

vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

El trabajo en la PPrE

De resultar eficaz, la profilaxis pre-exposición (PPrE) ofrecerá muchas oportunidades y también planteará numerosos retos. *Por Regina McEneary*

HACE MÁS DE UNA DÉCADA, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), consistente en la combinación de varios fármacos antirretrovirales para tratar la infección por VIH, empezó a salvar a las personas infectadas por el virus de los brazos de la muerte. Con todo, esto sólo supone una parte del papel crítico que los antirretrovirales (bien de forma aislada o en combinación) han desempeñado en la lucha contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

La administración de forma rutinaria y oportuna de la terapia antirretroviral (TARV) a las mujeres con VIH embarazadas y a sus hijos tiene una gran efectividad en la prevención de la transmisión del virus a los bebés, y se cree que los fármacos podrían bloquear la infección en adultos si se toman durante un corto período de tiempo muy poco después de que se produzca la exposición al virus, un concepto conocido como profilaxis post-exposición (PPE).

Teniendo en cuenta esto, no sorprende que se esté investigando si la administración de estos fármacos antes de la exposición al VIH (una idea conocida como profilaxis pre-exposición) puede resultar también una herramienta de prevención eficaz. Existe un número cada vez mayor de datos preclínicos que demuestran que la administración de determinados fármacos anti-

retrovirales puede bloquear la infección de forma efectiva en modelos animales. Esto ha suscitado una gran expectativa respecto al potencial de la PPrE. Actualmente, existen varios ensayos clínicos de gran tamaño, en proceso o previstos, para determinar si esta estrategia puede funcionar también en humanos.

Si los resultados de estos ensayos resultan prometedores, la PPrE podría sumarse a la batería de estrategias de prevención del VIH existentes, que, a pesar de los años de investigación, sigue girando, en gran medida, en torno al uso de preservativos, la abstinencia sexual y el intercambio de jeringuillas. Se descubrió que la práctica de la circuncisión, la última intervención biomédica frente al VIH, redujo la adquisición del virus hasta en un 65% en los hombres heterosexuales. No obstante, debido a consideraciones logísticas, culturales y religiosas, hasta ahora sólo un puñado de países ha adoptado políticas en las que se recomienda esta intervención quirúrgica para prevenir las infecciones.

Para garantizar que la profilaxis pre-exposición no corre la misma suerte (en caso de resultar eficaz), los activistas en el ámbito de la prevención del VIH están empezando a valorar los importantes retos, tanto médicos como logísticos, que será necesario superar para implementar con éxito los programas de PPrE. Los gobiernos y las

agencias de salud pública, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), que por lo general realizan recomendaciones que son adoptadas por muchos países en vías de desarrollo, tendrán que abordar multitud de cuestiones, incluyendo la identificación de las personas que van a recibir la PPrE y los mejores sistemas para distribuir los fármacos a las personas no infectadas pero en situación de alto riesgo. Además, tendrán que establecerse sistemas para realizar pruebas del VIH a las personas que siguen esta intervención, y hacer un seguimiento de los posibles efectos secundarios a largo plazo de los fármacos. Asimismo, será necesario llevar a cabo campañas masivas de educación pública para explicar la PPrE y contrarrestar cualquier cambio de comportamiento que pudiera producirse como resultado de su uso. Todo esto puede suponer una carga

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ IAVI inaugura un laboratorio dedicado a las vacunas contra el sida en la ciudad de Nueva York

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender los enfoques para inducir anticuerpos neutralizantes

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 © 2008



considerable a sumar a los ya elevados costes que requieren los esfuerzos de prevención, tratamiento y atención relacionados con el VIH/sida.

Por otro lado, si funciona, la profilaxis pre-exposición también brindará unas oportunidades sin precedentes. A pesar de todos los logros en el tratamiento del VIH/sida, sólo el año pasado se produjeron 2,7 millones de nuevas infecciones.

A la espera de datos en humanos

Los primeros datos preclínicos que indicaron que la PPrE podría ser eficaz provienen de estudios con primates no humanos realizados en 1995. Posteriores estudios con estos primates han aportado más pruebas que mostraron que los antirretrovirales administrados antes de la exposición al virus de la inmunodeficiencia símica (VIS), el equivalente en monos del VIH, podían prevenir la infección. Sin embargo, el éxito de la intervención parece variar en función del modelo animal y de los antirretrovirales empleados.

