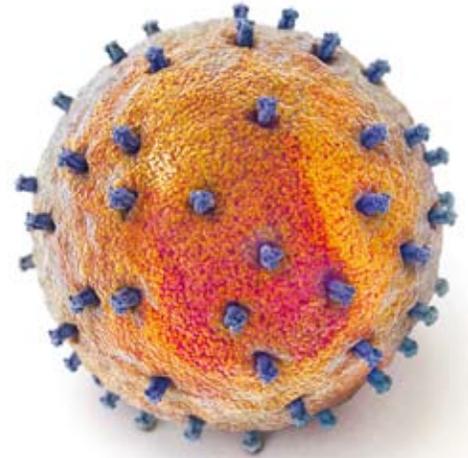


vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

¿No estás seguro? Pregunta a todo el mundo

El *crowdsourcing* se está convirtiendo en una herramienta cada vez más habitual para resolver los retos científicos, tanto los grandes como los pequeños. Incluso se está probando en la investigación de vacunas contra el sida.

Por Kristen Jill Kresge

LA CIENCIA TRATA DE DESCUBRIR y los descubrimientos pueden producirse de muchos modos distintos. En la investigación biomédica, diversas empresas y organizaciones están estudiando diferentes enfoques para alentar la realización de nuevos hallazgos o estimular la innovación, algunos de los cuales se basan en la sabiduría colectiva.

El *crowdsourcing* es una de estas estrategias. Este principio, acuñado por Jeff Howe, un editor que colabora en *Wired* (una popular revista sobre tecnología), describe el fenómeno por el que un grupo indefinido de personas, generalmente grande [una multitud o *crowd* en inglés], aborda unas tareas en respuesta a un llamamiento abierto, que a menudo se realiza a través de internet. Este enfoque se emplea para resolver toda suerte de tareas simples, como la digitalización de libros y revistas publicadas antes de la aparición de internet, pero también para abordar problemas científicos más complejos. El *crowdsourcing* ya se utiliza incluso para tratar algunos de los retos a los que se enfrentan los investigadores en vacunas contra el sida.

Llegar a la multitud

Existen diversos modos de llegar al público o multitud implicada en la resolución

de retos científicos. Uno de ellos es el uso de juegos *online*. El año pasado, un equipo de investigadores de la Universidad de Washington (EE UU) desarrolló uno de ellos, llamado Foldit, cuyo objetivo consiste en encontrar la configuración menos energética posible de distintas proteínas. Los jugadores pueden mover con los ratones fragmentos de proteínas dispuestos en la pantalla y consiguen puntos cuando disponen la proteína en una conformación cercana a su nivel energético mínimo.

De manera reciente, Foldit anunció un nuevo componente del juego que permite manipular la proteína de la cubierta del VIH (Env), dispuesta en el exterior del virus, para exponer zonas de esa proteína que podrían ser potencialmente vulnerables frente a los anticuerpos neutralizantes (proteínas en forma de 'Y' que se unen a los virus y los desactivan).

Originalmente, un equipo liderado por David Baker (profesor de Bioquímica de la Universidad de Washington) desarrolló un programa llamado *rosetta@home*. Este programa, que puede descargar cualquier persona, empleaba el tiempo muerto de numerosos ordenadores para revisar estructuras proteínicas. Los resultados de los cálculos se presentaban como un pro-

ductor de pantalla. Foldit fue creado porque los usuarios de *rosetta@home* querían participar y no limitarse a mirar, afirmó Baker: "Creían que lo podían hacer mejor". Y parece ser que era verdad. Las personas ven qué opciones en particular pueden probar de un modo más eficiente que los ordenadores, señala Zoran Popović, un científico especialista en ordenadores de la Universidad de Washington, que desarrolló Foldit en colaboración con Baker y otros colaboradores. "Pueden hallar soluciones que los ordenadores no han encontrado", declaró Popović.

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Informe de AVAC sobre el 'puzle' de la prevención del VIH
- ▶ Nuevo instituto sudafricano para abordar el VIH y la tuberculosis

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender cómo se recogen los datos en los ensayos clínicos

DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEney

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL
Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt).
Barcelona, España. 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 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

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.



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

También han surgido nuevas empresas para facilitar el *crowdsourcing* en problemas científicos o de ingeniería, como es el caso de InnoCentive y NineSigma. Estas empresas poseen sitios web donde, por una tarifa, las organizaciones (denominadas buscadores) pueden enviar los retos específicos que quieren solucionar. Cualquiera puede ver el reto o recibirlo por correo y proponer una solución. El buscador puede revisar las soluciones enviadas

y determinar si alguna de ellas cumple sus requisitos.

