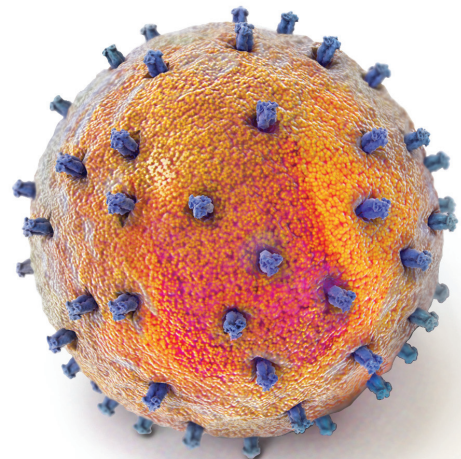


vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

Barcelona, en esencia

Nuestra visión sobre las charlas clave y las lecciones a extraer de la AIDS Vaccine 2013 *Por Unmesh Kher*

A mediados de la década de 1980, cuando se intentó diseñar por primera vez una vacuna contra el VIH, la tarea parecía bastante rápida. Se tomó una parte de la cubierta del VIH (un complejo proteínico con forma de hongo y que atraviesa la membrana externa del virus), se inyectó en unas personas y se esperó a ver si el sistema inmunitario conseguía hacer el resto. La estrategia, en sí misma, era racional y se había empleado con anterioridad: las vacunas virales funcionan, principalmente, induciendo anticuerpos contra estas moléculas de la superficie, denominadas antígenos. Sin embargo, tras una larga espera, el resultado supuso una importante decepción y la responsabilidad no fue únicamente del sistema inmunitario (o al menos no completamente) sino también de los antígenos del VIH empleados.



Se comprobó que el VIH era un virus demasiado variable y con intrincadas estrategias de evasión como para ser derrotado por este enfoque tan clásico. Sin embargo, a lo largo de las últimas dos

décadas, se ha aprendido mucho más sobre la manera en que el virus confunde a las respuestas inmunitarias y cómo se podría contrarrestar esta capacidad. A juzgar por las conclusiones del congreso AIDS Vaccine 2013, celebrado a principios de octubre en Barcelona, se está empezando a vislumbrar el modo de aprovechar este conocimiento para intentar elaborar mejores antígenos, administrarlos de forma más eficaz y, quizá (algún día, no muy lejano) elaborar unas vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia humana de una eficacia razonable.

¿Una réplica útil del trómero?

El trabajo que más impacto causó en Barcelona fue el realizado por un equipo de investigadores dirigidos por Ian Wilson y Andrew Ward (del Instituto Scripps de Investigación en La Jolla, California), John Moore (de la Universidad de Cornell, Nueva York) y Rogier Sanders (de Cornell y el Centro Médico Académico de Ámsterdam). En una serie de charlas, el equipo describió cómo habían elaborado una réplica prometedora de la parte externa de la proteína de la cubierta (también denominada trómero) y determinaron su estructura empleando dos diferentes técnicas. Lo que es más impor-

tante es que comprobaron que la réplica parecía tener una estructura casi idéntica a la porción externa del trómero natural, al menos hasta el punto en que se conoce dicha estructura.

Esto resulta de importancia porque la cubierta es el único blanco del VIH disponible para los anticuerpos, por lo que tiene gran significación en el diseño de vacunas. Sin embargo, es una proteína con una elevada mutabilidad que, además, ha evolucionado para presentar otras estrategias que le permiten evadir la respuesta de anticuerpos. Para empeorar las cosas, es muy inestable y se desmorona con mucha rapidez, lo que dificulta los esfuerzos para comprobar su estructura funcional y para usarlo como antígeno en una vacuna (lo que se conoce como inmunógeno). No obstante, el

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Estudios con primates abren la posibilidad de utilizar anticuerpos para tratar la infección por VIH

trímico elaborado por John Moore y sus colegas ha sido modificado para que se ensamble de forma adecuada y permanezca estable en una solución, facilitando su análisis estructural.

