

vax

en español

BOLETÍN DEL IAVI REPORT

www.iavi.org

HIV/AIDS VAX es un boletín mensual que ofrece una versión condensada y accesible de los artículos del *IAVI Report*, un boletín sobre la investigación en vacunas de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA. *HIV/AIDS VAX* está disponible en versión electrónica y en documento pdf. Los grupos que deseen publicar sus propias ediciones combinando los artículos de *VAX* con noticias locales pueden también pedir una plantilla del *HIV/AIDS VAX*. Para más información, se puede enviar un mensaje a vax@iavi.org.

Invitamos a reproducir y distribuir los artículos de *HIV/AIDS VAX* por entero, con el mensaje de crédito siguiente: *Este artículo ha sido reproducido a partir del número mes/año de HIV/AIDS VAX, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (www.iavi.org/iavireport).*

SEPTIEMBRE 2004

Vol.2 ■ Núm.8

En este número

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

- ◆ Merck va a empezar el ensayo grande con el vector de adenovirus
- ◆ Resultados decepcionantes de las vacunas candidatas DNA/MVA contra el SIDA

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ◆ En África debe tratarse conjuntamente el VIH y la tuberculosis

LO MÁS DESTACADO

- ◆ Informe de Bangkok: la epidemia se diversifica

CUESTIONES BÁSICAS

- ◆ Entender los vectores virales para vacunas

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

◆ Merck va a empezar el ensayo grande con el vector de adenovirus

Durante la Conferencia sobre Vacunas contra el SIDA 2004 de Lausanne, Suiza, Merck & Co anunció que va a empezar un ensayo a gran escala de su vacuna candidata MRK-Ad5 hacia finales de este año. La vacuna candidata es un vector de adenovirus tipo 5 (véase *Cuestiones Básicas*) que porta algunos genes del subtipo B del VIH. Los investigadores en vacunas piensan que esta candidata es una de las más prometedoras. En los primeros ensayos, la vacuna estimuló una fuerte respuesta mediada por las células frente al VIH. Éste será un ensayo de Fase II "prueba de la hipótesis" para determinar si un brazo de la respuesta inmunitaria, la inmunidad mediada por las células, puede bien prevenir la infección por VIH o bien aliviar la enfermedad en personas vacunadas que posteriormente quedan expuestas al VIH por medio de un comportamiento de alto riesgo.

Una limitación de esta vacuna candidata es que muchas personas se han infectado de forma natural con el virus vector, el adenovirus tipo 5. Este virus causa una forma de resfriado común y muchas personas tienen respuestas inmunitarias frente a él previamente existentes, lo que incluye anticuerpos. Así que a las personas que tienen una fuerte respuesta de anticuerpos y se les da esta vacuna candidata puede que experimenten un descenso en la respuesta inmunitaria a los genes del VIH que transporta el vector. Para evitar este problema potencial, se van a llevar a cabo pruebas de MRK-Ad5 en áreas en las que la población tiene bajos niveles de anticuerpos al vector adenovirus tipo 5.

Los investigadores todavía están trabajando para superar el problema de la inmunidad preexistente. En Lausanne, Dan Barouch de la Facultad de Medicina de Harvard informó sobre estudios en ratones que utilizaban adenovirus de los tipos 11 y 35 que portan genes del virus de la inmunodeficiencia simia (VIS). Los

científicos no creen que estos dos tipos de adenovirus quedarán tan afectados por la inmunidad preexistente porque los tipos 11 y 35 infectan a humanos menos comúnmente y no generan respuestas de anticuerpos tan fuertes. Los ratones mostraron fuertes respuestas inmunitarias a esta vacuna candidata.