En InnoCentive, algunos retos sólo requieren una propuesta de ideas por escrito sobre cómo resolver el problema, mientras que otros exigen pruebas extras que evidencien que la solución funciona realmente, como pueden ser datos originales de experimentos o, incluso, una muestra física. El buscador paga entonces un premio en metálico a la persona que proponga la solución que aquél considere adecuada.

NineSigma fue fundada en 2000 por Mehran Mehregany, un profesor de Ingeniería Eléctrica y Ciencia Computacional en la Universidad Case Western Reserve. Mehregany afirma que fundó la empresa cuando se dio cuenta de que el elaborado sistema que emplea el gobierno para hacer llamamientos abiertos al mundo académico no estaba disponible en la industria. “La industria carece de una infraestructura sistemática similar para difundir sus necesidades científicas y tecnológicas”, indica.

Las soluciones a los retos enviados a InnoCentive o NineSigma pueden proceder de cualquier persona, de cualquier parte, y con frecuencia es así. El porcentaje de éxito de los retos enviados a estos sitios web es sorprendentemente alto. InnoCentive afirma que cerca de la tercera parte de sus retos se solucionan. Karim Lakhani, un profesor adjunto en la unidad de tecnología y gestión de operaciones de la Facultad de Empresariales de Harvard, señala que es difícil compararlo con las tasas de éxito internas de las empresas, ya que la mayor parte no hace un seguimiento de este tema o no lo hace público. Sin embargo, declara que en sus conversaciones con responsables de investigación y desarrollo de varias organizaciones éstos parecen “muy sorprendidos” por la elevada tasa de éxitos de InnoCentive, en especial considerando que los retos son enviados a ese sitio web porque, probablemente,

las empresas no pudieron resolverlos por ellas mismas.

Ed Melcarek, un ingeniero y científico canadiense de 60 años, explica que ha ganado más de 115.000 dólares por resolver siete retos de InnoCentive desde 2003. InnoCentive le declaró uno de los resolvedores con más éxito de 2007.

En promedio, se requieren dos semanas (u 80 horas) para que los resolvedores alcancen una solución a un reto de InnoCentive, según un estudio de 166 retos resueltos a través del sitio web de la empresa entre 2001 y 2004. El estudio también evidenció que cuanto más ajena fuera la experiencia de la persona respecto al área a la que pertenecía el reto, más probabilidades había de resolver el problema, afirma Lakhani, quien ayudó a realizar el estudio. “En nuestro análisis, los resolvedores afirmaron que los retos que intentaron solucionar quedaban generalmente fuera de su propio campo de experiencia”, afirmó.

Por ejemplo, John Davis resolvió un reto para ayudar a recuperar vertidos de petróleo. El reto, enviado por el Instituto de Recuperación de Vertidos de Petróleo (una entidad sin ánimo de lucro), era encontrar un modo de licuar el fango formado por petróleo y agua recogido por barcas procedente de vertidos de petróleo en aguas árticas, de forma que pudiera ser bombeado a unos tanques de almacenamiento más grandes en tierra. Davis indica que recordó que los obreros de la construcción empleaban un instrumento vibrador para evitar que el cemento se solidificase en las obras, y pensó que el mismo enfoque podría funcionar en el caso de fangos de petróleo y agua. Tras un día de trabajo y una llamada a la empresa para preguntar si podían modificar su aparato vibrador para este propósito, envió la solución. Unos pocos meses más tarde, recibió 20.000 dólares.

Lo más habitual es que los clientes de InnoCentive sean empresas, pero también

Intentamos que sea muy atractivo para las organizaciones benéficas, porque pensamos que no disponen de acceso a los mismos canales de innovación con los que cuentan los intereses comerciales.

— Dwayne Spradlin

intenta conseguir que organizaciones sin ánimo de lucro envíen sus retos, explica Dwayne Spradlin, presidente y director general de InnoCentive. “Intentamos que sea muy atractivo para las organizaciones benéficas, porque pensamos que no disponen de acceso a los mismos canales de innovación con los que cuentan los intereses comerciales”, declara.

De 2006 a 2008, la Fundación Rockefeller colaboró con InnoCentive para fomentar la participación de empresas sin ánimo de lucro. La fundación pagaría por lo general la cuota requerida para enviar el reto, así como la mitad del dinero de la compensación en nombre de la organización sin ánimo de lucro, según Amanda

Sevareid, una investigadora asociada de la Fundación Rockefeller. Una vez resuelto el problema, la fundación pagaría el resto del dinero si se aportan pruebas de que la solución se implementó con éxito. Hasta ahora, seis organizaciones sin ánimo de lucro han tomado parte en el programa y la mayoría de sus retos han sido resueltos. A finales de 2008, la Alianza contra la Tuberculosis anunció dos premios de 20.000 dólares cada uno por mejorar la síntesis de un candidato a fármaco antituberculoso.

