

vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

Se erradicó la viruela, pero ¿cómo?

Los investigadores están reuniendo pistas sobre la protección ofrecida por la vacuna contra la viruela, 'el estándar de oro' de las vacunas.

Por *Andreas von Bubnoff*

UNA DE LAS INCÓGNITAS a la que se enfrentan actualmente los investigadores es la identificación de los tipos de respuestas inmunitarias que tendría que inducir una vacuna contra el VIH para proteger frente al virus. Sin embargo, no están solos en este tipo de búsqueda. En el caso de muchas vacunas, se ignora qué respuestas inmunitarias son realmente las responsables de la protección frente al patógeno [lo que se conoce como correlaciones inmunitarias de protección], incluso después de que la vacuna haya sido empleada durante décadas (véanse 'Cuestiones Básicas' de los VAX de noviembre y diciembre de 2006 sobre 'Entender las Correlaciones Inmunológicas de Protección', Parte I y II).

Una vez se encuentra una vacuna que funciona, no hay mucho interés en averiguar por qué. No obstante, comprender cómo una vacuna eficaz ofrece protección resulta beneficioso. "Deberíamos saber realmente cómo funcionan las cosas que funcionan", afirma Shane Crotty, una profesora asociada que trabaja en la búsqueda de vacunas en el Instituto La Jolla de Alergias e Inmunología (EE UU).

Consideremos la viruela, una enfermedad desfiguradora, y a menudo mortal, provocada por el virus variola. Una vacuna, denominada Dryvax, que protege frente a

este virus, condujo a la erradicación de la enfermedad a finales de la década de 1970. Crotty se refiere a la vacuna contra la viruela como el 'estándar de oro', ya que es la única que ha conseguido erradicar una enfermedad. Aun así, por diversos motivos, las correlaciones inmunitarias de protección de esta vacuna siguen siendo una incógnita. Cuando se erradicó la viruela, muchos de los métodos modernos empleados para medir las respuestas inmunitarias todavía no estaban disponibles (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de febrero de 2009 sobre 'Entender cómo se miden las respuestas inmunitarias frente a las candidatas a vacunas contra el sida'). En aquella época, no se podían medir las respuestas de células-T, afirma Mark Slifka, profesor asociado de la Universidad Salud y Ciencia de Oregón (EE UU). La mayor parte de los datos sobre el funcionamiento de la vacuna contra la viruela proceden de estudios observacionales y, dado que ya no se producen infecciones naturales de viruela, sería imposible realizar actualmente un ensayo clínico de distribución aleatoria de una vacuna contra dicha enfermedad para estudiar las correlaciones inmunitarias de protección.

Sin embargo, hoy en día existe un renovado interés en la comprensión del modo de actuar de esta vacuna. Esto se debe, en par-

te, a la necesidad de desarrollar una nueva vacuna con menos efectos secundarios que podría utilizarse de reserva frente a un posible ataque bioterrorista, según Crotty. Dryvax puede provocar efectos secundarios graves en personas cuyo sistema inmunitario esté deprimido, lo que incluye a las que tienen sida, según el doctor Huw Davis, un científico de proyecto de la Universidad de California en Irvine (EE UU). Otra vacuna contra la viruela recientemente aprobada, denominada ACAM2000, es una versión más segura de Dryvax, pero también provoca efectos secundarios en personas inmunodeprimidas, declara Davies. En consecuencia, se está trabajando para desarrollar otra vacuna, lo que ha conducido a intentar

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ La Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el Sida celebra su décimo aniversario

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender cómo se diseñan los insertos para las candidatas a vacunas

DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnerg

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

EDITOR

Dr. Simon Noble

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



averiguar cómo Dryvax proporciona una protección tan potente y duradera.