La réplica del trímico, bautizada como BG505-SOSIP.664, se une a prácticamente todos los tipos de anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb) conocidos, denominados así porque actúan sobre la proteína de la cubierta viral de modo que, en estudios en laboratorio, se observó que desactivaban la mayor parte de las variedades circulantes del VIH. Esto tiene dos importantes implicaciones. La primera, constituye una prueba más de que la réplica del trímico es prácticamente idéntica a la proteína real, ya que algunos bNAb solo se unen a los trímeros que presentan la estructura adecuada. En segundo lugar, abre la puerta a su uso como inmunógeno, que podría enseñar al organismo a elaborar bNAb y, así, desactivar el VIH (véase el recuadro más adelante).

De todos modos, por ahora aún se sigue trabajando en la mencionada réplica para poder utilizarla con dichos propósitos. De todos modos, su creación y análisis estructural fueron recibidos en gran medida como un importante logro tanto en la conferencia como tras su publicación en la revista *Science*.

Inducir la generación de bNAb

Sin embargo, es probable que no basta simplemente con elaborar el inmunógeno correcto, ya que los bNAb tardan varios años en madurar y cualquier vacuna que se precie tendrá que inducirlos con mucha más rapidez. Penny Moore, del Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles en Sudáfrica, describió

“Si algo quedó claro en Barcelona fue que cada vez hay más probabilidades de que al menos una de estas estrategias [que se están probando] dé como fruto una vacuna eficaz contra el VIH”.

con lo que ella misma denominó “todo lujo de detalles” cómo las interacciones entre el VIH y los anticuerpos en una única persona con VIH impulsaban la evolución de los bNAb.

No cabe duda de que la charla fue pródiga, pero también fascinante. El análisis de Moore evidenció cómo la respuesta de anticuerpos en la persona elegida se produjo en tres oleadas diferenciadas. Las dos primeras oleadas ejercieron presión sobre el virus, que mutó para evadir el ataque. Con todo, al hacerlo, también dejó al descubierto una debilidad, que fue el objetivo de la siguiente oleada de anticuerpos. Al final, las tres oleadas de anticuerpos generaron un anticuerpo ampliamente neutralizante y de gran potencia contra el VIH.

La detallada descripción que Moore realizó de las mutaciones virales y de anticuerpos que llevaron a este juego del

ratón y el gato a su conclusión viene a añadirse a los datos ya disponibles, que podrían permitir el diseño preciso de antígenos y regímenes de vacunación para acelerar la maduración de los bNAb.

En realidad, Barton Haynes, de la Universidad Duke, presentó datos preliminares sobre el trabajo que está realizando para desarrollar dichos regímenes.

Es interesante señalar que hubo otra charla relacionada con los bNAb que también suscitó cierta emoción en la conferencia, pero que no versó sobre el papel de estos anticuerpos en las respuestas a las vacunas, sino en su uso como terapia y, quizá, como herramientas en la búsqueda de una cura (véase ‘Noticias Internacionales’, en este mismo número del boletín VAX).

El ensayo tailandés sigue dando frutos

De cualquier manera, otro par de charlas recordaron que, a pesar de todo el revuelo levantado por los bNAb y el modo de generarlos, el único régimen de vacunación que ha ofrecido algún tipo de protección frente al VIH no indujo ningún bNAb detectable. Una charla realizada por Merlin Robb, del Programa de Investigación en VIH del Ejército de EE UU, resumió lo que se ha aprendido sobre el modo en que se podría haber inducido la protección en este ensayo, RV144, que se finalizó en Tailandia en 2009 y que evidenció una eficacia general del 31% tras un periodo de tres años y medio (aunque la protección parece haber sido casi el doble en el primer año de vacunación).

En resumen: el análisis de las muestras reunidas en el ensayo reveló que

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 (Suscribe).

