

vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

Juego de Clones

Se están utilizando pequeños fragmentos de ARN que inhiben la expresión de genes específicos para encontrar factores antivirales, mejorar la producción de vacunas e incluso desarrollar mejores tratamientos contra el cáncer. *Por Andreas von Bubnoff*

Los investigadores tienden a mantener silencio sobre los resultados de sus experimentos hasta que se publican en una revista científica.

Sin embargo, este no es el caso de Benjamin tenOever. Es posible seguir uno de sus estudios en tiempo real a través de su cuenta de Twitter (@virusninja). Por supuesto, sus mensajes son más técnicos de lo habitual en esta red social: “Las quinasas también están bien... Cmpk2, Cdk14, TBK1, Mlk1, IKKB, IKKe y Mapk8”, escribió el 3 de septiembre.

Pero es menos complicado de lo que parece. El virólogo de la Facultad de Medicina Icahn en Monte Sinaí (Nueva York) solo está comunicando los resultados de un torneo experimental al que llama: “Juego de Clones”. Los competidores son virus de la gripe que infectan a ratones. En cada ronda, tenOever infecta a ratones con dos virus de la gripe, espera dos días y después examina los pulmones de los animales (el órgano diana de preferencia de los virus) para elegir el ganador: el virus que se haya multiplicado mejor. En la siguiente ronda, infecta otro ratón con los dos ganadores de la tanda anterior.

En lo único en que los virus se diferencian entre sí es en que cada uno porta la información genética de una diminuta mo-

lécula llamada siARN (siglas de ARN pequeño de interferencia), que es capaz de inhibir de forma específica un determinado gen en la célula infectada por el virus (normalmente, las células utilizan el llamado ARN mensajero para copiar la información genética que actúa como manual de instrucciones para elaborar proteínas y el siARN es un tipo especial de ácido ribonucleico que destruye este ARN mensajero). El investigador ha elaborado virus capaces de inhibir 128 genes distintos que se sabe están implicados en las respuestas inmunitarias inmediatas (o “innatas”) a los virus en las primeras horas tras la infección.

En consecuencia, el virus que gana el torneo es probable que porte un siARN capaz de inhibir algún gen de gran relevancia en las respuestas inmunitarias innatas del huésped frente a los virus. Esto podría ayudar a los investigadores a desarrollar estrategias que mejoren los efectos de los fármacos o las vacunas antigripales, estimulando dichos genes del huésped.

Recientemente, tenOever realizó un experimento semejante a una escala mucho mayor: Elaboró virus que portaban siARN que inhibían 10.000 genes distintos de los ratones. En este caso, tenOever utilizó virus Sindbis, similares al virus del Nilo Occidental, que infectan a las células sanguí-

neas de los ratones, pero que son inofensivos para los humanos. El investigador infectó ratones con los virus, esperó dos días a que se alcanzase el pico de carga viral y aisló el bazo (donde se filtra la sangre) para extraer todos los virus. Entonces contó los diferentes virus presentes en el bazo e infectó otro ratón con la mezcla. Tras repetir este proceso cuatro o cinco veces, comprobó que había dos virus que acababan por dominar la población viral. “Se está viendo la evolución en tiempo real”, afirmó. “Podemos decir que este gen [vencedor] es el más importante en el contexto de una infección real en los ratones”.