Aunque puede ser imposible identificar las correlaciones inmunitarias de protección exactas de la vacuna contra la viruela, se están empezando a reunir pistas sobre el modo en que protege, estudiando a las personas vacunadas y a las que han sobrevivido a la infección, así como mediante el uso de modelos animales. Hasta ahora, se ha descubierto que esta vacuna funciona, principalmente, induciendo la producción de anticuerpos neutralizantes. Estas moléculas con forma de Y pueden unirse al virus y desactivarlo o neutralizarlo antes de que tenga la oportunidad de infectar a sus células diana (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de febrero de 2007 sobre ‘Entender los anticuerpos neutralizantes’). Las respuestas de anticuerpos se consideran un componente crítico en la protección ofrecida por la mayoría, sino todas, las vacunas que se usan en la actualidad. Se ha observado que las respuestas de anticuerpos inducidas por la primera vacuna contra la viruela son sorprendentemente variables y redundantes. Ahora, se está intentando identificar algunos marcadores en la respuesta de anticuerpos, con la esperanza de que sirvan para predecir si una vacuna alternativa más segura ofrecerá también protección.

Es probable que la información extraída de una vacuna que protege frente a la viruela pueda aplicarse directamente al desarrollo de una vacuna contra el sida, pero el estudio de la protección de por vida proporcionada por la primera ilustra el papel crítico que desempeñan los anticuerpos en la protección mediada por las vacunas.

La búsqueda de las correlaciones

Hace tiempo que se cree que la vacuna contra la viruela funciona gracias a los anticuerpos neutralizantes, pero no se comprobó de forma directa hasta hace unos [pocos] años”, afirma Crotty,

refiriéndose a un estudio finalizado en 2005 y que ofreció pruebas en experimentos con animales de que los anticuerpos eran necesarios para la protección en la vacuna contra la viruela. “Ese experimento lo dejó claro”, señala la profesora.

En dicho estudio, se inoculó a unos monos la vacuna contra la viruela humana y, posteriormente, se inhibió su respuesta de anticuerpos o celular para determinar cuál de ellas era necesaria para conseguir protección frente a la versión en monos del virus variola. Se descubrió que la inhibición de la respuesta de anticuerpos eliminaba el efecto protector de la vacuna.

Según Mark Slifka, aunque las respuestas inmunitarias celulares (de células-T) desempeñan un papel en la protección frente a la viruela, una respuesta de anticuerpos puede ser casi completamente suficiente para proteger frente a la infección por el virus que provoca la enfermedad. Hoy en día, está estudiando las respuestas de anticuerpos y celulares en una cohorte de supervivientes a la viruela y de personas que recibieron la vacuna para comprobar si ésta induce una respuesta inmunitaria similar a la de la infección natural.

Davies y Crotty han descubierto que las respuestas de anticuerpos inducidos por la vacuna varían de forma sorprendente entre las personas inmunizadas. Dichas respuestas también parecen ser redundantes, lo que sugiere que no existe un único mecanismo o un anticuerpo mágico necesario para proteger frente a la viruela. Parece que mientras los anticuerpos inducidos por la vacuna cubran la superficie del virus, son capaces de neutralizarlo y, por tanto, de proteger frente a la infección. “[Es como] lanzar una red al virus”, afirma Crotty.

Predecir la protección

También se están empleando modelos animales para identificar marcadores en la respuesta de anticuerpos que puedan ayudar a predecir la protección de las nuevas candidatas a vacuna contra la viruela. Dichos marcadores se utilizarán para evaluar las muestras procedentes de un ensayo clínico de fase I de una nueva vacuna que emplea el virus MVA (vacuna de Ankara modificada) como vector, para ver si es capaz de proteger igual de bien que Dryvax y, en consecuencia, supone una alternativa más segura. Los investigadores del campo

¿Por qué puedes administrar una inoculación de esta vacuna y consigues una fantástica respuesta protectora de anticuerpos que dura toda la vida?

– Shane Crotty

La Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el Sida celebra su décimo aniversario

HACE DIEZ AÑOS que la Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el Sida [KAVI, en sus siglas en inglés] se implicó en la búsqueda de una vacuna contra el VIH. Sin embargo, las semillas de esta organización (que tiene sus oficinas centrales en la Universidad de Nairobi y fue creada por investigadores locales con fondos de IAVI y de la Unidad de Inmunología Humana del *Medical Research Council* en la Universidad de Oxford [Reino Unido]) fueron plantadas mucho antes. A principios de la década de 1980, varios científicos kenianos, en colaboración con investigadores de la Universidad de Manitoba (Canadá), empezaron a notar que un pequeño porcentaje de las trabajadoras sexuales no se infectaba por VIH a pesar de exponerse repetidamente al virus (véase ‘Lo más destacado’ del VAX de septiembre de 2008, ‘Armadura personal contra el VIH’).

