

www.iavi.org

HIV/AIDS VAX es un boletín mensual que ofrece una versión condensada 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* sin modificaciones, 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 2003

Vol.1 ■ Núm.2

En este número

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

◆ Suráfrica da luz verde a sus primeros ensayos de una vacuna contra el VIH

◆ Los ensayos actualmente en curso en África

NOTICIAS INTERNACIONALES

◆ El Programa Africano de Vacunas contra el SIDA se reúne en Etiopía

LO MÁS DESTACADO

◆ ¿Importan los subtipos para las vacunas del VIH?

CUESTIONES BÁSICAS

◆ Entender la diversidad viral

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

◆ Suráfrica da luz verde a sus primeros ensayos de una vacuna contra el VIH

En junio de 2003, el Consejo de Control del Medicamento surafricano (MCC, en sus siglas en inglés) aprobó el inicio del primer ensayo surafricano sobre una vacuna contra el VIH. El ensayo se llama HVTN 040 y probará una vacuna experimental denominada AVX101 y desarrollada por el laboratorio estadounidense AlphaVax. HVTN 040 lo llevará a cabo un equipo de científicos de EE UU y Suráfrica dentro de la Red Estadounidense de Ensayos sobre Vacunas del VIH (HVTN, en sus siglas en inglés).

El pasado mes de agosto, el MCC dio luz verde a un segundo ensayo. Se trata de un estudio sobre HIVA.MVA, una vacuna combinada diseñada por un grupo de científicos de la Universidad de Nairobi en Kenia y de la Universidad de Oxford en el Reino Unido. El estudio lo realizará un equipo internacional patrocinado por la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI).

Aunque los ensayos de AVX101 y de HIVA.MVA van por separado, se llevarán a cabo en los mismos centros surafricanos de Soweto y Durban. HVTN 040 inscribirá a un total de 96 voluntarios en Suráfrica y EE UU, y examinará tres dosis diferentes de la vacuna a fin de determinar la seguridad y las respuestas inmunitarias. Las pruebas empezarán en EE UU y continuarán en Suráfrica una vez comprobada la eficacia.

Se prevé que el ensayo patrocinado por IAVI sobre HIVA.MVA se lleve a cabo en centros surafricanos y europeos e inscribirá a un total de 111 voluntarios, de los cuales aproximadamente 50 serán surafricanos. La vacuna usada en el ensayo también se está probando en Kenia, Uganda y el Reino Unido.

Cada ensayo probará un vector diferente que llevará porciones muy

reducidas, o fragmentos del VIH, de los cuales ninguno podrá causar la infección por VIH. Ambos ensayos usan vacunas que se basan en diferentes subtipos del VIH (véase 'Cuestiones Básicas'). En el caso de HIVA.MVA se usa el subtipo A que es el más común en el este de África.

Ambos ensayos están programados para empezar a finales de 2003. Suráfrica se suma así a la iniciativa de otros tres países de África, Uganda, Kenia y Botsuana, que comenzaron o aprobaron el inicio de ensayos este año.

■ Para saber más sobre la Iniciativa Surafricana por una Vacuna contra el SIDA

<http://www.saavi.org.za>

◆ Los ensayos actualmente en curso en África

En la actualidad, seis ensayos han sido aprobados o están en curso en África. La totalidad de los estudios actualmente en curso son ensayos iniciales sobre seguridad (de Fase I o II). Incluyen a menos de 100 voluntarios y permiten controlar la aparición de efectos secundarios o reacciones negativas, pero no facilitan información sobre el efecto protector de la vacuna. Ensayos más amplios de Fase II con miles de voluntarios son necesarios para determinar si una vacuna protege contra el VIH. En cuanto a los ensayos de Fase III, estos últimos se realizan una vez establecida la seguridad del producto.

La lista de los ensayos aprobados y actualmente en curso en África se encuentra abajo.

■ BOTSUANA

VACUNA (SUBTIPO): EP HIV-1090 DNA(B)

CENTROS: Botsuana (2), EE UU (1)

PATROCINADORES DEL ENSAYO, FABRICANTE: HVTN; Epimmune (EE UU)

ESTADO: En curso

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.