VAX es un boletín bimensual de IAVI Report, la 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 y español como 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 cuya misión es garantizar el desarrollo de vacunas seguras, eficaces y accesibles para prevenir el VIH, de modo que sean utilizadas en todo el mundo. Fundada en 1996, IAVI cuenta con colaboradores en 25 países para investigar, diseñar y desarrollar candidatas a vacunas contra el VIH. Además, IAVI también realiza análisis de políticas y actúa como promotor en favor del campo de las vacunas contra el SIDA. Más información en www.iavi.org.

Copyright © 2013

vax

EDICIÓN

Umesh Kher

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender



determinados tipos de anticuerpos, denominados IgG, que se unen a regiones extremadamente variables del trímero, resultaron esenciales en la reducción del riesgo de infección entre las personas vacunadas. Robb también afirmó que las pruebas más recientes sugieren que unos anticuerpos similares que actúan sobre una tercera región variable de la cubierta podrían haber desempeñado un papel. Estos anticuerpos no son “neutralizantes”, lo que significa que no pueden bloquear la entrada del VIH en sus células diana.

Estudios previos han confirmado por separado estos hallazgos: las mutaciones que el VIH tenía que desarrollar para escapar se corresponden perfectamente con el punto de la región variable que parece ser el blanco de dichos anticuerpos. Al mismo tiempo, la presencia de anticuerpos IgA contra la cubierta se correlacionaron con un mayor riesgo de infección entre las personas que reciben la vacuna.

Esto tiene sentido porque los anticuerpos no neutralizantes actúan dirigiendo otros componentes de la respuesta inmunitaria para que destruyan las células infectadas. Los IgG, por ejemplo, se unen a las células inmunitarias conocidas como células “asesinas” y las inducen a que destruyan las infectadas. Los IgA no inducen este tipo de citotoxicidad dependiente de los anticuerpos, pero si se agrupan en torno a la proteína de la cubierta del virus, pueden impedir que los IgG cumplan con su labor.

Anticuerpos, azúcares y subtipos

Otros estudios realizados en los laboratorios de Georgia Tomaras, del Instituto Duke por una Vacuna Humana, y Galit Alter, del Instituto Ragon de Boston en Massachusetts, sugieren que una subclase de IgG denominada IgG3 parece haber resultado esencial en la protección observada con el régimen empleado en RV144. Un análisis comparativo revela que otro ensayo (VAX003), donde la vacuna experimental no consiguió demostrar ningún signo de protección, indujo la producción de IgG1, 2 y 3, mientras que únicamente el régimen de RV144 ha sido capaz de inducir unos mayores niveles de IgG3.

También se comprobó que los IgG3 generados en el ensayo RV144 eran más

Elaboración y posibles usos de un trímero

El VIH tiene en su superficie una estructura similar a un hongo (conocida como proteína de la cubierta) que emplea para unirse a las células-T e infectarlas. En términos moleculares, esta cubierta es un heterotrímero, compuesto por tres grupos de dos proteínas idénticas, una conocida como gp41, que atraviesa la membrana viral (que equivaldría al tallo del mencionado hongo), y otra denominada gp120 (el sombrero del hongo), que se une a una molécula de las células-T denominada CD4. Incluso en el propio virus, este complejo tiende a desmoronarse, dejando clústeres de proteínas gp41 en la superficie del VIH que actúan como señuelos para la respuesta de anticuerpos.

Este es uno de los principales motivos por los que no se ha podido estudiar la estructura de la cubierta ni utilizarla como inmunógeno. Tampoco se ha podido cristalizar la proteína intacta y funcional, un paso necesario para determinar su estructura a una resolución relevante. Los investigadores que elaboraron el trímero BG505-SOSIP.664 (véase el artículo principal) intentaron buscar soluciones a ambos problemas.

Para ello, tomaron un gen de la cubierta de un virus fundador (el que supuestamente ha provocado la infección) aislado de un niño de Kenia. A continuación, se modificó genéticamente para mejorar la formación y estabilidad del trímero y se eliminó la parte del tallo que atraviesa la membrana para asegurarse de que las proteínas resultantes no se compactasen en el agua.