En la actualidad, existen siete ensayos clínico previstos o en marcha sobre PPrE para evaluar la eficacia de tenofovir (Viread®) o de Truvada® (una pastilla que combina dos fármacos, tenofovir y emtricitabina), que contarán con más de 18.000 personas. En estos ensayos se están inscribiendo hombres que practican sexo con hombres (HSH) y usuarios de drogas inyectables (UDI) en Asia, EE UU, América Latina y África, así como hombres y mujeres heterosexuales de África. Se espera que la primera ronda de datos (provenientes de un estudio de seguridad realizado en EE UU con 400 HSH sin VIH) se haga pública el próximo año y los resultados del primer ensayo de eficacia con 2.400 UDI en Tailandia saldrán poco después.

Los investigadores implicados más estrechamente en el estudio de PPrE, además de los activistas en prevención del VIH, están de acuerdo en que resulta productivo iniciar el debate respecto a la implementación de esta estrategia mientras los ensayos clínicos siguen en marcha, de modo que los gobiernos y las agencias públicas como la OMS estén preparadas para actuar tan rápido como sea posible. No obstante, también se sugiere que se debería proceder con cautela al debatir en torno a esta estrategia aún no probada hasta que se disponga de datos clínicos.

“Los países afectados con más dureza por la epidemia tienen muchos frentes abiertos”, declaró Lynn Paxton, coordinadora de los estudios sobre PPrE de los Centros para el Control y la Prevención de las

Enfermedades de EE UU (CDC, en sus siglas en inglés). “No tienen mucho dinero y resulta complicado pedirles que empiecen a prepararse de forma intensiva para algo que aún no se ha demostrado que funcione”, advirtió.

La Coalición de Activismo en Vacunas contra el Sida (AVAC, en sus siglas en inglés) ha encabezado hasta ahora gran parte de los debates al respecto, aun cuando su misión principal se ha centrado históricamente en torno a las vacunas para el sida. El director ejecutivo de AVAC, Mitchell Warren, afirma que su grupo decidió diversificar su mensaje por dos motivos: “En primer lugar, nos encontramos a varios años vista de una vacuna eficaz (...). Empezaremos a obtener respuestas sobre la PPrE a lo largo de los próximos dos años y, por desgracia, se ha hablado muy poco sobre lo que haremos si funciona”. Asimismo, Warren señala que deberían desarrollarse cuanto antes unos planes de respuesta adecuadamente financiados y que identifiquen de manera correcta a las personas no infectadas en situación de alto riesgo que más probabilidades tengan de beneficiarse de esta intervención.

El abordaje de los retos

Respecto a la implementación de la profilaxis pre-exposición, existen algunas preocupaciones clave, como son los temas del acceso, la adhesión y la educación. Uno de los retos será la identificación de las personas que deberían recibir la PPrE. Es probable que los programas de esta profilaxis, al menos inicialmente, se centren en las personas en situación de alto riesgo en comunidades donde las tasas de infección por el virus son más altas. No obstante, muchas personas interesadas afirman que es demasiado prematuro determinar ahora esta cuestión. “Si un estudio demuestra [que la PPrE] tiene una gran efectividad, se realizarán recomendaciones respecto al mejor modo de emplearla y en qué poblaciones”, afirma James Rooney, vicepresidente de asuntos médicos de Gilead Sciences, la empresa que desarrolló y licenció el

Empezaremos a obtener respuestas sobre la PPrE a lo largo de los próximos dos años y, lamentablemente, se ha hablado muy poco sobre lo que haremos si funciona. – Mitchell Warren

uso de tenofovir y Truvada®. “En conjunto, también se abrirán debates sobre si las infraestructuras actuales permitirían la distribución de la PPrE, o si será necesario que se trate en más profundidad el tema de la distribución de los fármacos”, declara el vicepresidente.

Otro de los grandes obstáculos será la adhesión al régimen prescrito (todos los ensayos en marcha están probando una dosis diaria de tenofovir o de Truvada®). Aunque existen motivos médicos bien definidos para que las personas con VIH man-

tengan adhesión al tratamiento (ya que, en caso contrario, podría acelerarse la progresión a sida), podría resultar difícil motivar a las personas sin VIH, pero en situación de alto riesgo de infección, para que tomen una dosis diaria de antirretrovirales, como lo es convencer a hombres y mujeres para que empleen un preservativo cada vez que practican sexo o a los usuarios de drogas para que empleen agujas limpias cuando se inyecten sustancias. Asegurar un cambio de comportamiento duradero presenta numerosos retos y algu-

nos activistas consideran que la adhesión supone, posiblemente, el mayor impedimento para la efectividad de la profilaxis pre-exposición.