Tres importantes científicos kenianos implicados en esta investigación ayudaron a fundar KAVI en 1999: el profesor Omu Anzala, director de programa de KAVI, el profesor Walter Jaoko, vicedirector de programa de esta organización, y el difunto profesor Job Bwayo, cofundador de KAVI y que fue asesinado trágicamente en 2007. “Hasta la aparición de KAVI, nunca se había realizado investigación en vacunas en este país”, afirma Anzala. “Realmente, la organización suscitó mucha sensibilidad comunitaria para hacer que las personas entendieran que las vacunas no caen del cielo”, añadió.

Cuando KAVI se fundó, algunas personas se mostraron escépticas respecto a que una institución de ese tipo en Kenia fuera capaz de cumplir con los “niveles y estándares” necesarios para realizar ensayos clínicos, recuerda Anzala. Sin embargo, dice, KAVI no sólo ha cumplido con estos estándares, sino que ha elevado el listón, tanto desde el punto de vista científico como ético.

KAVI ha sido un socio productivo en la investigación y el desarrollo de vacunas, realizando cuatro ensayos de fase I y un ensayo de fase IIb de un régimen tipo inducción-refuerzo de una vacuna de ADN del subtipo A del VIH con una vacuna de Ankara modificada [MVA, en sus siglas en inglés], en el Hospital Nacional de Kenia (KNH) en Nairobi. La organización también participa en un proyecto patrocinado por IAVI conocido como Protocolo G, que intenta encontrar anticuerpos ampliamente neutralizantes (proteínas en forma de Y que pueden unirse y neutralizar al VIH) en personas infectadas por el virus.

Para celebrar su décimo aniversario, el 26 de marzo, KAVI organiza un foro científico: “Vacunas emergentes: una prioridad de salud pública”. El foro pondrá de relieve los esfuerzos para desarrollar vacunas contra el VIH/sida, la tuberculosis, la malaria y el virus del papiloma humano (VPH). Entre los principales invitados, figuran Seth Berkley, presidente de IAVI, Andrew McMichael, director del Instituto Weatherall de Medicina Molecular de Oxford (Reino Unido), y Adrian Hill, un investigador del Instituto Jenner de Oxford. KAVI también reconocerá la labor de sus trabajadores comunitarios en el Día mundial de la vacuna contra el sida, que tiene lugar cada 18 de mayo.

Aunque uno de los objetivos principales es probar candidatas a vacuna contra el sida, Anzala afirma que KAVI cuenta, además, con la capacidad para probar vacunas preventivas contra la malaria y la tuberculosis, y espera que la entidad pueda ampliar su ámbito de acción para incluir más investigación básica. Asimismo, señala que se está intentando establecer un programa de pupilaje para que los jóvenes investigadores vengan a trabajar a KAVI: “El virus está aquí, los pacientes están aquí (...). Debemos ser capaces también de implicarnos en la investigación básica”.



▲ La Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el Sida (KAVI), puesta en marcha hace 10 años, ha desempeñado un papel importante en la investigación clínica de candidatas a vacuna contra el virus. En la foto se muestra al difunto profesor Job Bwayo, cofundador de KAVI, en una charla durante el Día de la Sensibilización sobre la Vacuna contra el VIH en 2004 en Nairobi.

de las vacunas contra el sida, asimismo, están estudiando candidatas a vacunas basadas en MVA.

Ahora que se ha descrito con bastante claridad la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna contra la viruela, afirma Crotty, la siguiente gran cuestión es cómo ofrece una protección tan duradera. “¿Por qué puedes administrar una inoculación de esta vacuna y consigues una fantástica respuesta protectora de anticuerpos que dura toda la vida?”, se pregunta.

¿Lecciones para las vacunas contra el sida?

Existen muchas diferencias entre el virus de la viruela y el VIH, incluyendo su tamaño. El VIH sólo tiene una proteína que cubre su superficie, a la que se unirían la mayoría de los anticuerpos, y está compuesto por nueve genes. En comparación, el virus de la viruela es muy grande, contiene unos 200 genes y docenas de proteínas en la superficie. Sin embargo, el primero es un patógeno más difícil de combatir debido a su capacidad casi sin igual de mu-

tar para evadir las respuestas inmunitarias montadas contra él.