El microscopio electrónico reveló que, desde arriba, su aspecto es exactamente el mismo que la proteína natural. Y prácticamente cada una de las réplicas examinadas tenían la misma forma, lo que constata su estabilidad. Un análisis más detallado de su estructura utilizando cristalografía de rayos X y un tipo especial de microscopía electrónica confirmó este hallazgo.

Lo mismo ocurrió con los estudios bioquímicos del trímero. No solo la réplica se unió a los anticuerpos ampliamente neutralizantes que precisan una estructura exactamente correcta del trímero, sino que no se unió a los anticuerpos no neutralizantes que actúan sobre los señuelos que constituyen los trímeros mal formados.

Todo esto tiene relevancia porque sugiere que la réplica podría ser útil como inmunógeno capaz de inducir bNAb. Pero parece que también será necesario algo más de trabajo. Los estudios iniciales, en donde se utilizó la copia para inducir respuestas inmunitarias en conejos, llevaron a la producción de anticuerpos capaces de neutralizar únicamente al virus del cual se había obtenido la copia. No se pudo neutralizar un conjunto aleatorio de cepas del VIH que son relativamente difíciles de bloquear. Por tanto, la copia actual no cumple los requisitos para ser una candidata a vacuna contra el VIH, al menos aún no. No obstante, se sigue avanzando en esta línea de investigación incluso con la réplica actual.

Entonces, ¿cómo se puede usar esta réplica del trímero, u otra similar, para elaborar un inmunógeno capaz de inducir bNAb? El equipo de investigación baraja diversas estrategias para esto. Por ejemplo, se podrían recortar u ocultar químicamente elementos del trímero que se sabe tienen una elevada variabilidad, ya que inducen unas respuestas de anticuerpos ineficaces, por lo que su eliminación podría centrar la acción del sistema inmunitario sobre dianas más provechosas.

También se están planeando estudios en animales para utilizar la réplica del trímero en combinación con otro inmunógeno que se ha creado para imitar la forma molecular específica sobre la que actúa un potente bNAb. Otras estrategias implicarían el uso de una serie de réplicas cambiantes del trímero que actuarían como potenciadoras tras una vacunación de inducción, o una mezcla de réplicas similares derivadas de otras variedades del VIH. Sin embargo, tendrían que ser construidas y no existen garantías de que otros trímeros vayan a ser fáciles de manipular de una forma tan útil como el obtenido a partir del virus que dio lugar a la proteína BG505-SOSIP.

Si alguna de estas estrategias permitiera inducir algo parecido a una respuesta de anticuerpos neutralizantes en estudios con animales o en el laboratorio, se consideraría un avance significativo. No obstante, hay que mencionar que BG505-SOSIP representa apenas el primer paso de un largo viaje. Cualquier inmunógeno elaborado sobre la base de esta copia aún tendría que superar el reto de las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos precisos para la aprobación de una vacuna. — *Reino Unido*

funcionales que los inducidos en el VAX003. Es decir, consiguieron un mejor nivel de citotoxicidad celular inducida por anticuerpos que los IgG3 del VAX003 y una mayor funcionalidad en esta subfamilia de IgG se correlacionó con un menor riesgo de infección en el RV144. La mayor parte de los IgG3 inducidos en VAX003 consiguen uno o dos tipos de respuestas de otros agentes del sistema inmunitario, mientras que los IgG3 de RV144 logran inducir tres o más respuestas de este tipo (con una media de 4,6 “funciones efectoras”).