◆ Resultados decepcionantes de las vacunas candidatas DNA/MVA contra el SIDA

En el encuentro de Lausanne, Walter Jaoko de la Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el SIDA (KAVI, en sus siglas en inglés) informó de los decepcionantes primeros resultados de los ensayos clínicos que prueban dos candidatas a vacunas contra el SIDA: la DNA.HIVA y la MVA.HIVA. El estudio se llevó a cabo en colaboración entre IAVI, la Universidad de Oxford, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, la Universidad de Nairobi, KAVI y el Instituto de Investigación Viral de Uganda. Ambas vacunas contienen un ADN del subtipo A del VIH que contiene partes del material genético del VIH. La vacuna de ADN distribuye ADN de VIH por medio de un plásmido, un pequeño círculo de material genético derivado de bacterias. La vacuna de MVA utiliza la vacuna Ankara modificada como vector (véase *Cuestiones Básicas*). Los datos presentados pertenecían a 205 voluntarios que habían participado en ensayos en Kenia, Uganda y el Reino Unido. Las vacunas candidatas sólo generaron respuestas inmunitarias en aproximadamente un cuarto de las personas vacunadas y estas respuestas no eran duraderas.

"Los datos se quedaron lejos de nuestras expectativas", afirmó Emilio Emini de IAVI. Los pequeños ensayos clínicos que ya se habían comenzado para probar DNA.HIVA y MVA.HIVA seguirán adelante durante los próximos seis a nueve meses con el objetivo de aprender todo lo posible sobre estas candidatas. "A no ser que los datos sean significativamente diferentes, no vamos a desarrollar más estas candidatas", dijo Emini.

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

◆ En África debe tratarse conjuntamente el VIH y la tuberculosis

Tras un encuentro de expertos en salud internacional en Addis Abeba, la Organización Mundial de la Salud y ONUSIDA han publicado una declaración en la que hacen un llamamiento para un acceso más amplio al tratamiento para la tuberculosis (TB) que incluya la prueba del VIH y terapia antirretroviral (ARV) para la infección por VIH cuando sea necesaria. Esto podría salvar cada año la vida de 500.000 africanos que viven con VIH, según la declaración.

Las personas infectadas con el VIH pueden ser tratadas para la TB con el mismo éxito que las que no están infectadas con el VIH. Actualmente, en África los programas nacionales para tratar la TB abarcan a menos de la mitad de las personas infectadas por VIH que también tienen TB. Además, a pocos pacientes con TB se les ofrece la prueba del VIH e incluso menos reciben tratamiento ARV. "Si abordamos conjuntamente la TB y el VIH podemos ser mucho más efectivos en el control de ambas enfermedades", afirmó Peter Piot, Director Ejecutivo de ONUSIDA. También recientemente Nelson Mandela hizo un llamamiento para mejorar la coordinación entre los programas de TB y de VIH. En la Conferencia Internacional del SIDA en Bangkok en julio dijo: "Hacemos un llamamiento al mundo para que reconozca que no podemos luchar contra el SIDA a menos que hagamos mucho más para luchar también contra la TB".

LO MÁS DESTACADO

◆ Informe de Bangkok: la epidemia se diversifica

Un tema importante de la Conferencia Internacional del SIDA del pasado julio en Bangkok fue la diversidad genética de la infección por VIH. Algunas poblaciones en algunas partes del mundo muestran un nivel muy alto de coinfección. Coinfección en este contexto es cuando una persona se infecta con más de una forma genética del VIH; esto puede significar infección con dos o incluso tres diferentes versiones genéticas del VIH. Esto puede suce-

der cuando una persona se infecta originalmente con más de una forma genética del VIH. También puede ocurrir cuando una persona que ya está infectada con VIH se infecta con una nueva cepa viral, que se denomina "superinfección". Estos virus genéticamente diferentes se pueden recombinar dentro de una persona infectada, lo que significa que dos virus pueden intercambiar parte de su material genético para formar nuevos virus (sigue siendo VIH pero ligeramente alterado). Esto nos conduce a lo que se denomina "formas únicas recombinantes", o URF en sus siglas en inglés, dentro de una sola persona. A su vez pueden pasar a otras personas, lo que nos lleva a las "formas circulantes recombinantes" (CRF en sus siglas en inglés). Una forma recombinante es un VIH que posee características genéticas de dos o más subtipos diferentes.