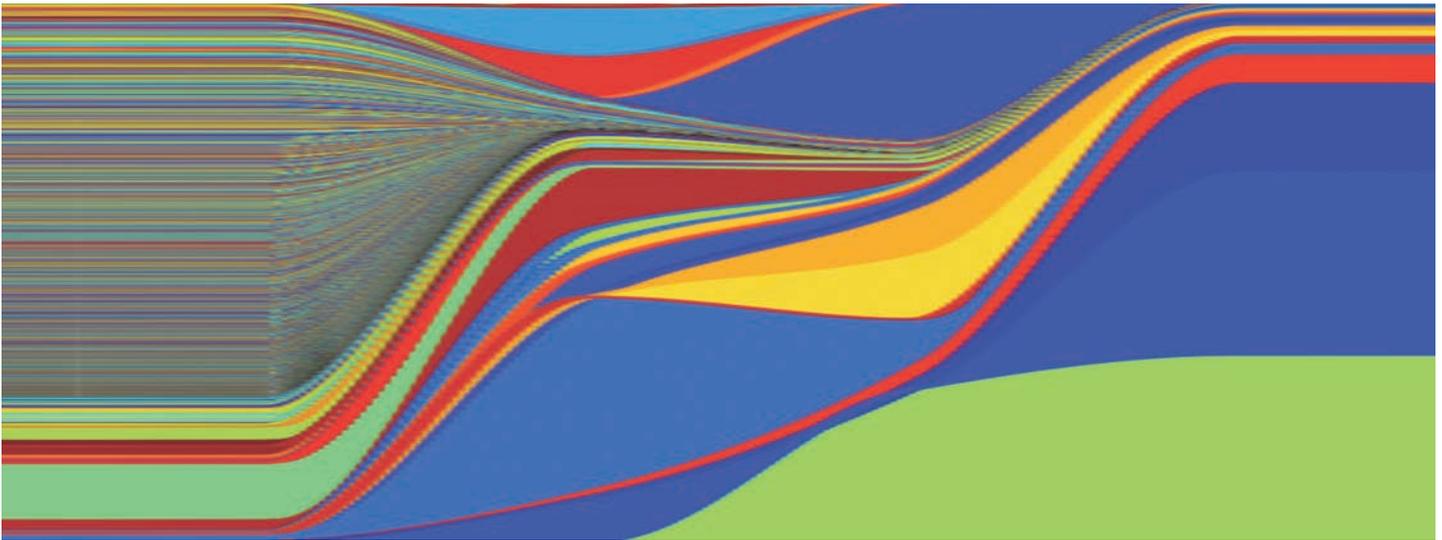
TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Conferencia anual sobre vacunas contra el sida para destacar el progreso, la colaboración y la perseverancia

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender el papel de las células-T auxiliares foliculares en la respuesta al VIH



Los colores de la evolución. Benjamin tenOever y un equipo de colaboradores infectó ratones con virus Sindbis, que portan siARN capaces de inhibir 10.000 genes distintos del huésped (izda.: Cada color representa un virus con un siARN diferente). Tras haber hecho pasar la mezcla viral en repetidas ocasiones por nuevos ratones, se comprobó que, al final, apenas unos pocos virus dominaban toda la población viral (derecha). Imagen cortesía de Benjamin tenOever, Facultad de Medicina Icahn, en Monte Siná, Nueva York.

Como en el Juego de Clones, esto significa que los siARN transportados por estos dos virus inhiben un gen huésped que es muy relevante para las defensas del organismo contra estos virus. Otros experimentos revelaron que estos genes huésped son tan importantes para el sistema inmunitario porque son actores fundamentales en el modo en el que diferentes partes de la célula se comunican entre sí. Sin ellas, la célula es un completo desastre. “Cuando se eliminan, la célula pierde toda su estructura organizativa y ese es el entorno ideal para un virus, ya que es mucho más fácil tomar el control de la célula cuando su capacidad organizativa ha sido desmantelada por completo”, indica tenOever.

Es interesante señalar que esta información podría utilizarse para luchar contra el cáncer, puesto que este tipo de desajuste es parecido al que hace que las células

las cancerígenas sean un objetivo preferente para los virus. De hecho, este es el motivo por el que los investigadores han intentado emplear virus para tratar cáncer. Hasta la fecha, esta estrategia no ha sido muy fructífera, explica tenOever, porque los virus no son lo suficientemente agresivos para matar a las células cancerígenas una vez infectadas.

Pero los virus portadores de siARN de tenOever podrían usarse para encontrar ácido ribonucleico pequeño de interferencia que les permita multiplicarse con tanta rapidez en las células cancerígenas que destruyan los tumores. Para ello, el investigador prevé infectar el tejido tumoral con virus que porten diversos siARN y los virus que crezcan mejor podrían emplearse para luchar contra el tumor.