Alison Mahan escribió una fascinante serie de análisis efectuados con anticuerpos procedentes de los dos ensayos de laboratorio de Alter, donde está estudiando su posgrado. Ella y su equipo de colaboradores descubrieron que los anticuerpos inducidos en VAX003 tendieron a poder ser modificados mediante glicosilación (la adición de cadenas complejas de azúcares) de un modo que atrajo las respuestas inmunitarias responsables de la inflamación. Por su parte, los inducidos en el RV144 tuvieron menos capacidad inflamatoria y fueron más propensos a inducir respuestas inmunitarias que llevaron a la eliminación de las células infectadas por virus.

El equipo de Mahan también comparó muestras procedentes del ensayo STEP, donde se usó un vector viral basado en el Ad5, y de un ensayo

donde se probó un vector Ad26, y midió 67 parámetros inmunológicos diferentes. De forma sorprendente, las respuestas al vector Ad5 se parecieron a las obtenidas en el ensayo VAX003, mientras que las respuestas al Ad26 se alinearon con las detectadas en el RV144. Sin embargo, la lección más interesante de esta charla fue la sugerencia de que las distintas estrategias de vacunación pueden inducir distintos grados de respuestas inmunitarias inflamatorias y funcionales a través de pequeños cambios en los tipos de anticuerpos inducidos.

El Ad5 ya ha fracasado de forma decepcionante en dos ensayos de eficacia a gran escala y, probablemente, nunca será

utilizado como vector para transportar inmunógenos del VIH. En realidad, los resultados de un análisis de los datos procedentes de ensayos clínicos con Ad5 que está realizando Peter Gilbert (del Centro Fred Hutchison para la Investigación en Cáncer) sugieren que el mayor riesgo de infección por VIH observado entre las personas que recibieron la vacuna en el ensayo STEP era real. Pero todos los puntos de acuerdo terminan aquí. Incluso la pregunta de si este efecto estuvo vinculado con la propia candidata a vacuna es objeto de debate y no está claro cómo ésta o el régimen de vacunación podrían haber inducido dicho efecto.

Actuar sobre las células infectadas

Con toda probabilidad, una vacuna eficaz contra el VIH tendrá que conseguir inducir, asimismo, una respuesta de células-T, lo que resulta esencial para eliminar las infectadas por el VIH. Después de todo, algunos virus son capaces de eludir cualquier respuesta de anticuerpos inducida por la vacunación. El conseguir estas vacunas ha resultado ser también un reto importante, ya que las dianas de células-T también son extremadamente variables cuando se obtienen del VIH. Por tanto, últimamente se han probado algunas estrategias para crear inmunógenos que centren las respuestas de las células-T en aquellas partes del virus que no cambian demasiado.

Una de dichas estrategias consiste en presentar al sistema inmunitario un inmunógeno que codifica únicamente las secuencias conservadas de las proteínas del VIH.

Thomas Hanke, del instituto Jenner (Óxford), presentó datos procedentes de la primera evaluación clínica de vacunas experimentales que portan un inmunógeno como el mencionado (que codifica regiones conservadas de la proteína de la cubierta del virus).

Sus datos evidenciaron una respuesta de células-T citotóxicas amplia y potente que superó a las observadas con anterioridad con vacunas que actuaban sobre toda la proteína de la cubierta. El campo de las vacunas también ha sido testigo de emocionantes avances en el transporte de inmunógenos, especialmente con el desarrollo de vectores que mantienen la capacidad de multiplicarse tras su administración, algo que podría inducir una

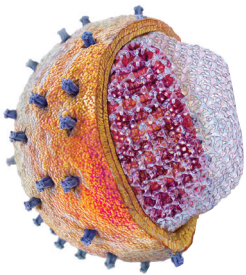
respuesta inmunitaria de forma más prolongada y eficaz.

Louis Picker, de la Universidad de la Salud y las Ciencias de Oregón, realizó una charla ante un considerable auditorio sobre los resultados preclínicos que su laboratorio ha obtenido con un vector replicante basado en el citomegalovirus (CMV).