El VIH-1 se divide en tres grupos genéticos distintivos: M, N y O. El grupo M es responsable de casi todas las infecciones en el mundo. Deriva originalmente del virus de la inmunodeficiencia simia (VIS) que se encuentra en los chimpancés. Los científicos creen que el VIH-1 saltó a los humanos desde los chimpancés varias veces, seguramente al comer carne de animales salvajes. Esto ocurre cuando se abate a los chimpancés para comérselos, y se cree que el virus pasó de los chimpancés a los humanos o bien por una mordedura o un corte durante la carnicería. Desde estos primeros sucesos, a lo largo del tiempo se ha desarrollado otra diversidad genética en cada grupo. Estos subgrupos regionales se denominan cepas o subtipos genéticos.

Anteriormente se pensó que bastaba con analizar pequeñas partes del material genético del VIH para ser capaces de decir qué subtipo del virus era y de dónde era más probable que procediera. Pero con el aumento de las recombinaciones, va a ser necesario hacer estudios genéticos más extensos. Por ejemplo, Francine McCutchan y sus colaboradores de la Fundación Henry M. Jackson descubrieron que en un grupo en situación de alto riesgo, las mujeres infectadas por VIH en Tanzania, el subtipo C era el subtipo individual más común entre las mujeres con un solo subtipo de VIH. Aparte, algunas de las muje-

res estaban infectadas con dos o más subtipos diferentes no mezclados al mismo tiempo. McCutchan y sus colaboradores descubrieron que los subtipos y las formas recombinantes identificadas en las mujeres coinfectadas diferían según momentos temporales distintos. Pese a que las mujeres siguieron estando coinfectadas, a veces una forma del virus se encontraba en las participantes del estudio y otras veces se encontraron otras. "Las personas que están coinfectadas son la fuente de muchas, muchas formas recombinantes que presumiblemente pueden traspasarse", afirma McCutchan, "y están en continua generación a lo largo del tiempo en estas personas".

Pero las formas recombinantes del VIH no son nuevas. Marcia Kalish y sus colaboradores de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de EE UU (CDC, en sus siglas en inglés), los Institutos Nacionales de Salud (NIH, en sus siglas en inglés) y Proyecto SIDA en Kinshasa, analizaron muestras de sangre recogidas en Zaire a mediados de los 80, durante los primeros años de la epidemia. Las muestras recogidas en 1986 en Burkina Faso en África Occidental contenían dos formas recombinantes del VIH y menos diversidad genética. Esto sugiere que en 1986, la epidemia de Burkina Faso era más reciente en origen que la de Zaire occidental. Será más probable que las epidemias más antiguas incluyan más recombinantes que las más modernas porque los virus circulantes en la población han tenido más posibilidades de infectar a la misma persona y luego recombinar.

Una de las principales dificultades para obtener una visión de conjunto de la epidemia del VIH es rastrear el movimiento de varios tipos y subtipos virales en las poblaciones infectadas. Además, se necesita una gran cantidad de investigación genética para obtener una visión completa sobre dónde prevalecen estos subtipos virales. Este tipo de investigación exige mucho más muestreo intensivo y secuenciación del material genético de los diferentes subtipos del VIH descubiertos. Los investigadores también

tienen que saber qué subtipos tienen más probabilidad de combinarse para crear recombinantes. Todo esto ayudará a los científicos a comprender la epidemia del VIH de manera tal que estarán en mejores condiciones de desarrollar vacunas para prevenirla.

Las formas recombinantes pueden constituir un problema para el desarrollo de vacunas dado que muchas candidatas en desarrollo se han diseñado en contra de un solo subtipo de VIH. Si se hallan muchas formas recombinantes en personas infectadas, entonces la protección frente a un solo subtipo puede que no sea efectiva. Los investigadores esperan que la respuesta inmunitaria contra un subtipo del VIH pueda proteger contra otro, por lo que resulta esencial obtener una visión más clara de los subtipos y recombinantes que hay en circulación.

La presencia de estos subtipos recombinantes hace que sea incluso más importante que los profesionales de la salud y los gobiernos hagan hincapié en la prevención y tratamiento del VIH, especialmente para las personas que están en una situación de mayor riesgo de adquirir la infección.

Estudios en vacunas: mejorar las vacunas de ADN

Durante la XV Conferencia Internacional del SIDA en Bangkok hubo varias presentaciones interesantes sobre vacunas.