Dadas las diferencias, la comprensión sobre cómo funciona la vacuna de la viruela puede no ofrecer el mejor ejemplo para orientar el desarrollo de una vacuna contra el sida. Davies afirma: “Hemos estado aplicando las reglas de la vacunología convencional con el VIH desde que se descubrió en 1983, pero nos han fallado en gran medida”. Aunque es probable que los anticuerpos sean importantes para proteger frente a la viruela y el VIH, hay que desarrollar algo muy distinto a las vacunas convencionales para contrarrestar la rápida evolución del virus de la inmunodeficiencia humana, añade el investigador.

De todos modos, se han extraído algunas lecciones generales. Si hay algo que aprender de la vacuna contra la viruela “es que los anticuerpos neutralizantes son cruciales en la protección”, afirma Crotty. “Es otra información más que sugiere que, probablemente, sea necesario conseguir anticuerpos neutralizantes”, añade.

Las candidatas a vacuna contra el sida

probadas en los ensayos clínicos hasta la fecha no han tenido mucho éxito en la inducción de anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH. Para desarrollar candidatas con más probabilidad de generar una respuesta de anticuerpos, los esfuerzos se están centrandos, cada vez más, en la búsqueda de nuevos anticuerpos ampliamente neutralizantes en las personas con VIH y en el estudio del puñado que ya se han identificado. El gran reto es averiguar cómo diseñar inmunógenos [fragmentos de VIH no infecciosos que se incluyen en las candidatas a vacunas] capaces de inducir estos anticuerpos (véase ‘Cuestiones básicas’ en este número).

Nuevo sitio www.iavireport.org

En abril, IAVI Report inaugurará un nuevo y mejorado sitio web. En él podrás encontrar numerosos materiales adicionales no disponibles en la versión impresa.

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender cómo se diseñan los insertos para las candidatas a vacunas

¿Qué estrategias se están estudiando para el diseño de mejores insertos a fin de incluirlos en las candidatas a vacunas contra el sida?

Por Regina McEnery

MUCHAS VACUNAS CONTIENEN una forma intencionadamente debilitada o atenuada del patógeno frente al cual están diseñadas para proteger. Un ejemplo de esto sería la vacuna contra la gripe. Contiene una forma viva del virus *influenza*, pero la vacuna es incapaz de producir daño alguno, porque se han deshabilitado a propósito partes de dicho virus. Aunque no haga enfermar a la gente, el virus de la gripe atenuado provoca que el sistema inmunitario monte una respuesta contra él. Parte de esta respuesta inmunitaria se almacena en las células de memoria del organismo. Si el sistema inmunitario detecta el mismo virus en el futuro, estas células de memoria lo “recordarán” y

podrán actuar rápidamente para destruirlo antes de que se establezca la infección y se produzca la enfermedad.

Algunas vacunas emplean una versión desactivada o muerta del patógeno contra el cual están diseñadas, a fin de entrenar al sistema inmunitario. La vacuna contra el virus de la hepatitis A, por ejemplo, contiene un virus completo pero muerto. Por desgracia, la naturaleza del VIH (incluyendo su capacidad para cambiar o mutar con rapidez) hace que el uso de versiones vivas atenuadas o muertas del mismo en una vacuna sea poco práctico y potencialmente peligroso. Existe la preocupación de que una versión viva atenuada del VIH pueda

llegar a mutar y recuperar su capacidad para provocar la enfermedad. El empleo de una versión muerta del VIH en una candidata a vacuna también resulta poco práctico, ya que es difícil demostrar que el virus está desactivado por completo. Esto ha llevado a buscar estrategias mejores y más seguras para el desarrollo de vacunas contra el sida.