El equipo de Picker ha estado desarrollando este vector a lo largo de años y ha ido de éxito en éxito. Se ha descubierto que después de vacunar a unos monos con su vector CMV, todos los animales se infectaron al ser expuestos de forma reiterada al VIS (la versión del VIH en monos). Sin embargo, la mitad de los monos vacunados mostraron una supresión duradera de la carga viral (y quizá la hayan eliminado). Y esto ha sido posible mediante el uso de novedosos mecanismos inmunológicos.

Estos mecanismos parecen tener efecto incluso cuando se emplean versiones del vector incapaces de replicarse. Picker afirmó que se ha empezado a desarrollar una vacuna contra el VIH basada en el vector CMV para su evaluación en humanos. Ronald Desrosiers, del Centro de Investigación en Primates de la Universidad de Harvard en Nueva Inglaterra, ha estado trabajando en una estrategia de vacunación análoga. No obstante, su equipo de trabajo empleó el *rhadinovirus rhesus* (que también provoca una infección crónica en monos) como vector para una vacuna contra el VIS. Desrosiers informó de que tres de los cinco monos que recibieron esta vacuna y posteriormente se infectaron por el VIS suprimieron la infección a niveles casi indetectables. Asimismo, el análisis realizado sugiere que los anticuerpos podrían haber desempeñado un papel importante en la protección observada.

La mayor parte de estos sectores, y de los inmunógenos que se están diseñando para inducir la producción de unos anticuerpos neutralizantes eficaces, se encuentran en las primeras etapas de desarrollo. Muchos (quizá la mayoría) se quedarán en el camino de las pruebas clínicas necesarias para su aprobación. Pero si una cosa quedó clara en Barcelona fue que cada vez hay más probabilidades de que al menos una de estas estrategias dé como fruto una vacuna eficaz contra el VIH. ■



Estudios con primates abren la posibilidad de utilizar anticuerpos para tratar la infección por VIH

En los últimos años, se han descubierto muchos nuevos anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb) que, con frecuencia, han resultado ser mucho más potentes y ampliamente eficaces contra el VIH que el puñado que ya se conocía antes del año 2009. Por supuesto, ahora uno de los objetivos es desarrollar una vacuna capaz de inducir dichos anticuerpos. Sin embargo, también es interesante utilizarlos en el tratamiento del VIH. El año pasado, se informó de la primera vez que una combinación de varios bNAb fue capaz de suprimir durante un tiempo la replicación viral en ratones que portaban células inmunitarias humanas.

Ahora, este enfoque ha tenido un efecto incluso más impresionante en macacos *rhesus* con infección crónica por VIH (un virus híbrido que afecta a los monos y tiene la proteína de cubierta del VIH), lo que sugiere que el tratamiento con bNAb podría incluso funcionar en personas con VIH. Dos estudios demostraron que la inyección de una combinación de dos o tres bNAb permitió reducir las cargas virales a niveles indetectables en siete días. Este control se prolongó durante un periodo que varió entre varias semanas y meses y estuvo vinculado a la presencia continua de los anticuerpos inyectados en el organismo.

En uno de los estudios (dirigido por Dan Barouch, del Centro Médico Deaconess Beth Israel y el Instituto Ragon) se comprobó que la administración de un único anticuerpo denominado PGT121 mantuvo la carga viral en niveles indetectables durante unos dos meses, un efecto más intenso que el observado en el estudio con ratones. “Después de nuestros primeros experimentos, los resultados eran tan impresionantes que tuvimos que repetirlos una segunda vez para asegurarnos todos de que nos los creíamos”, dijo Barouch. “Incluso el uso del anticuerpo PGT121 [en solitario] funcionó en esos monos, así que la eficacia fue sorprendente”, señaló Louis Picker, un investigador no relacionado con estos estudios, pero que escribió un comentario sobre ellos en el mismo ejemplar de *Nature*, la revista científica en la que se publicaron.