Desde hace varios años los investigadores en vacunas han discutido sobre las posibilidades de las vacunas de ADN desnudo. Estas vacunas deberían contener un fragmento del material genético del VIH en forma de ADN. Pero hay varios obstáculos para las vacunas de ADN desnudo. En primer lugar, la vacuna de ADN tiene que lograr introducirse en las células de la persona vacunada. Para conseguir esto, tienen que abrirse paso por la cobertura exterior de la célula, la membrana celular. Los virus pueden hacer este proceso cuando se unen a los receptores de la membrana de la célula huésped; no obstante, los fragmentos del ADN no pueden hacerlo fácilmente, de tal manera que los investigadores están examinando nuevos modos de llevar el ADN desnudo dentro de la célula. Una vez se haya entregado el ADN a las células humanas este material genético se

convierte en algunas de las proteínas del VIH. Se espera que estas proteínas del VIH provoquen entonces una respuesta inmune que pueda actuar contra el virus en su totalidad si una persona se expone más tarde a él en una situación de alto riesgo.

Investigadores del grupo de Yiming Shao, del Centro Nacional de China para el Control y la Prevención del SIDA/ETS, han logrado llevar, en parte, el ADN al interior de la célula añadiendo el material genético de un virus simio llamado SV40 a los fragmentos de ADN del VIH desnudo. Probaron el ADN desnudo en ratones y consiguieron algunos resultados esperanzadores: la vacuna estimuló una respuesta inmune contra el VIH. El nuevo paso de los científicos es probar esta potencial vacuna en humanos para ver si tiene el mismo efecto que tuvo en ratones.

Un grupo de investigadores dirigido por George Pavlakis, del Instituto Nacional del Cáncer de EE UU, está estudiando ADN desnudo que lleve dos genes de VIH y un **adyuvante**. Los investigadores esperan que este tipo de vacuna se pueda utilizar para prevenir la transmisión del VIH o para reducir la cantidad de VIH en personas que ya están infectadas. Algunos estudios preliminares muestran que estas vacunas no previnieron la infección por VIS en monos a los que más tarde se les expuso al VIS. Sin embargo, las vacunas fueron exitosas a la hora de mantener baja la cantidad de VIS que circulaba en esos monos después de que se infectasen. Se espera que una vacuna tal pueda evitar que una persona que esté ya infectada caiga enferma de SIDA. Los científicos continúan trabajando en sus estudios sobre este tipo de vacuna.

Resultados de un estudio de Fase I: Dos candidatas a vacunas del SIDA de vacuna viva atenuada

Dos vacunas basadas en los virus de vacuna (*vaccinia*) fueron capaces de estimular respuestas inmunes en estudios de Fase I en humanos, pero las respuestas no fueron tan fuertes como se esperaba. (Los ensayos de Fase I inscriben un número reducido de personas que están en situación de bajo riesgo de contraer el VIH para probar principalmente la seguridad de una candidata a vacuna. Para más

información sobre el diseño de los ensayos (véase *Cuestiones Básicas*, en *VAX*, agosto 2003.)

EDITOR Dr. Simon Noble

PRODUCCIÓN Michael Hariton

REDACTORA Myrna Watanabe

EDITOR DE LA PÁGINA WEB

Dr. Roberto Fernández-Larsson

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN

EN ESPAÑOL Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt). Barcelona, España. www.gtt-vih.org

HIV/AIDS 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. La versión española de *HIV/AIDS VAX* se puede recibir suscribiéndose por correo electrónico en www.gtt-vih.org/BOLETIN.



La Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA es una organización mundial que trabaja para acelerar el desarrollo y distribución de vacunas preventivas contra el SIDA –la mayor esperanza para poner fin a la epidemia del SIDA en el mundo–. La labor de IAVI se concentra en cuatro aspectos: movilizar apoyos a través de educación y promoción, acelerar los avances científicos, favorecer la participación de la industria en el desarrollo de vacunas contra el VIH y asegurar el acceso global a las vacunas.

Copyright © 2004

Adyuvante: Una sustancia que aumenta la respuesta inmune pero no es específica. Los adyuvantes se utilizan en muchas vacunas.