Con el fin de evitar los problemas que plantea la adhesión diaria, algunos investigadores están contemplando la posibilidad de probar un uso intermitente de esta profilaxis, como por ejemplo antes y después de la actividad de alto riesgo. “Será importante entender si la PPrE es factible y eficaz”, afirma Timothy Mastro, director principal de investigación en Family

continúa en la pág. 4

NOTICIAS INTERNACIONALES *por Kristen Jill Kresge*

IAVI inaugura un laboratorio dedicado a las vacunas contra el sida en la ciudad de Nueva York

EL 12 DE NOVIEMBRE DE 2008, la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el Sida (IAVI, en sus siglas en inglés) inauguró su Laboratorio para el Diseño y Desarrollo de Vacunas contra el Sida, la primera instalación de investigación en el mundo dedicada, exclusivamente, a la investigación y el desarrollo de una vacuna contra el sida. El nuevo laboratorio se aloja en un edificio histórico de la ciudad de Nueva York, conocido como Brooklyn Army Terminal (BAT), en el que los gobiernos de la ciudad y del estado, en colaboración con entidades privadas, están desarrollando un centro puntero en ciencias biológicas. El alcalde de la ciudad neoyorquina, Michael Bloomberg, quien pronunció un discurso en la inauguración del Laboratorio para el Diseño, afirmó que la inversión en ciencias biológicas constituye una vía para diversificar la economía de la ciudad, en un momento de turbulencias financieras. IAVI, el primer grupo de investigación en ocupar el centro, recibió 12 millones de dólares de la Corporación para el Desarrollo Económico de la ciudad de Nueva York para renovar el espacio del laboratorio. “El potencial para cambiar el mundo está aquí, en este edificio”, afirmó Bloomberg. “La ciudad de Nueva York está encantada de colaborar con IAVI en acelerar la llegada del día en que se desarrolle una vacuna”, añadió.

Los científicos del nuevo laboratorio, en colaboración con una amplia red de investigadores afiliados a los consorcios de investigación y socios de IAVI tanto en el ámbito académico como industrial, se encuentran en una situación única para probar y desarrollar nuevas candidatas a vacuna. Existen numerosos retos científicos en el campo de la investigación de vacunas contra el sida y el objetivo del laboratorio “es centrarse en esos desafíos y resolverlos lo más rápidamente posible”, afirmó Seth Berkley, fundador y presidente de IAVI.

Uno de los retos clave es averiguar cómo el sistema inmunitario genera proteínas protectoras (conocidas como anticuerpos) contra el VIH. Todas las vacunas empleadas en la actualidad inducen anticuerpos, declaró Dennis Burton, profesor de

inmunología y biología molecular en el Instituto de Investigación Scripps y responsable del Centro para los Anticuerpos Neutralizantes del VIH, que intervino en la ceremonia de inauguración, así como en el simposio científico celebrado esa misma tarde con anterioridad. Aunque pueden encontrarse anticuerpos del VIH en las personas infectadas por el virus, “el problema es cómo inducir su producción”, declaró Burton. “Tenemos que hacer que las personas generen, ellas mismas, estos anticuerpos, y ése es el objetivo de la vacunación”. Si bien esta tarea ha resultado ser mucho más difícil en el caso del VIH que en el de otros virus, “tenemos confianza en que, finalmente, podamos derrotarlo”, afirmó.



▲ CEREMONIA DE INAUGURACIÓN DEL LABORATORIO PARA EL DISEÑO. El alcalde de la ciudad de Nueva York, Michael Bloomberg, intervino manifestando el compromiso de la ciudad en los esfuerzos de prevención, educación y tratamiento del VIH, pero dijo que, al final, “se tiene que contar con una vacuna”.

Health International. “La toma del fármaco de forma intermitente en torno al momento en que se podría producir la exposición es posible que resulte más viable para muchas personas en el mundo”. La Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el Sida (IAVI, en sus siglas en inglés) está considerando la posibilidad de emplear parte de la capacidad disponible de los ensayos clínicos para evaluar la factibilidad del uso intermitente de PPrE, lo que podría brindar, además, una mejor comprensión de algunas cuestiones inmunitarias con implicaciones en la investigación de vacunas contra el sida.