Barouch también comprobó que, como era de esperar, el virus resurgió cuando los anticuerpos desaparecieron de la sangre de los monos. En cualquier caso, la carga viral reapareció a niveles más bajos y, además, los tres animales con niveles más bajos de carga viral antes de recibir PGT121 mantuvieron una viremia indetectable incluso después de haber eliminado los anticuerpos. Esto sugiere que el tratamiento con bNAb había mejorado la función inmunitaria y, de hecho, se comprobó que la función de las células-T CD4 y CD8 había mejorado en los animales tratados.

Esto no quiere decir que el tratamiento no presentase limitaciones: El PGT121 no consiguió suprimir por completo la viremia del VIH en los animales con las cargas virales iniciales más altas. Y en el otro estudio, dirigido por Malcolm Martin, del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID), el virus de algunos animales desarrolló resistencia a uno de los anticuerpos empleados en los experimentos. Esto sugiere que quizá sea preciso combinar varios bNAb para reducir la probabilidad de surjan virus resistentes.

Los resultados con los monos muestran que el tratamiento también puede funcionar en humanos y Barouch indica que su

grupo de investigación, entre otros, ya se muestra interesado en probar varios de estos anticuerpos en ensayos clínicos.

De todos modos, según Picker, la cuestión es si el tratamiento con los anticuerpos ampliamente neutralizantes supondrá alguna ventaja añadida en el tratamiento rutinario de la infección por VIH frente a la actual terapia antirretroviral, ya que los actuales fármacos permiten mantener niveles de carga viral indetectables simplemente tomando una pastilla al día y pueden penetrar en el sistema nervioso central. Por el contrario, la fabricación de anticuerpos con el elevado nivel de calidad necesario para el uso en humanos no resulta barata, además, hay que usarlos mediante inyección y es posible que no puedan penetrar en el sistema nervioso central.

Sin embargo, Martin afirma que los bNAb podrían resultar útiles en determinadas situaciones en las que no se pueden emplear dichos fármacos, como en personas con VIH resistente a todos los medicamentos o en recién nacidos. Además, algunos de los efectos de los anticuerpos superan a los de los antirretrovirales. En los estudios con monos, los anticuerpos parecieron llevar el VIH a niveles indetectables de forma más rápida que los fármacos, posiblemente debido a que los bNAb (a diferencia de los fármacos) pueden eliminar los virus libres en la sangre.

Además, también a diferencia de los antirretrovirales, los anticuerpos pueden mediar en la eliminación de las células infectadas por parte del sistema inmunitario, al unirse a las proteínas virales que dichas células presentan en su superficie. Un dato que sugiere que esto es lo que podría estar sucediendo es que el equipo de Barouch descubrió que el tratamiento de los monos con anticuerpos redujo el número de células con ADN viral en sangre, nódulos linfáticos y mucosa intestinal.

Picker señala que el hecho de que los bNAb sean capaces de eliminar las células infectadas por VIH podría permitir reducir igualmente la carga viral residual en personas que toman terapia antirretroviral de gran actividad, algo que permitiría ayudar a reducir la inflamación crónica relacionada con la infección por VIH, un factor que se cree que está relacionado con algunas complicaciones a largo plazo como el envejecimiento prematuro o la progresión más rápida de la enfermedad cardiovascular.

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes también podrían resultar de utilidad como un componente adicional dentro de las estrategias que se están desarrollando para curar la infección por VIH, donde el reto es conseguir sacar el virus de sus escondites en las células-T CD4 quiescentes de memoria con infección latente. Estas células albergan ADN viral integrado en su genoma y un enfoque para erradicar este “reservorio del VIH” consiste en activar dichas células con infección latente para que vuelvan a producir virus. Estas células reactivadas pueden ser marcadas para su eliminación y los nuevos estudios sugieren que los bNAb podrían ser un buen modo de eliminarlas. “Creo que estos anticuerpos pueden desempeñar un papel definitivo en la siguiente generación de las estrategias que se evaluarán para intentar reducir y, esperemos que finalmente eliminar, los reservorios virales”, dijo Barouch. ■