En 2008, IAVI envió un reto al sitio web de InnoCentive como parte del programa de la Fundación Rockefeller. El reto era crear una versión estable de la proteína Env del VIH. En su estado natural, la Env

es inestable y se degrada con facilidad cuando entra en el organismo, según Kalpana Gupta, director de nuevas alianzas e iniciativas de IAVI, implicado en el planteamiento del reto. Como resultado, ha sido difícil provocar respuestas de anticuerpos frente a esta proteína. El disponer de una forma estable de la Env del VIH (el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes) con la que poder experimentar en el laboratorio podría ayudar a desarrollar candidatas a vacuna contra el sida.

Este artículo ha sido adaptado de otro escrito por Andreas von Bubnoff en el ejemplar de mayo-junio de 2009 de IAVI Report.

NOTICIAS INTERNACIONALES *por Regina McEnergy*

Informe de AVAC sobre el ‘puzle’ de la prevención del VIH

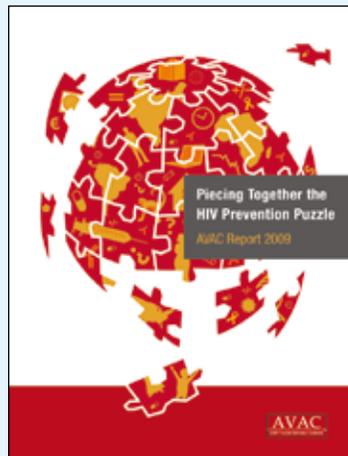
EN SU XIII INFORME ANUAL, *Piecing Together the HIV Prevention Puzzle* (Montar las piezas del puzle de la prevención del VIH), la Coalición de Activismo en Vacunas contra el Sida [AVAC, en sus siglas en inglés] afirma que existe un “vivo interés en el descubrimiento, la innovación y la ciencia básica” dentro del campo de las vacunas contra el sida, pero señaló que una prevención exitosa del VIH dependerá, probablemente, de una combinación de enfoques y estrategias.

Imaginando la prevención integral del VIH como un ‘puzle’ al que aún le faltan piezas importantes, AVAC enumera ocho recomendaciones en su informe. Éstas incluyen el desarrollo de mejores herramientas de comunicación a fin de explicar los futuros ensayos de vacunas al gran público, así como para informar de los resultados de un ensayo de fase III tipo inducción-refuerzo que pronto se completará en Tailandia. Otro punto de interés del informe es el papel de la Coalición Mundial para la Vacuna del VIH (Global HIV Vaccine Enterprise), una alianza internacional de investigadores, donantes y activistas comprometidos en acelerar el desarrollo de una vacuna contra el sida. Tras entrevistarse con diversos agentes sociales destacados, AVAC concluyó que “el valor añadido” de la entidad “aún no resulta del todo convincente”. El informe de AVAC recomienda que la Iniciativa muestre un mayor liderazgo, especialmente mediante la publicación de un plan científico actualizado en 2010.

AVAC también destacó algunos avances. El aumento de las iniciativas dirigidas a atraer investigadores jóvenes al campo de la investigación en la prevención del VIH constituyó un área de progreso notable. Ahora que los resultados iniciales del ya tristemente célebre ensayo STEP cumplen casi dos años, AVAC señala que el fracaso de la candidata a vacuna de Merck ha ayudado a abrir nuevas y excitantes direcciones en la investigación.

AVAC, fundada en 1995, emplea la educación pública y el análisis político para promover el desarrollo de una vacuna contra el sida. La organización, asimismo, ha adoptado un papel crucial en la defensa de otras estrategias preventivas del VIH, principalmente la profilaxis pre-exposición (PPrE) —la administración de fármacos antirretrovirales a las personas no infectadas para evitar la infección por VIH—. El informe, escrito por el personal de AVAC, insta al campo de la prevención del VIH a que se prepare de cara a la potencial eficacia de estrategias de prevención como la PPrE, y afirma que los gobiernos de los países más duramente afectados por el VIH tienen que “ser más específicos” en torno a la financiación, infraestructura y otras implicaciones referentes al posible uso de esta estrategia en el futuro.