■ KENIA

VACUNA (SUBTIPO): HIVA.DNA y/o HIVA.MVA (A)

CENTROS: Kenia (1), Reino Unido (1)

PATROCINADORES DEL ENSAYO, FABRICANTE: IAVI, Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el SIDA (KAVI, en sus siglas en inglés), Consejo de Investigación Médica (Reino Unido); Cobra/IDT
ESTADO: En curso

VACUNA (SUBTIPO): HIVA.MVA (A)

CENTROS: Kenia (1)

PATROCINADORES DEL ENSAYO, FABRICANTE: IAVI, KAVI, Consejo de Investigación Médica (Reino Unido); Cobra/IDT
ESTADO: En curso

■ SURÁFRICA

VACUNA (SUBTIPO): AVX101 (C)

CENTROS: Suráfrica (2), EE UU (4)

PATROCINADORES DEL ENSAYO, FABRICANTE: HVTN; AlphaVax
ESTADO: Aprobado

VACUNA (SUBTIPO): HIVA.MVA (A)

CENTROS: Suráfrica (2), Europa

PATROCINADORES DEL ENSAYO, FABRICANTE: IAVI; Cobra/IDT
ESTADO: Aprobado

■ UGANDA

VACUNA (SUBTIPO): HIVA.ADN y/o HIVA.MVA (A)

CENTROS: Uganda (1)

PATROCINADORES DEL ENSAYO, FABRICANTE: IAVI, Instituto ugandés de Investigación Viral (UVRI, en sus siglas en inglés); Cobra/IDT
ESTADO: En curso

Para descargar los pósters de los ensayos de vacunas actualmente en curso:

<http://www.iavi.org/javireport>

NOTICIAS INTERNACIONALES

◆ El Programa Africano de Vacunas contra el SIDA se reúne en Etiopía

Del 13 al 16 de junio de 2003, cerca de 200 científicos, investigadores de ensayos, autoridades nacionales y representantes de la comunidad procedentes de África y de otras partes del mundo se reunieron en un segundo encuentro del Programa Africano sobre vacunas del SIDA (AAVP, en sus siglas en inglés), bajo el lema "Estrategias para el desarrollo de centros de ensayos de vacunas contra el VIH en África: desafíos y oportunidades".

"AAVP significa una oportunidad única para que los investigadores africanos encabecen los avances científicos del continente. Este encuentro reúne a muchos de los actores clave en la investigación de vacunas contra el SIDA en África y el resto del mundo, y permite intercambiar experiencias y formar una plataforma para acelerar la investigación," declaró Pontiano Kaleebu, vicepresidente de AAVP y uno de los principales investigadores del ensayo IAVI-UVRI en el Instituto Ugandés de Investigación Viral.

Durante el encuentro muchas personas hablaron de la nueva oleada de ensayos de vacunas en África (véase 'Investigación y Ensayos'). También se comentaron detalladamente temas relevantes como los cuidados médicos que habría que ofrecer a los voluntarios de ensayos y a sus comunidades, así como la inscripción de mujeres y adolescentes.

Además se presentaron las últimas actividades de AAVP. Desde su creación en el año 2000, AAVP ha contribuido a organizar en África sesiones de formación en laboratorios sobre las técnicas usadas en la investigación de vacunas contra el SIDA. También puso en pie un activo grupo de trabajo comunitario y desarrolló un documento de consenso sobre los subtipos (véase 'Lo Más Destacado'). En 2002, AAVP evaluó los comités éticos africanos, unos paneles que revisan los posibles ensayos para cerciorarse de que respetan los estándares éticos locales e internacionales.

En el futuro, AAVP proyecta elaborar recomendaciones para los países que deseen desarrollar un plan de apoyo a la búsqueda de una vacuna contra el SIDA.

■ Para más información sobre AAVP y para descargar el boletín informativo del programa:

http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/en

LO MÁS DESTACADO

◆ ¿Importan los subtipos para las vacunas del VIH?

El VIH es el virus más genéticamente variable que jamás se haya observado (véase 'Cuestiones Básicas'). Actualmente, el VIH se divide en nueve subtipos distintos. Los subtipos se pueden definir como las ramas de un mismo árbol genealógico. El VIH es también uno de los virus conocidos que cambian con mayor rapidez. Las altas tasas de **mutaciones** y de **recombinación** del VIH dan continuamente luz a nuevas versiones virales o cepas del virus.

La amplia diversidad del VIH lleva a una de las mayores incógnitas científicas a las que se hayan enfrentado los desarrolladores de vacunas. Se trata de saber si es posible una sola vacuna "universal" contra todas las versiones posibles del VIH, o bien si será necesario desarrollar muchas vacunas distintas, cada una de ellas en función de la versión del VIH más común en cada región. En el peor de los casos, ¿podría esto significar que se necesite una nueva vacuna cada año, como sucede con la vacuna de la gripe?