Sin embargo, tenOever no es el único que estudia el siARN. Abe Brass, de la Fa-

cultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, introdujo siARN capaces cada uno de inhibir 20.000 genes del genoma humano en un cultivo celular y, posteriormente, infectó esas células con un virus para ver si éste seguía pudiendo infectar su célula diana y multiplicarse con normalidad.

Los cribados identificaron factores celulares que podrían inhibirse para reactivar la producción de VIH en células con infección latente por el virus. Esto ya ha conducido a la identificación de una molécula denominada JQ1 que, en determinadas circunstancias, podría reactivar el VIH-1 latente en células de pacientes que han estado tomando terapia antirretroviral durante mucho tiempo.

Brass, por otra parte, emplea sus análisis para identificar factores de las células huésped útiles para el virus del dengue.

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

Unmesh Kher

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender



No existe ninguna buena vacuna o tratamiento contra el dengue, que últimamente se ha estado propagando en el hemisferio norte debido al cambio climático y a la globalización del comercio y los desplazamientos de población. Cada año, entre 50 y 100 millones de personas adquieren infecciones sintomáticas por dengue, un número que está aumentando. Se han detectado casos de dengue en Texas, Florida y Europa.

Los cribados del virus de la gripe permitieron a Brass y su equipo de colaboradores identificar una familia de factores celulares del huésped, denominados IFITM, que por lo general bloquean la infección de muchos virus (incluyendo la propia gripe, el dengue y el virus del Nilo Occidental).

El trabajo condujo a Brass, en colaboración con otros investigadores, a identificar una mutación en uno de esos factores (IFITM3) que hace que las personas sean seis veces más susceptibles de sufrir una infección gripal grave y que resulta muy habitual entre la población china y japonesa. Este descubrimiento podría ayudar a que el personal sanitario sea capaz de valorar mejor el riesgo de sus pacientes y, quizá, a dirigir la terapia.

El laboratorio de tenOever, entre otros, también trabaja con otro tipo de ARN de pequeño tamaño que puede inhibir específicamente la expresión de los genes, el denominado microARN. Las diferentes células tienen distintos tipos de microARN, y se está utilizando este hecho para modificar virus de modo que solo puedan crecer en determinadas células y no en otras. La clave es añadir una secuen-

“No se pondrá realmente interesante hasta que estemos cerca de la eliminatoria final. Cuanto más avance el torneo, más interesante se volverá y mejor será el gen”.

– Benjamin tenOever

cia genética a un virus que actúa como la secuencia diana de los microARN que únicamente se encuentran en determinadas células. Como resultado, el virus no puede crecer en las células que expresen microARN que actúen sobre la secuencia genética, dado que inhibiría los genes virales. Por el contrario, el virus podría medrar en otras células que carezcan del microARN en cuestión.

El investigador tenOever ha empleado este truco para mejorar la producción de vacunas antigripales. El tipo de vacuna contra la gripe estacional que se aplica como aerosol nasal es ‘viva atenuada’, lo que significa que contiene una versión debilitada del virus de la gripe que se espera que sea el más extendido en un año determinado. Así, no provoca ninguna enfer-

medad, pero es capaz de inducir una respuesta inmunitaria protectora. No obstante, la contrapartida es que el virus debilitado crece asimismo con más lentitud en huevos de gallina, el medio que de forma tradicional se ha usado para fabricar las vacunas contra la gripe estacional.

Pero tenOever modificó el virus estacional de otro modo, añadiendo una secuencia genética que actúa como diana para un microARN que está presente en ratones y humanos, pero no en huevos de gallina. Como resultado, el virus modificado crece de forma completamente normal en huevos, pero de forma mucho lenta en humanos.

De forma más reciente, tenOever usó la misma estrategia para elaborar un virus de la gripe aviar H5N1 que solo se replica bien en hurones, pero no en humanos y que puede utilizarse para experimentar en dichos animales (que constituyen el principal modelo para estudiar la infección gripal) sin que suponga demasiado peligro para los humanos.

La tecnología microARN puede usarse incluso en terapia genética, para introducir genes en humanos que solo sean activos en determinados tipos de células. “Es una tecnología muy potente. Hay laboratorios de todo tipo trabajando en ella, en todo tipo de aplicaciones. Es muy popular en la actualidad”, advirtió tenOever.