AVAC dedicó su informe a los activistas en el campo del sida Martin Delaney, que ayudó a fundar la organización Project Inform —un servicio sobre sida con sede en San Francisco— y Lynde Francis, una de las primeras personas infectadas por VIH en revelar su estado serológico en Zimbabue y fundadora del Centro para los Servicios del Sida en ese país. Ambos fallecieron este año.



Para conseguir el Informe Anual de AVAC, visita www.avac.org

Nuevo instituto sudafricano para abordar el VIH y la tuberculosis

LA UNIVERSIDAD DE KWAZULU-NATAL (UKZN) en Sudáfrica —zona que presenta la prevalencia más elevada de sida en el mundo— ha iniciado una colaboración con el Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) de Maryland (EE UU), para desarrollar un centro de investigación centrado en el abordaje del doble azote de la tuberculosis y el VIH. La coexistencia de ambas infecciones, a menudo, tiene consecuencias nefastas: la tuberculosis es la principal causa de muerte en personas con VIH/sida, según el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/Sida (ONUSIDA).

El Instituto para la Investigación de la Tuberculosis y el VIH de KwaZulu-Natal (K-RITH) recibirá 60 millones de dólares a lo largo de diez años por parte del HHMI, veinte millones para establecer el K-RITH y cuatro millones anuales durante diez años para financiar los proyectos de investigación. Por su parte, la UKZN se compromete a aportar 11 millones de dólares para costear las infraestructuras. El nuevo instituto estará instalado en la Facultad de Medicina Nelson Mandela en Durban. El K-RITH también estará adjunto al Instituto de Investigación

Médica Doris Duke, que alberga diversos grupos de investigación en sida, incluyendo el Programa sobre Patogénesis Humana, liderado por Bruce Walker (un investigador del HHMI) y el Centro para el Programa de Investigación del Sida en Sudáfrica (CAPRISA, en sus siglas en inglés), dirigido por Salim Abdool Karim.

El K-RITH se centrará inicialmente en cuatro áreas de investigación: el desarrollo de pruebas rápidas y más eficaces para el diagnóstico de la tuberculosis, la caracterización de cepas de tuberculosis resistentes a fármacos, el análisis de las respuestas inmunitarias frente a la tuberculosis, especialmente las observadas en pacientes infectados también por VIH, y el estudio de las infecciones recurrentes de tuberculosis en pacientes con VIH. El K-RITH, además, estará implicado en la prueba de candidatas a vacuna, tanto contra la tuberculosis como contra el VIH. Los investigadores esperan que el nuevo instituto se convierta en un imán para los jóvenes científicos africanos que deseen basar su trabajo de laboratorio allí, pero que se vean coartados por la falta de instalaciones y financiación para investigar.

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender cómo se recogen los datos en los ensayos clínicos

¿Qué métodos se emplean para garantizar que los datos de los ensayos de vacunas contra el sida tengan una alta calidad?

Por Regina McEnery

EL ÉXITO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS de vacunas contra el sida depende de diversos factores. Las candidatas sometidas a prueba deben presentar, en primer lugar, una extensa evaluación preclínica —primero en el laboratorio y, posteriormente, en modelos con animales—, de modo que los investigadores y reguladores, que aprueban los estudios clínicos, puedan obtener información esencial respecto a si las candidatas a vacunas son seguras y si demuestran eficacia en animales. Esto puede ayudar a predecir lo bien que podrían funcionar en humanos (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de octubre de 2006 sobre ‘Comprender el desarrollo preclínico de la vacuna del sida’).

Los ensayos de vacunas contra el sida también deben regirse por las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP), un estándar de calidad internacional para la realización de estudios clínicos. Los comités de

revisión ética y normativa de los países e instituciones implicadas en el ensayo clínico deben proporcionar su apoyo al mismo antes de que pueda ponerse en marcha y, además, han de ofrecer directrices para el personal del estudio (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de junio de 2005 sobre ‘Entender el consentimiento informado’).

Asimismo, unos comités externos, conocidos como Comités de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMB) o Comités de Revisión de Seguridad (SRB), monitorizan el ensayo una vez está en marcha (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de junio de 2007 sobre ‘Entender los comités de seguimiento de datos y seguridad’). Los DSMB ó SRB en un ensayo clínico evalúan la seguridad y eficacia a partir de los datos provenientes del ensayo mientras éste se encuentra en curso.