Las respuestas a estas preguntas influirán en la rapidez con la cual una vacuna eficaz contra el SIDA se descubra y distribuya en el mundo entero. Ya supondrá un esfuerzo inmenso fabricar y distribuir una sola vacuna aprobada. Con un amplio número de



vacunas diferentes podría llegar a ser una auténtica pesadilla.

La cuestión de la diversidad también surgió en la planificación de los ensayos de vacunas. Los subtipos se agrupan aproximadamente por región geográfica. Tanto los patrocinadores de los ensayos como los científicos y los políticos se preguntan si tiene sentido llevar a cabo ensayos de vacunas candidatas que no correspondan al subtipo más común en el país donde se organizan.

Ahora mismo la respuesta a la pregunta de si importan los subtipos en la búsqueda de vacunas contra el VIH es confusa. Esto se debe en parte a que el sistema de subtipos que se basa en las secuencias genéticas del virus es sólo una de tantas maneras de clasificar los virus. Otra opción es organizar las versiones del VIH en función de las respuestas inmunitarias que inducen. Se trata de organizar los virus por "inmunotipo". En efecto, las diferentes versiones del VIH provocan respuestas inmunitarias diferentes que pueden controlar el virus temporalmente, por lo que la mayor parte de las personas con VIH no se enferma enseguida.

Mutación: cambio en el material genético. Esto puede ocurrir en un punto único (un nucleótido individual) o involucrar una pérdida o una ganancia parciales de extensiones del material genético.

Recombinación: un proceso gracias al cual fragmentos del material genético procedentes de dos fuentes distintas se juntan (se empalman).

Secuenciación: "lectura" del material genético, el cual se constituye en bloques de construcción llamados nucleótidos. Se trata de un proceso que permite determinar el orden de los nucleótidos en una cadena específica y revelar la huella genética del virus.

Esta aproximación podría ser substancial dado que las respuestas inmunitarias son lo que realmente importa en el caso de las vacunas. Los educadores en vacunas en el distrito de pescadores de Rakai, en Uganda, lo ilustraron de la manera siguiente: se usan distintos tipos de redes para pescar diferentes tipos de peces en función de su tamaño. Agrupar los peces (virus) en función de su color (subtipo), no siempre da información sobre la mejor red (vacuna) que se tendrá que usar para pescarlos.

También existen otros obstáculos para responder a la pregunta de la diversidad. Las nuevas aproximaciones para efectuar una **secuenciación** de los genes del VIH permitieron revelar otros aspectos sobre la diversidad viral, más allá de las amplias categorías que forman los subtipos. Por ejemplo, existen algunas partes del mundo donde el virus más común es una cepa recombinante, o sea un mosaico genético de dos subtipos diferentes. Los ensayos actualmente en curso en Tanzania observan de cerca a virus aislados en un grupo de camareras muy expuestas al VIH. Los investigadores Francine McCutchan (Fundación Henry M. Jackson, EE UU) y Michael Hoelscher (Universidad de Munich, Alemania) han hallado que muchas mujeres portan nuevos virus recombinantes y que algunas de ellas parecen haberse infectado con más de un subtipo.

En tal caso, ¿cómo puede el mundo averiguar si los subtipos, u otras formas de diversidad viral, importan para el desarrollo de vacunas? En la práctica, esto significará estudiar la misma vacuna tanto en contextos que correspondan al subtipo como en otros que no correspondan, a fin de observar si existen variaciones en el efecto protector. Ésta es la única manera de poder resolver el asunto de manera definitiva.

Sin embargo, se podrá también recoger pistas en el camino. Por ejemplo, los científicos están probando la capacidad de las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna, de "reconocer" los fragmentos de virus de subtipos distintos. Para ello, recolectan muestras de sangre que contiene respuestas inmunitarias a partir

de voluntarios de ensayos que recibieron una vacuna experimental contra el VIH basada en un subtipo específico. Luego, en los laboratorios, se exponen las muestras a partes de virus de otros subtipos y se evalúa la actividad inmunitaria. Experimentos similares se llevaron a cabo con muestras tomadas a partir de personas con VIH.

El uso de estas técnicas da buenas razones a los científicos para la esperanza. Generalmente, las respuestas



EDITORES Emily Bass, Simon Noble

PRODUCCIÓN Michael Hariton

DISEÑO ORIGINAL

DESIGNdeFrancesco.com

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN

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

El contenido de este número de *HIV/AIDS VAX* se basa en artículos de Mark Boaz, Patricia Kahn y Emily Bass que se publicaron inicialmente en los números de febrero-abril y mayo-julio de 2003 del *IAVI Report*.

