sistema de administración induce unas respuestas inmunitarias más potentes que la tradicional inyección.

Este ensayo del Reino Unido también permitirá valorar las virtudes de una nueva prueba de laboratorio, el ensayo de supresión viral, a la hora de determinar si las células-T CD8 aisladas de los voluntarios del mismo (producidas en respuesta a las candidatas a vacunas) son capaces de inhibir el VIH en el laboratorio. “Lo que nos gustaría hacer es comprobar si las células-T CD8 tras la vacunación evitan el crecimiento del virus”, afirma Jill Gilmour, directora principal de investigación clínica de IAVI.

La prueba empleada en este estudio es una versión optimizada de la desarrollada por Bruce Walker, director del Centro Partners para la Investigación en Sida en el Hospital General de Massachusetts (EE UU), quien, durante mucho tiempo, defendió el uso de este tipo de pruebas para determinar la función de las células inmunitarias producidas como respuesta a la vacunación. En la mayoría de los casos, las respuestas inmunitarias inducidas por las candidatas a vacuna en los ensayos clínicos se valoran utilizando la prueba ELISPOT, que permite detectar el número de CD8 que están segregando unas proteínas específicas conocidas como citocinas, pero no medir la capacidad de estas células para inhibir realmente el VIH (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de agosto de 2007 sobre ‘Entender la capacidad inmunogénica’).

para ofrecer un amplio marco de trabajo en este campo y debería reflejar los cambios profundos que se han producido en la ciencia a lo largo de los últimos cinco años. El nuevo plan estratégico identificará las oportunidades en este ámbito, así como algunos de los obstáculos, y ofrecerá sugerencias concretas respecto al modo de abordarlos. Posteriormente, podemos renovar el plan científico de forma anual o cada dos años y ver cómo vamos. Creo que es un modo en el que podemos aportar algo.

En la actualidad, existen cuatro áreas de interés para la Coalición: atraer y mantener investigadores jóvenes en el inicio de su carrera, garantizar que la biología de sistemas forme parte de la investigación en vacunas contra el VIH, acercar la diferencia entre investigación preclínica y clínica del VIH, y alentar de forma activa una actitud que favorezca el compartir conocimiento y datos. La Coalición también ha creado un Comité Científico que cuenta con dieciocho de los principales investigadores en VIH y biomedicina del mundo y que celebrará su primer encuentro en enero. Su tarea será identificar aquellas áreas de la investigación en vacunas contra el virus de

la inmunodeficiencia humana que requieran una mayor atención y recursos y aquellas que deberían abandonarse.

### ¿Cree que se necesita más financiación para investigar en vacunas contra el sida?

Es difícil de decir si necesitas más dinero o no en cualquier área de la ciencia. Lo que no sabemos y nunca sabríamos es si el disponer de más dinero para investigación aceleraría el desarrollo de una vacuna. Creo que aún hay muchas buenas ideas por aplicar que no están siendo bien financiadas hoy en día.

Tras el ensayo STEP, también se ha producido un gran debate respecto al equilibrio entre gasto en ensayos clínicos e investigación básica. Creo rotundamente que debemos hacer más en investigación básica, pero asimismo considero que necesitamos investigar más para comprender la respuesta inmunitaria humana al VIH y a sus inmunógenos.

### ¿Cuál es su impresión general sobre el campo de la vacuna contra el sida y qué ideas tiene respecto a lo que de-

### bería hacerse de otro modo?

Me ha impresionado mucho la calidad de las personas que trabajan en este ámbito, así como los diferentes equipos y redes. Para mí, el desafío es cómo aportar algo, dado el talento que ya existe. Sé que tomé la decisión correcta al elegir este campo por la cálida bienvenida que me ha ofrecido todo el mundo de la sociedad científica, así como los donantes.

Lo que creo que tenemos que hacer de otro modo es huir urgentemente de la expectativa de que el próximo ensayo constituirá un gran triunfo. No debemos venirnos abajo porque uno o dos ensayos hayan fracasado o no hayan seguido adelante, puesto que no es así cómo avanza la ciencia.

En el campo del sida nos hemos acostumbrado porque el tratamiento ha funcionado espectacularmente bien. Pero es importante recordar que los fármacos que constituyen la terapia tienen efectos secundarios, son caros y no curan a nadie de la enfermedad, por lo que no habremos resuelto en realidad el problema del tratamiento hasta que resolvamos el de la prevención. ■

## [CUESTIONES BÁSICAS]

# Entender la inmunidad innata y el VIH

¿Qué papel desempeñan las respuestas inmunitarias en la defensa frente a la infección por VIH?

Por Regina McEnery

LOS SERES HUMANOS NOS VEMOS EXPUESTOS repetidamente a diversos patógenos, incluyendo virus y bacterias. El organismo se defiende frente a ellos empleando una compleja red de células, tejidos y órganos que, en conjunto, constituyen el sistema inmunitario humano (véase el ejemplar especial del *VAX de julio de 2008*: 'Entender el sistema inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida'). El sistema inmunitario se divide en dos, el innato y el adaptativo, los cuales desempeñan un papel crítico en la eliminación de los patógenos invasores.