En cuanto al Juego de Clones, declaró: “No se pondrá realmente interesante hasta que estemos cerca de la eliminatoria final. Cuanto más avance el torneo, más interesante se volverá y mejor será el gen”.

Así que, permaneced atentos... es bastante fácil en Twitter. ■

NOTICIAS INTERNACIONALES *Por Regina McEney*

Conferencia anual sobre vacunas contra el sida para destacar el progreso, la colaboración y la perseverancia

El panorama científico de la investigación en vacunas contra el VIH ha cambiado mucho en los últimos años, a medida que nuevas estrategias preventivas hacían su aparición. Así, la conferencia de cuatro días mirará más allá del año 2013 y su agenda acogerá diversos debates acerca de las posibles sinergias entre las vacunas, los microbicidas y la prevención basada en los antirretrovirales. Patrocinada de forma conjunta por la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH (Global HIV Vaccine Enterprise) e HIVACAT (el Programa Catalán para el Desarrollo de una Vacuna contra el VIH), la

conferencia se celebrará entre el 7 y el 10 de octubre en el Centro de Convenciones Internacionales de Barcelona.

Es probable que el destino de las candidatas a vacunas basadas en vectores adenovirus domine también el debate, empezando por una charla nocturna de inauguración a cargo de Magda Sobieszczyk, profesora adjunta de medicina clínica en el Centro Médico de la Universidad de Columbia, que hará un repaso de los temas destacados y las



lecciones aprendidas en el ensayo HVTN 505, que de forma reciente fue interrumpido por futilidad (véase la entrada del 26 de abril de 2013 del blog *IAVI Report: Large AIDS Vaccine Trial Shudders to a Halt*). Georgia Tomaras, científica de la Universidad Duke, hablará sobre los perfiles de anticuerpos del estudio HVTN 505 y los comparará con los del RV144, el único ensayo de vacunas contra el sida que demostró algún tipo de eficacia. En ese ensayo, en el que participaron 16.000 personas, se empleó una combinación de dos vacunas experimentales, administradas de forma secuencial en lo que se conoce como régimen tipo inducción-refuerzo y se observó un descenso de la tasa de infección por VIH de un 31%.

También habrá una mesa redonda de debate sobre la importancia de retener y realizar el seguimiento de los participantes en los ensayos mucho después de su conclusión, un aspecto que parece claro tras el estudio Phambili, interrumpido en 2007 y que fue sometido a nuevo análisis este año (véase ‘Noticias internacionales’ del *VAX de mayo de 2013*).

Por último, la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN), que patrocinó el ensayo HVTN 505, ofrecerá un metaanálisis de los resultados de los ensayos de vacunas en los que se emplearon vectores adenovirus.

Otro tema destacado en la conferencia de vacunas será el floreciente campo del diseño de inmunógenos a partir del análisis de la estructura viral, incluyendo una sesión satélite de cuatro horas organizada por el Instituto de Investigación Scripps sobre la estructura del trímero glicoproteico del VIH, que el virus emplea para invadir sus células diana. Esta

extraordinariamente compleja proteína, que sobresale de la superficie del VIH, hace tiempo que se resiste a su análisis estructural. Sin embargo, cada vez hay imágenes más claras de este complejo proteico, gracias al uso de nuevas tecnologías y estrategias de generación de imagen. La sesión satélite de Barcelona se centrará en este prometedor trabajo estructural, así como en otras controversias relacionadas.

Por otro lado, se espera que científicos del Programa de Investigación en VIH del Ejército de EE UU presenten datos preliminares del ensayo RV305, un estudio sobre capacidad inmunogénica que empezó en 2012 y que evaluó el impacto de un refuerzo adicional con una proteína en voluntarios que participaron en el ensayo RV144 (véase ‘Lo más destacado’ del *VAX de septiembre de 2009*, ‘Primeras pruebas de eficacia en un ensayo a gran escala de una vacuna contra el VIH’).