Células T: Un tipo de célula inmune (glóbulos blancos) llamado linfocito T. Los inmunógenos activan las células T en lo que se llama una respuesta inmune mediada por las células.

Giuseppe Pantaleo y sus colegas del consorcio EuroVacc informaron de un ensayo de Fase I de una vacuna de vector NYVAC. Esta vacuna lleva pro-

teínas de cuatro genes diferentes de un VIH del subtipo C. NYVAC es un virus de vacuna alterado, que está relacionado con el virus que se utiliza en la vacuna de la viruela. Este virus está altamente debilitado o 'atenuado' y no es infeccioso en humanos (véase *Cuestiones Básicas en esta misma edición*). Casi la mitad de los participantes en el ensayo mostraron respuestas a una de las proteínas del VIH. Las respuestas a dos de las otras proteínas del VIH fueron menos comunes, y no hubo respuestas a la cuarta proteína. EuroVacc también está estudiando la posibilidad de utilizar otros vectores, como el de la Vacuna Ankara Modificada (MVA, en

sus siglas en inglés), con las mismas proteínas que se utilizaron con NYVAC.

Investigadores de la compañía alemana Bavarian Nordic ofrecieron datos preliminares de su ensayo de Fase I de un vector MVA que lleva una de las proteínas del VIH. La respuesta inmune dirigida contra el mismo vector MVA fue buena, con **células T** que respondieron específicamente al vector. Sin embargo, la respuesta a la proteína del VIH no fue tan impresionante. Los estudios siguen en curso.



ENTENDER LOS VECTORES VIRALES PARA VACUNAS

Tradicionalmente la mayoría de vacunas para enfermedades distintas al VIH/SIDA se han servido de versiones atenuadas de los patógenos (virus y bacterias) que normalmente causarían la enfermedad. La primera vacuna descubierta, hace más de 200 años, fue contra la viruela. Un virus que causaba una enfermedad de la piel en las vacas fue suministrado a personas para protegerlas de la versión del virus que causaba la viruela en humanos. El éxito de la vacuna llevó, unos 100 años después, a la búsqueda de maneras de debilitar los patógenos causantes de las enfermedades. Esto se suele hacer cultivando el virus en condiciones artificiales, en tejidos, durante mucho tiempo hasta que el virus muta - es decir, cambia su material genético - de modo que ésta versión atenuada del virus, debilitado es segura y protege contra la enfermedad. La vacuna oral de la polio Sabin y otras vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubeola (o sarampión alemán), la varicela o la fiebre amarilla, entre otras, se han desarrollado del mismo modo. Debido a que guardan gran similitud con el virus patógeno que causa la enfermedad, estas vacunas provocan una respuesta inmunitaria muy fuerte ofre-

ciendo una protección contra la enfermedad para toda la vida. Otros virus, como el de la hepatitis A, sencillamente se aniquilan y se utilizan como vacuna.

Nuevos enfoques necesarios para el VIH

El VIH muta muy rápidamente, cambiando su estructura genética incluso en una persona infectada.

CUESTIONES BÁSICAS ENTENDER los vectores virales PARA VACUNAS

Por lo tanto, no es práctico hacer una vacuna con un virus atenuado que pudiera mutar hasta convertirse en patógeno y desarrollar, entonces, la enfermedad en la persona vacunada. Se ha pensado en una vacuna con el VIH aniquilado, pero por un lado el probar en la práctica que el VIH está completamente desactivado (es decir, muerto) y por otro el fracaso que se ha producido en vacunas con el virus aniquilado

para proteger monos contra el Virus de la Inmunodeficiencia Simia (el equivalente al VIH en los monos), han llevado a los científicos a buscar vías mejores y más seguras para fabricar una vacuna del VIH.