La recolección de datos resulta vital para la misión y propósito de un ensayo

clínico. Sin unos métodos de recopilación de datos consistentes y sin ambigüedades, los investigadores corren el riesgo de que el estudio sea incapaz de arrojar ninguna conclusión definitiva sobre los efectos secundarios, acontecimientos adversos o incluso sobre si la candidata a vacuna resulta eficaz o no. En consecuencia, las sedes de ensayo clínico trabajan constantemente para garantizar que el proceso de reunión de datos resulte lo más preciso posible. Además, como muchos ensayos clínicos se realizan en múltiples centros —a menudo, en distintos países y regiones del mundo—, es necesario que el registro de todos los datos se haga de forma consistente para que sean comparables.

Entrada de datos

La recopilación de datos de alta calidad comienza con la formación del personal, para que reúna y registre información de

forma adecuada, tanto manual como electrónicamente. Por lo general, enfermeras, médicos y encargados de *counselling* de un ensayo clínico recogen los datos de los voluntarios. Durante el proceso de cribado para el ensayo, el personal de enfermería realizará exámenes físicos, pruebas de VIH, y comprobará otros criterios médicos basales de los posibles voluntarios, de modo que se disponga de un registro de su salud general antes de entrar en el ensayo. Entonces, durante el curso del estudio, el personal de enfermería, médico y de *counselling* recogerá más datos de todos los voluntarios, como la medida y registro de sus signos vitales (normalmente, su temperatura, presión sanguínea, pulso y ritmo respiratorio).

Una vez los voluntarios del ensayo han recibido las inoculaciones de la candidata a vacuna o el placebo, el personal del estudio también los examina en busca de cualquier acontecimiento adverso, como fiebre, exantema (*rash*) o dolores de cabeza. Asimismo, se realiza la prueba del VIH de forma periódica y todos los participantes reciben *counselling* sobre el modo de reducir su riesgo de infección por el virus. La frecuencia con la que se recogen estos datos viene definida en el protocolo del ensayo,

donde están descritos los objetivos,

diseño, metodología y consideraciones estadísticas del estudio. Es fundamental que todos los centros de investigación clínica que participan en un ensayo registren los datos en intervalos de tiempo concordantes.

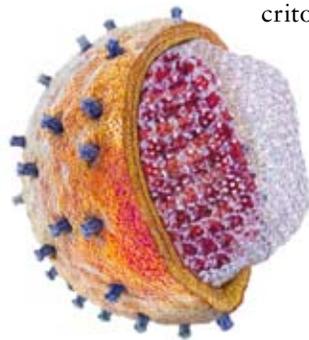
Estas observaciones son anotadas cuidadosamente en lo que se conoce como un documento fuente; un historial para cada voluntario donde constan las observaciones efectuadas por el personal de enfermería, médico o de *counselling*.

Junto con los documentos fuente, el personal de los centros de investigación en vacunas registra los datos en formularios electrónicos de informes de caso, que son enviados a un centro de coordinación de datos para su análisis estadístico. Es importante emplear un formulario de informe de caso común, de manera que todos los datos se reúnan con exactitud del mismo modo en cada voluntario y para garantizar que se usan los mismos estándares para evaluar cualquier posible acontecimiento adverso. Por ejemplo, si los centros de ensayos clínicos disponen de distintas directrices sobre lo que constituye un enrojecimiento moderado o grave en el brazo tras la inoculación, puede ser difícil determinar el modo de caracterizar la gravedad de esta reacción al concluir el ensayo. Aunque estas observaciones siguen siendo objeto de cierto nivel de interpretación subje-

tiva, los especialistas de los ensayos clínicos intentan controlar esta cuestión en la medida de lo posible creando herramientas estandarizadas.

También se ha preparado una serie de controles y contrapesos en los formularios de informe de caso que pueden ayudar a identificar las entradas erróneas —como una presión sanguínea inusualmente alta en un voluntario— y alertar a los investigadores para que lo examinen con más detenimiento. Además, los patrocinadores de un ensayo cuentan con monitores que comparan los datos de los documentos fuente con los de los formularios de los informes de caso para garantizar que la información es coincidente.

Los formularios de informe de caso estandarizados son especialmente importantes en los grandes ensayos de fase III donde participan varios miles de voluntarios y, en consecuencia, hay muchos más datos para analizar y comparar. Como estos ensayos de gran tamaño son, además, el paso final de la evaluación clínica antes de que la candidata sea considerada para su aprobación normativa, es esencial que los datos referentes a cualquier acontecimiento adverso o a la eficacia de la candidata se registren de forma precisa y sistemática, ya que esta información influirá en las consideraciones sobre la aprobación normativa del uso público de la candidata a vacuna.



Una vez los voluntarios del ensayo han recibido las inoculaciones de la candidata a vacuna o el placebo, el personal del estudio también los examina en busca de cualquier acontecimiento adverso, como fiebre, exantema (*rash*) o dolores de cabeza.