Otra preocupación que plantean investigadores y activistas es que, aunque es poco probable que la PPrE tenga una efectividad del cien por cien en la protección frente al VIH, los usuarios de la misma puedan sentirse completamente protegidos y, en consecuencia, aumenten sus comportamientos de riesgo, un fenómeno que los científicos sociales denominan desinhibición del comportamiento. “Si la gente cree que puede tomar una pastilla ahora y practicar más sexo, el efecto de la PPrE disminuirá”, afirma John Mellors, profesor de medicina de la Universidad de Pittsburg (EE UU), quien ha elaborado unos modelos informáticos para determinar la influencia que podría tener la desinhibición del comportamiento sobre la eficacia de la profilaxis pre-exposición. A fin de contrarrestar los efectos de dicha desinhi-

bición, serán necesarios unos programas de educación constantes.

Resistencias, seguridad y coste

Otro de los grandes motivos de preocupación lo constituyen las personas que se infecten por VIH sin saberlo, a pesar de tomar PPrE (porque su eficacia es parcial o por un nivel de adhesión bajo), y que siguen tomando los fármacos. Esto podría favorecer el desarrollo de cepas del VIH resistentes a los medicamentos empleados en la profilaxis, lo que podría afectar a las opciones terapéuticas a largo plazo del paciente. Por este motivo, es muy necesario que las personas que siguen PPrE se sometan a pruebas del VIH de forma periódica. “Ningún programa [de PPrE] debería cometer el error de suministrar esta profilaxis a las personas ya infectadas”, declara Mellors.

Además de hacer un seguimiento del VIH resistente a fármacos, los programas de PPrE también tendrán que monitorizar la presencia de posibles efectos secundarios provocados por los fármacos. Aunque existen estudios que han determinado que éstos se toleran bien, el uso de tenofovir se ha relacionado con la toxicidad renal, afirma Rooney.

Otra cuestión pendiente sobre la implementación de la profilaxis pre-exposición será su precio. El que actualmente aplica Gilead Sciences a los países en vías de desarrollo es de cerca de

17 y 26 dólares al mes, respectivamente, por tenofovir y Truvada® para su uso en el tratamiento del VIH/sida, y su plan es cobrar lo mismo para la PPrE, señala el vicepresidente de asuntos médicos de la compañía.

La PPrE, de resultar segura y eficaz, podría influir también en el diseño de futuros ensayos de vacunas contra el sida. Si más de un ensayo clínico de distribución aleatoria con control demuestra la eficacia de esta profilaxis y se implementan las políticas gubernamentales respecto a esta estrategia, probablemente se pida a las organizaciones que realizan ensayos de vacunas del sida que ofrezcan PPrE o que deriven a los voluntarios de los ensayos a un hospital de la comunidad donde se proporcione. La inclusión de suficientes voluntarios en un ensayo para determinar el beneficio de la vacuna por encima de la protección ofrecida por la PPrE y la circuncisión masculina requerirían un número sustancialmente superior de voluntarios, lo que aumentaría de manera considerable la complejidad y el coste de los ensayos. ■

Saber más – Para más información sobre la PPrE, véase [en inglés] “Anticiparse a los resultados de los ensayos de PPrE” en www.avac.org.

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender los enfoques para inducir anticuerpos neutralizantes

¿Qué enfoques novedosos se están estudiando para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH?

Por Regina McEnery

CUANDO LOS VIRUS Y LAS BACTERIAS invaden el organismo, el sistema inmunitario humano se defiende de dos modos (véase el ‘Número especial’ del VAX de julio de 2008, ‘Entender el sistema inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida’). Inicialmente, se activan las respuestas inmunitarias innatas, que están siempre

preparadas y pueden actuar con rapidez contra cualquier patógeno para erradicar o ayudar a limitar una posible infección. La segunda línea de defensa serían las respuestas inmunitarias adaptativas, que incluyen las respuestas tanto de anticuerpos como celulares.

Los anticuerpos son proteínas con forma de

‘Y’ cuyo modo principal de actuación consiste en fijarse sobre los virus, como el VIH, y evitar que infecten sus células diana (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de febrero de 2007 sobre ‘Entender los anticuerpos neutralizantes’). Por anticuerpos ampliamente neutralizantes se entienden aquéllos capaces de neutralizar

de forma efectiva numerosas cepas distintas del VIH. Las respuestas inmunitarias celulares actúan sobre las células una vez han sido infectadas por el virus (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de abril de 2008 sobre ‘Entender las respuestas inmunitarias celulares’).

Por desgracia, aunque existen varias candidatas a vacuna para el sida capaces de inducir unas respuestas inmunitarias celulares contra el VIH, ninguna de las probadas hasta ahora ha tenido éxito en la inducción de respuestas de anticuerpos neutralizantes. Esto constituye uno de los principales obstáculos científicos para desarrollar una vacuna preventiva contra el sida (véase ‘Noticias internacionales’ en este número del VAX).