La conferencia sobre vacunas de este año ya ha roto algunos nuevos récords incluso antes de inaugurarse. Más de 325 investigadores jóvenes y en el principio de su carrera han pedido beca y se enviaron más de 600 *abstracts* para su consideración, unos 100 más que lo habitual. Se espera que unas 1.000 personas acudan al encuentro.

La conferencia de Barcelona también supondrá la última vez que el encuentro esté centrado en un único tema. A partir de 2014, las personas que acudan entre el 28 y el 31 de octubre a Ciudad del Cabo (Sudáfrica) también recibirán una visión completa de la investigación en microbicidas y en prevención basada en antirretrovirales, además de la proporción habitual de ciencia sobre las vacunas que este encuentro ha estado ofreciendo cada año. ■

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender el papel de las células-T auxiliares foliculares en la respuesta al VIH

¿En qué se diferencian estas células de otros linfocitos T, dónde se encuentran y por qué son importantes en la investigación de vacunas contra el VIH y de su cura? *Por Regina McEnergy*

Cuando un nuevo patógeno penetra en el organismo, el sistema inmunitario dispone de diversos mecanismos de defensa para librarse de él. Una de las respuestas más importantes procede de las células B, que generan anticuerpos (unas proteínas con forma similar a una ‘Y’) para cubrir la superficie del patógeno y detener la invasión. Los anticuerpos, asimismo, sirven para marcar el patógeno de modo que otras defensas inmunitarias puedan ‘verlo’ y atacarlo.

Otras de las células inmunitarias que se cuentan entre las primeras en responder

son las células dendríticas y los macrófagos. Estas células patrullan el organismo y recogen los patógenos o sus fragmentos. A continuación, migran a los nódulos linfáticos, que son como los puntos de conexión del sistema inmunitario y constituyen uno de sus componentes clave. Se encuentran diseminados en todo el organismo, sobre todo bajo la mandíbula, bajo los brazos, en el intestino, el pecho y las ingles.

En los nódulos linfáticos, estas células ‘vigilantes’ muestran o “presentan” el patógeno a los linfocitos-T CD4, llamados

también “auxiliares”. Los CD4 coordinan las actividades de producción de anticuerpos de las células B y las de un grupo de células “asesinas” denominadas células-T CD8 o linfocitos-T citotóxicos. Las células-T CD4 y CD8 trabajan en colaboración para eliminar las células que han sido infectadas por los patógenos (véase ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de febrero de 2004* sobre ‘Entender el sistema inmunitario, parte I’).

Hace tiempo que se sabe que el VIH infecta y mata de forma preferente a las células-T CD4. Aunque el sistema inmuni-

tario intenta combatir al virus enviando a las células-T CD8 para acabar con los CD4 infectados por el VIH, la rápida replicación del virus acaba por agotar y superar al sistema inmunitario.

Los linfocitos-T CD4 desempeñan un papel vital en la respuesta de anticuerpos, encargándose entre otras cosas de enviar señales que provocan la maduración y selección de células B que generan unos anticuerpos cada vez más potentes.

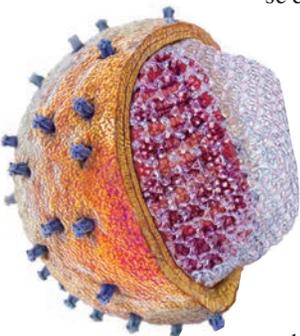
Este proceso, denominado maduración por afinidad (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de enero de 2011 sobre ‘Entender cómo evolucionan los anticuerpos ampliamente neutralizantes’), es crucial para la evolución hasta conseguir anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb) que, en estudios en laboratorio, han demostrado ser capaces de actuar sobre muchas variantes circulantes del VIH. Gran número de investigadores creen que una vacuna tendría que inducir estos anticuerpos para proporcionar una cobertura amplia frente al virus.

Un subgrupo especializado de CD4 ayuda a las células B a generar unos anticuerpos cada vez más eficaces contra los patógenos. Este subgrupo se conoce como células-T auxiliares foliculares (Tfh), denominadas así por los folículos o cavidades de células B donde residen la mayoría de estos CD4. Los folículos se encuentran en los centros germinales, donde las células B maduras proliferan y se diferencian para generar anticuerpos.