Los vectores virales como sistema de distribución

La mayoría de las candidatas a vacunas del SIDA más prometedoras que están siendo desarrolladas y probadas en la actualidad utilizan vectores virales. Un vector es otro virus que no es dañino y que actúa como sistema de distribución transportando antígenos del VIH hacia el sistema inmunitario. Los científicos diseñan un vector para transportar solamente una pequeña parte del material genético del VIH, de manera que no pueda causar la infección por VIH. Una vez dentro de las células del cuerpo, este material genético se convierte en proteína. A ese pequeño fragmento de proteína del VIH se le llama "inmunógeno" porque causa una respuesta inmunitaria.

Los investigadores están intentando desarrollar una vacuna que cuando el sistema inmunitario detecte el inmunógeno del VIH responda del mismo modo que lo hace

ante cualquier sustancia extraña. Se espera que las células T y B, que forman parte del sistema inmunitario, respondan contundentemente frente al inmunógeno y que algunas de estas células sobrevivan durante muchos años (véase *Cuestiones Básicas de febrero y marzo de 2004*). El objetivo es que el sistema inmunitario reconozca las proteínas del VIH y prepare células "memoria" de larga vida que "recuerden" las proteínas del VIH y que actúen de forma total contra el virus posteriormente si la persona, naturalmente, se expone a través de comportamientos de riesgo.

Distintos vectores virales

Los científicos han estado desarrollando diferentes tipos de virus para funcionar como vectores para vacunas. Los distintos tipos de vectores tienen sus ventajas y desventajas.

Varios vectores virales pertenecen a la familia de los *poxvirus*, parientes de la vacuna de la viruela. Algunos miembros de esta familia son seguros ya que no pueden replicarse (crecer) en humanos. Entre los *poxvirus* encontramos la Vacuna Ankara Modificada (MVA, en sus siglas en inglés), una vacuna con el virus atenuado. Los científicos llevan muchos años estudiado la MVA como vector y las vacunas candidatas con vector MVA están siendo objeto de ensayos clínicos. Estos ensayos aún están en marcha pero, lamentablemente, las vacunas MVA no han producido una

respuesta inmunitaria muy potente hasta el momento. Otros vectores *poxvirus* en pruebas incluyen el *canarypox* (creado a partir de una vacuna para pájaros) y el *fowlpox*.

Otro vector viral que está siendo probado en ensayos clínicos con humanos es el adenovirus tipo 5 (Ad5), de la familia del virus que causa el resfriado común. El vector Ad5 está modificado para impedir su desarrollo. Actualmente la vacuna candidata Ad5 produce una fuerte inmunidad celular (véase *Cuestiones Básicas, marzo 2004*). Está a punto de

CUESTIONES BÁSICAS ENTENDER los vectores virales PARA VACUNAS

comenzar una prueba de concepto en un ensayo de Fase II que busca si un brazo del sistema inmunitario, la respuesta inmunitaria celular, podría prevenir contra la infección o reducir la enfermedad en personas vacunadas que posteriormente se expusieran al VIH a través de prácticas de riesgo.

Otros vectores virales de vacunas contra el SIDA en ensayos clínicos utilizan virus adeno-asociados y alfavirus. El virus adeno-asociado no es un adenovirus, aunque a menudo se encuentra en las infecciones por ade-

novirus. Los alfavirus que se vienen desarrollando como vectores para vacuna se componen de versiones atenuadas de tres virus denominados VEE, Sindbis y SFV. El vector VEE se encuentra actualmente en fase de ensayo clínico.

Combinaciones

A veces se puede utilizar una vacuna de vector viral en una estrategia, en dos fases, de inducción-refuerzo. Normalmente se suministra un pequeño fragmento de material genético del VIH (en forma de vacuna de ADN) para "preparar" el sistema inmunitario. Seguidamente se suministra una vacuna de vector viral para reforzar. Lo que se espera es que la inoculación preparatoria se centre más en la respuesta inmunitaria contra el inmunógeno del VIH en lugar de las proteínas que componen el vector viral. Algunos científicos han utilizado el mismo inmunógeno transportado por dos vectores virales distintos, uno para preparar y otro para reforzar posteriormente.

El empleo de vectores virales es un método prometedor para el desarrollo de una vacuna contra el SIDA segura y eficaz, aunque se necesitarán muchos ensayos clínicos antes de encontrar el vector ideal o una combinación que muestre todo el potencial de esta propuesta.