Identificar los anticuerpos neutralizantes

Para encontrar anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH, se están estudiando con atención las respuestas inmunitarias en las personas con VIH. Aunque la mayoría de las que están infectadas por el virus desarrolla respuestas de anticuerpos contra éste, muy pocas son capaces, realmente, de neutralizarlo o desactivarlo. Hasta el momento, sólo se han identificado cinco anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH y, si bien estos anticuerpos han sido bien estudiados y caracterizados, aún no se sabe cómo conseguir que una vacuna induzca al organismo para producirlos. Para resolver este problema, es preciso determinar qué fragmentos no infecciosos del VIH (conocidos como

inmunógenos) estimularán el sistema inmunitario de modo que produzca uno

de estos anticuerpos ampliamente neutralizantes. No obstante, esta tarea ha demostrado ser dificultosa y el diseño de inmunógenos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes contra el VIH constituye un campo importante que centra la atención en la investigación de vacunas contra el sida.

Un enfoque novedoso

Mientras tanto, algunos investigadores han decidido adoptar un enfoque diferente. Hay estudios que han demostrado que la inyección en primates no humanos de grandes cantidades de un anticuerpo ampliamente neutralizante frente al VIH ya identificado les protege de la infección por VIHS, un virus que es un cruce entre el VIH y su equivalente en monos (el VIS o virus de la inmunodeficiencia símica). Si existe una cantidad suficiente de anticuerpos cuando el animal se expone al VIHS, éstos pueden bloquear la infección. También se ha observado que la inyección de anticuerpos en personas infectadas por VIH suprime de forma temporal su carga viral (la cantidad de VIH en sangre) cuando se interrumpe la terapia antirretroviral. Esto sugiere que, si se consigue inducir un nivel suficiente de dichos anticuerpos, éstos podrían rechazar la infección.

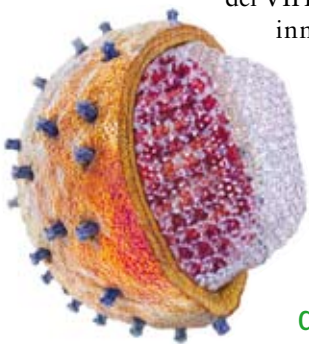
No obstante, la administración de los anticuerpos ampliamente neutralizantes con una regularidad suficiente como para proteger a las personas frente al VIH no sería práctica a largo plazo, desde el punto de vista logístico y económico. Por ello, en lugar de inyectarlos de forma directa, se está intentando introducir el gen que podría hacer que el organismo produjera los anticuerpos ampliamente neutralizantes. En la célula, los genes son responsables de expresar la producción de proteínas, incluyendo los anticuerpos. Así, al introducir en la

célula un gen que exprese un anticuerpo ampliamente neutralizante, se espera que las propias células del organismo hagan el trabajo, generando un suministro continuo del mismo.

Al igual que en otras estrategias para la elaboración de vacunas en las que se emplean virus no infecciosos para presentar fragmentos del VIH al sistema inmunitario, se están utilizando virus dañados como vectores para introducir los genes de los anticuerpos en las células humanas (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de septiembre 2004 sobre ‘Entender los vectores virales’).

Hasta ahora, esta estrategia ha ofrecido unos resultados preclínicos esperanzadores. En estudios con primates no humanos, la vacunación consiguió inducir la producción de anticuerpos neutralizantes que aún se podían detectar un año más tarde. Y, lo que resulta todavía más alentador, el anticuerpo pareció ser eficaz en la protección de la infección contra el VIS en algunos de los monos vacunados. Actualmente, se están realizando más estudios preclínicos para intentar determinar qué cantidad de anticuerpo hay que producir para conseguir la protección, y si los anticuerpos estarán presentes en los tejidos de las mucosas, que constituyen los principales puntos de entrada del VIH durante la transmisión sexual.

Una vez se haya despejado cualquier posible duda referente a la seguridad de este enfoque, el objetivo consistirá en llevar a cabo un ensayo clínico para ver si este tipo de estrategia es capaz de estimular la producción de anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH en humanos. De ser así, podría abrir la puerta a nuevas vías en la investigación de vacunas contra el sida tanto preventivas como terapéuticas. ■



Se están empleando virus dañados como vectores para introducir los genes de los anticuerpos en las células humanas.