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.

También puedes modificar tu dirección de correo o darla de baja.



IAVI es una organización científica fundada en 1996, cuya misión es fortalecer el desarrollo de vacunas preventivas contra el VIH seguras, eficaces y accesibles en el mundo entero. IAVI se concentra en cuatro aspectos fundamentales: acelerar los avances científicos, educación y promoción, asegurar el acceso a las vacunas y crear un entorno con un mayor apoyo y participación de la industria en el desarrollo de vacunas contra el VIH.

Copyright © 2003

inducidas por vacunas reconocen al menos algunas versiones del VIH de subtipos distintos, aunque la actividad varía de la observada contra el subtipo correspondiente. Hasta ahora, esto se ha observado en una parte del sistema inmunitario (respuesta inmunitaria celular) pero no en la otra (anticuerpos).

Para algunos estos datos son alentadores, aunque quedan muchas preguntas: ¿las respuestas cruzadas entre los diferentes subtipos que se podrán observar en laboratorios se traducirán en una protección cruzada en el mundo real? ¿Existen otras maneras de clasificar los virus que se habría de investigar? ¿Cuál es la mejor manera de seleccionar frag-

mentos virales, o "inmunógenos", para vacunas que ofrezcan una amplia protección contra las diferentes versiones del VIH?

Quizás lo más importante es saber si los países y las regiones estarán preparados para probar tanto las vacunas que no se basan en el subtipo local como las otras, lo que parece ser el caso. En África, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos, algunos con subtipos que no corresponden al virus más común en la región. Dichos ensayos podrían ayudar a que el mundo se aproxime a una respuesta a la cuestión de los subtipos en los próximos años. El Programa Africano de Vacunas contra el SIDA (véase 'Noticias Internacionales') acaba de

publicar un documento que recomienda llevar a cabo en África ensayos con subtipos correspondientes y no correspondientes al virus más común en la región. "En ello veo un giro mayor", declara José Esparza, coordinador del Programa conjunto de la OMS y de ONUSIDA por una vacuna contra el VIH. "En toda África se admite que la cuestión de la diversidad necesita investigarse rigurosamente con ensayos clínicos muy bien diseñados en ambos contextos donde el subtipo corresponde y no corresponde al que es más común en la región."

¿POR QUÉ EXISTEN TANTAS VERSIONES DISTINTAS DEL VIH?

En el mundo hay más de 40 millones de personas que viven con VIH. La gran mayoría experimenta síntomas similares. Las que tienen acceso a tratamiento generalmente muestran respuestas comparables frente a los regímenes terapéuticos prescritos, sin que influya el lugar de residencia. En este sentido, todas las personas con VIH viven con un virus idéntico. Sin embargo, no significa que todas se infectaron con versiones idénticas del VIH. De hecho, existe un número muy amplio de diferentes versiones del VIH. Se podrían comparar a los miembros de una misma gran familia. Son diferentes los unos de los otros aunque relacionados entre sí. El término general usado para este fenómeno es diversidad viral.

La forma más común para los investigadores de observar las variaciones entre las diferentes cepas del VIH es examinar su "genoma" o código genético. Todas las versiones del VIH tienen genomas similares aunque distintos. Los investigadores pueden comparar las pruebas de virus del VIH procedentes de distintas partes del mundo gracias a una técnica denominada secuenciación y que consiste esencialmente en "leer" el genoma viral. El genoma se compone de hebras que forman una cadena de bloques de construcción llamados "nucleótidos". Existen cuatro nucleótidos diferentes. Las largas cadenas formadas por estos nucleótidos constituyen un genoma. El genoma del VIH contiene toda la información que necesita el VIH para infectar a las células, fabricar millones de copias de

sí mismo y provocar la enfermedad. La secuencia de nucleótidos en una hebra permite identificar el virus, como si se tratara de su huella.

Al secuenciar partes procedentes de miles de genomas virales, los investigadores fueron capaces de trazar el "árbol genealógico" del VIH. La raíz del árbol se constituye de tres "grupos", llamados M, N y O. Al grupo M se debe la pandemia actual del SIDA.