Uno de los motivos por el que se tardó tanto tiempo en identificar estas células-T auxiliares foliculares es que

se encuentran principalmente en los folículos de células B, a diferencia de la mayoría de las células-T auxiliares. De todos modos, se ha aprendido bastante sobre cómo actúan estas escurridizas células y cómo se ven afectadas por la infección por VIH.

Por ejemplo, se sabe que las células Tfh expresan unos niveles elevados de determinadas proteínas que el VIH emplea para entrar en sus células diana, lo que las con-



“Los científicos esperan poder emplear lo que han aprendido de estos estudios con las células-T auxiliares foliculares para diseñar fármacos que puedan actuar contra la persistencia del VIH y, así, erradicar la infección”.

vierte en un importante centro de replicación del VIH.

Al mismo tiempo, estas células también expresan proteínas que, en determinadas circunstancias, resultan útiles para la supervivencia de las células B y la producción de anticuerpos, mientras que en otras circunstancias pueden actuar de forma contraria.

Además, se han identificado dos tipos de interacciones entre las células T auxiliares foliculares y las células B, una breve y en las proximidades del centro germinal, y otra mucho más duradera dentro del centro germinal.

De distintos modos, estas interacciones ayudan al desarrollo de los bNAb, muchos de los cuales se han aislado de forma reciente del suero de las personas con infección crónica por VIH.

Por desgracia, el desarrollo de anticuerpos ampliamente neutralizantes es un acontecimiento relativamente raro, que solo se produce en el 15-20% de las personas infectadas por VIH. Los científicos consideran que una posible explicación de este hecho es que el virus de la inmunodeficiencia humana provoca una expansión anómala de las células Tfh, afectando de forma negativa a su función.

Partiendo de estos datos cada vez más abundantes, se cree que una mejor comprensión de las células Tfh y su interacción con las células B podría resultar esencial para el diseño de una vacuna eficaz.

Curar el VIH

Sin embargo, las células Tfh no solo son importantes en el campo de las vacunas, también constituyen un factor significativo en la búsqueda de una cura contra el VIH. Se trata de un subcampo relativamente reciente dentro del ámbito del VIH en el que aún hay mucho que hacer. No obstante, en los últimos tiempos ha resultado muy prometedor gracias, en parte, a lo que se ha aprendido a lo largo de 17 años de estudio de pacientes que reciben una terapia antirretroviral de gran actividad [TARGA] (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de marzo de 2013, ‘Entender la vacunación terapéutica’).

Los regímenes TARGA son muy potentes para evitar la replicación viral en sangre, permitiendo que el organismo recomponga su sistema inmunitario. Pero, por sí mismos, estos regímenes no pueden curar la infección por VIH, ya que el virus se oculta en el cromosoma de las células-T CD4 durmientes, creando una población latente de células infectadas, denominada reservorio viral.

Se cree que un posible modo de curar la infección sería localizar y eliminar estos reservorios de células latentes con VIH. Estos reservorios persisten incluso en personas cuyo nivel de virus circulante es indetectable gracias a los fármacos. Se ha estado estudiando la sangre y los tejidos de personas infectadas por VIH (algunas de las cuales recibieron TARGA y otras no) y se compararon con los de personas sin el virus para medir las poblaciones de células-T auxiliares foliculares.

Se especula que la infección de estas células probablemente contribuye a la persistencia del virus de la inmunodeficiencia humana en el organismo debido a que los centros germinales que albergan la mayor parte de las células Tfh son inaccesibles para los linfocitos-T CD8, un tipo de células inmunitarias cuya misión es destruir las células que albergan el virus de la inmunodeficiencia humana. Estos centros germinales parecen asimismo actuar como una especie de trampa para las partículas del VIH, que pueden infiltrarse en las células Tfh allí presentes.

Los científicos esperan poder emplear las lecciones extraídas de estos estudios con las células Tfh para diseñar fármacos que puedan actuar contra la persistencia del VIH y, así, erradicar la infección. ■