El sistema inmunitario innato constituye la primera línea de defensa frente a los virus y las bacterias. Las células de este sistema detectan a los virus invasores e inten-

tan controlarlos o eliminarlos. Las células dendríticas y los macrófagos tienen una gran importancia a la hora de reconocer los virus invasores como el VIH y, entre otros lugares, se encuentran en los tejidos de las mucosas. Estas células serían como "el servicio de seguridad de 24 horas" del organismo y están patrullándolo constantemente en busca de patógenos del exterior. Una vez que entran en contacto con los virus, utilizan sus protuberancias, similares a dedos, para asir las partículas hostiles. A continuación, las células dendríticas descomponen el virus en pequeños fragmentos, denominados epítopos, que son dispuestos en la superficie celular. Cuando estas células dendríticas se desplazan a los nódulos lin-

fáticos -los centros de comunicación del sistema inmunitario-, los fragmentos del VIH en sus superficies actúan como señales de alarma, alertando a otras células inmunitarias de la presencia del virus.

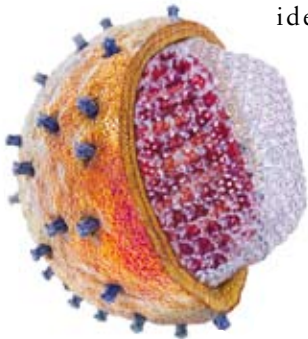
Las respuestas inmunitarias innatas se activan poco después de que se produzca una infección, pero no son específicas, por lo que, si el patógeno es un virus del resfriado o el VIH, el sistema inmunitario innato responde de igual modo. Si la respuesta inmunitaria innata no es capaz de eliminar el virus o la bacteria, o si el patógeno consigue eludir esta respuesta, entra en acción la sección adaptativa del sistema inmunitario. Las respuestas inmunitarias adaptativas, que incluyen respuestas inmunitarias celu-

lares (células-T CD4 y CD8) y anticuerpos (proteínas en forma de Y que actúan, principalmente, uniéndose a los virus y evitando que infecten sus células diana), son específicas del patógeno y, en consecuencia, tardan más en activarse, por lo general, varios días.

## El estudio de las respuestas inmunitarias

Las respuestas inmunitarias adaptativas generadas tras una infección por VIH han sido objeto de un estudio detallado y se sigue intentado determinar todas sus características. Los investigadores en el campo de las vacunas contra el sida también son capaces de detectar y medir las respuestas celulares y de anticuerpos inducidas en las personas que han recibido diversas candidatas a vacuna durante los ensayos clínicos.

No obstante, aunque se acepta de forma generalizada que la inmunidad innata es crucial a la hora de dar forma a la respuesta del organismo frente al VIH, este tipo de respuesta es mucho más difícil de estudiar. Las respuestas inmunitarias innatas sólo permanecen activas entre seis y siete días tras la adquisición del VIH, por lo que las personas recién infectadas por el virus tendrían que ser identificadas muy rápido para poder estu-



diar las respuestas inmunitarias innatas. Además, con frecuencia, el VIH se transmite por vía sexual y, por tanto, este tipo de respuesta inmunitaria (que puede desempeñar un papel clave en el momento de la infección o poco después) puede estar oculto en zonas de las mucosas difíciles de estudiar. A pesar de estas complicaciones, se están realizando esfuerzos para identificar a las personas infectadas lo antes posible tras la adquisición del VIH y para clasificar mejor las primeras interacciones entre el virus y el sistema inmunitario innato.

También es probable que este sistema desempeñe un papel importante en la respuesta de las vacunas candidatas contra el sida, pero es una cuestión que no está del todo clara. Los investigadores implicados en el ensayo de fase IIB de prueba de concepto conocido como STEP están analizando actualmente los tipos de respuestas inmunitarias innatas inducidas en los voluntarios que recibieron la candidata a vacuna de Merck. Estos análisis quizá arrojen más luz sobre el papel de la inmunidad innata tras la vacunación.

## Un virus astuto

El VIH utiliza diversos trucos para evadir las respuestas inmunitarias montadas contra él. Una de las ventajas del virus es que ataca e infecta, principalmente, a las células-T CD4, un componente básico de la respuesta inmunitaria adaptativa contra el VIH. La capacidad del virus para mutar de

manera constante le permite también evadir las respuestas de anticuerpos.

Sin embargo, aún no se entiende por completo el modo en que el VIH manipula el sistema inmunitario innato. Es posible que los macrófagos y las células dendríticas estén ayudando involuntariamente al virus de la inmunodeficiencia humana transportando partículas del mismo directamente a sus células-T CD4 diana, a las que infecta con posterioridad. También se cree que el VIH afecta a otras funciones del sistema inmunitario innato, incluyendo la capacidad funcional de un subgrupo de células, denominadas células asesinas naturales, que, de otro modo, reconocerían y destruirían a las células infectadas por el VIH.

## Investigación en marcha

Para clarificar el desconocido papel que desempeña la inmunidad innata en la infección por VIH, se está estudiando a distintos grupos de personas. Un grupo interesante son los seronegativos altamente expuestos, pacientes que consiguen evitar la infección durante años a pesar de la constancia de repetidas exposiciones al virus. En estudios anteriores se descubrió que algunas mujeres resisten de forma inexplicable a la infección por VIH pese a practicar sexo comercial y haberse expuesto reiteradamente al virus. Algunos científicos han planteado la hipótesis de que la inmunidad innata tal vez explique su aparente capacidad para evitar la infección por VIH. ■

**Se acepta de forma generalizada que la inmunidad innata es crucial a la hora de dar forma a la respuesta del organismo frente al VIH.**