¿De dónde proceden dichos grupos? La respuesta se encuentra en los orígenes del propio VIH. El VIH es un pariente del virus de inmunodeficiencia simia (VIS) que afecta a los primates no humanos, como los chimpancés y los monos. Los investigadores opinan que en algún momento en el siglo XX el VIS pasó del primate no humano al humano, quizás a través de una mordedura por parte de un chimpancé o de la ingesta de carne de animales salvajes. El virus pasó de una especie a otra (del chimpancé al humano) y fue capaz de adaptarse al cuerpo humano. Luego evolucionó hasta el virus que ahora se conoce como el VIH. Se especula que la transmisión del animal al humano ocurrió varias veces y en lugares distintos. Los grupos actuales probablemente surgieron de estos diferentes eventos de "transmisión cruzada de una especie a otra".

Con el tiempo, la diversidad genética creció en cada grupo. En Asia los virus se han desarrollado de manera

**CUESTIONES
 BASICAS**
 ENTENDER
**la diversidad
 VIRAL**

diferente que en África. Dichos subgrupos regionales se llaman subtipos o subtipos genéticos. Los virus de un mismo subtipo tienen secuencias genéticas más similares entre sí que con otros subtipos. El grupo M se divide en nueve subtipos. Los subtipos siguen patrones geográficos de distribución. Mientras el subtipo C circula en el sur de África, la India y parte de China, los subtipos A y D se encuentran frecuentemente en el este de África, y el subtipo B es más común en América del Norte y Europa del Oeste.

La diversidad del VIH sigue creciendo debido a varios procesos, entre otros las mutaciones. El VIH se reproduce o se replica en una persona infectada produciendo copias adicionales de su propio genoma. Al copiarse a sí mismo, se producen errores frecuentes que se llaman mutaciones. Las mutaciones son la razón principal por la que la población viral de cada persona es ligeramente diferente incluso a la del VIH con el que se infectó por primera vez.

El otro proceso, que se llama recombinación, puede ocurrir si una persona se infecta con dos diferentes versiones del VIH. Es posible que las personas expuestas en repetidas ocasiones al VIH se infecten con más de un virus, e incluso con virus de subtipos distintos. De hecho, en algunas regiones geográficas, conviven un subtipo principal y otros varios subtipos en proporciones inferiores. A veces ocurre que estos virus intercambian partes de sus genomas para formar un nuevo

virus "recombinante" que lleva partes de los genes de otro virus. Las cepas recombinantes pueden pasar de una persona a otra. En algunas regiones el VIH más común es un virus recombinante.

¿Esto es un problema para la búsqueda de vacunas?

La diversidad viral supone desafíos para el desarrollo de vacunas. Las vacunas contra el VIH se elaboran a partir de pequeñas partes del virus llamadas "inmunógenos". Cuando alguien recibe una vacuna, dichos inmunógenos son identificados por

CUESTIONES BÁSICAS

ENTENDER la diversidad VIRAL

el sistema inmunitario. Esto provoca una respuesta inmunitaria que origina defensas contra las partes del VIH reconocidas. El objetivo de una vacuna contra el SIDA es ayudar a que el sistema inmunitario origine defensas potentes que puedan detener la infección o la enfermedad si la persona llega a exponerse al virus completo del VIH.

La pregunta es si los fragmentos de un subtipo podrán causar respuestas inmunitarias que ofrezcan protección contra otros subtipos. Lo mismo se puede preguntar sobre los virus de un mismo subtipo que mutaron y se diferenciaron del virus

original usado para elaborar la vacuna candidata.

Los investigadores de vacunas intentan responder a estas preguntas con varias estrategias diferentes. Una de las aproximaciones implica el desarrollo de vacunas que no se basen en un solo virus sino en la comparación de centenares de genomas del VIH y en la creación de modo artificial de una secuencia del VIH a partir de las características más comunes de todos los genomas. El resultado es una secuencia "consensuada" del VIH, que lleva más similitudes genéticas con todos los virus en circulación que una muestra del VIH procedente de una única persona. Otra aproximación consiste en fabricar vacunas que contengan genes del VIH de subtipos diferentes. Por ejemplo, se está estudiando una vacuna candidata que incluye genes del VIH de los subtipos A, B y C.

Se está debatiendo sobre cómo organizar o clasificar las diferentes versiones del VIH de la mejor manera. Para el diseño de vacunas, podría resultar más útil organizar la diversidad del VIH en diferentes categorías que no tengan que ver con los subtipos. Una de las aproximaciones consiste en organizar las diferentes versiones del VIH en función de las respuestas inmunitarias que provocan en la gente. Se trata de clasificar los virus en función del "inmunotipo", lo que podría ofrecer mejores pistas sobre cómo despertar defensas inmunitarias potentes contra el VIH.