Uno de los métodos en investigación consiste en el uso de fragmentos del material genético del VIH, en lugar del virus completo, para inducir las respuestas celulares (células-T) y de anticuerpos (células-B) contra el mismo (véase ejemplar especial del VAX de julio de 2008, “Entender el sistema

inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida”). Al utilizar sólo una pequeña parte del material genético viral, se puede estar seguro de que la candidata a vacuna no puede producir una infección. Los fragmentos de VIH incluidos en las candidatas a vacuna son conocidos como antígenos. Éstos pueden ser transportados al organismo de diversos modos, como por ejemplo a través de un vector viral, es decir, un virus distinto al VIH que está atenuado para que no provoque ninguna enfermedad (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de septiembre de 2004 sobre ‘Entender los vectores virales’). El objetivo es conseguir que el sistema inmunitario reconozca el antígeno del VIH [como sucede con otras sustancias extrañas] y genere una respuesta inmunitaria contra él. Los antígenos capaces de inducir respuestas inmunitarias son conocidos como inmunógenos.

Una de las principales cuestiones es qué antígenos del VIH inducirán unas respuestas inmunitarias potentes, incluyendo células de larga vida T y B de memoria, que serán críticas en el futuro en la protección inducida por la vacuna contra el virus. Para diseñar estos inmunógenos, se están siguiendo distintas estrategias.

Pistas de las personas con VIH

Una estrategia implica el análisis de los ‘no progresores a largo plazo’, personas con VIH capaces

de controlar el virus sin ayuda de terapia antirretroviral. Se ha descubierto que, por lo general, las respuestas inmunitarias celulares están implicadas en el control virológico en estas personas. Dichas respuestas celulares se dirigen contra regiones específicas del VIH, conocidas como epítomos. Se espera que el estudio de los epítomos del VIH a los que atacan las células-T de estos ‘no progresores’ permita identificar qué fragmentos del virus constituirían los mejores antígenos para su inclusión en una candidata a vacuna que indujera, principalmente, respuestas de células-T.

Construir un antígeno mosaico

También se está intentando diseñar antígenos del VIH capaces de hacer frente a la abrumadora diversidad del virus. Debido a su rápida mutación, existe una enorme variación entre los distintos virus circulantes en una población, e incluso en una única persona. Un equipo de científicos del Laboratorio Nacional de Los Álamos (EE UU) supervisa una enorme base de datos que cataloga las características o secuencias genéticas de muchas de las versiones circulantes del VIH. Gracias a esa base de datos, es posible identificar las regiones del VIH consistentes o que se conservan entre los distintos virus. A partir de ahí, es posible combinar estas regiones conservadas en un único antígeno, lo que se conoce como un mosaico. Hasta ahora, las candidatas a vacuna

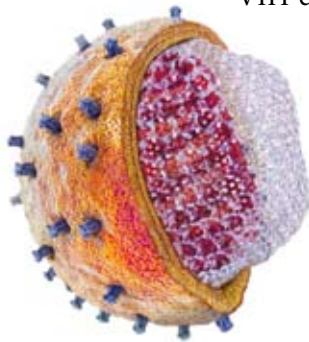
con antígenos mosaico del VIH sólo se han probado en estudios con animales.

Antígenos para inducir anticuerpos

Otra estrategia que se está empleando es el diseño de antígenos del VIH capaces de inducir anticuerpos neutralizantes contra el virus (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de febrero de 2007 sobre ‘Entender los anticuerpos neutralizantes’). Aquellos anticuerpos capaces de neutralizar de forma eficaz muchas formas distintas del VIH se conocen como anticuerpos ampliamente neutralizantes. Hasta la fecha, sólo se han identificado un puñado de ellos.

Se está utilizando rayos X para estudiar en qué punto preciso del VIH se unen algunos de los anticuerpos ampliamente neutralizantes. Podría usarse un fragmento del virus de este punto de unión como antígeno, el cual, si se incluye en una candidata a vacuna, cabría esperar que indujera la producción de dicho anticuerpo.

El desconocimiento de qué antígenos del VIH inducirán las respuestas inmunitarias necesarias constituye una importante barrera para el desarrollo de una vacuna eficaz contra el sida. Al tiempo que se investigan modos de diseñar mejores antígenos para incluirlos en posibles candidatas, se están estudiando distintos vectores virales y otras técnicas para introducir en el organismo los inmunógenos del VIH.



El desconocimiento de qué antígenos del VIH inducirán las respuestas inmunitarias necesarias constituye una importante barrera para el desarrollo de una vacuna eficaz contra el sida.