

Vacunas contra el VIH-1

Shokouh Makvandi-Nejad, Universidad de Oxford, Reino Unido

Traducción: Jesús Ontañón, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

Revisión: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

Más de treinta años de investigación clínica y de laboratorio, han demostrado que el desarrollo de una vacuna contra el VIH es uno de los retos más difíciles a los que se ha enfrentado la medicina. En los primeros años, nadie se dio cuenta de que la infección por el VIH era más compleja que cualquier otra enfermedad viral para la cual se hubieran desarrollado vacunas eficaces. Durante el desarrollo de una vacuna frente al virus, no se pudieron usar versiones atenuadas vivas o completamente inactivadas, debido al peligro asociado con la integración del ADN proviral en el cromosoma del hospedador (1); por lo tanto, se han adoptado otros enfoques para desarrollar una vacuna eficaz para controlar al VIH.

Primera “ola” de vacunas: inducción de anticuerpos neutralizantes

En los últimos treinta años, los avances en biología molecular y tecnologías de ADN recombinante han proporcionado las herramientas esenciales para identificar las principales proteínas estructurales del VIH y secuenciar su genoma. En 1985 se describieron por primera vez los anticuerpos neutralizantes (2). A pesar de la falta de evidencia de su eficacia protectora, las glicoproteínas de la envoltura viral (principalmente gp120 y gp160, que son el objetivo principal de estos anticuerpos) se modificaron por ingeniería genética y se clonaron en vectores, como los poxvirus, para obtener una respuesta de anticuerpos neutralizantes (1). El vector Vaccinia, que expresa gp160, fue la primera vacuna contra el VIH que se probó en un ensayo clínico en humanos. Sin embargo, éste finalizó debido a problemas éticos (1). En 1987, otra vacuna, que se desarrolló expresando gp160 en un sistema de expresión basados en baculovirus, se probó en un ensayo clínico. Aunque demostró ser segura, la inducción de anticuerpos neutralizantes no fue significativa (3). Se realizaron muchas más vacunas y ensayos clínicos entre 1988 y 2003, y los resultados demostraron ser seguros e inmunogénicos. Sin embargo, todas las probadas en los años 80 y principios de los 90 mostraron capacidad de inducir respuesta de anticuerpos neutralizantes frente a las cepas de laboratorio del VIH, pero no para los virus aislados en la clínica (1).

Segunda “ola”: inducción de respuesta citotóxicas (CTLs)

Después de que se reconociera la importancia crucial de la respuesta de células T CD8+ en el control de la infección por VIH, inducir respuestas CTLs se convirtió en el objetivo principal para el desarrollo de una vacuna. Los estudios en animales proporcionaron una fuerte evidencia de la importancia de los CTLs para controlar la replicación del VIH en personas infectadas; sin embargo, estos linfocitos no eliminan el virus por completo. Este descubrimiento llevó al desarrollo de vectores virales recombinantes vivos,

especialmente vectores de poxvirus y adenovirus, así como vacunas de ADN. Esta última demostró ser menos inmunogénica en humanos que en animales pequeños (2). En 2004, se probó en dos ensayos clínicos una vacuna consistente en un vector de adenovirus 5 (Ad5), que expresaba los genes gag, pol y nef del VIH. Sin embargo, ambos ensayos se suspendieron, cuando la revisión de uno de ellos reveló que esta vacuna no era protectora y, de hecho, se asoció con un aumento en el riesgo de adquisición del virus en voluntarios vacunados que tenían inmunidad preexistente contra Ad5 (4).

Generaciones de vacunas frente al VIH	Componentes de las vacunas	Eficacia
1. Inducción de respuesta inmunitaria humoral. <i>e.g.</i> ,		
-Vax004	- gp120 recombinante	- No
-Vax003	- gp120 recombinante	- No
2. Inducción de respuesta inmunitaria. <i>e.g.</i> ,		
-STEP	-Ad5 (gag, pol, nef)	- No
3. Inducción de respuesta inmunitaria combinada <i>e.g.</i> ,		
-RV144	-Canarypox (gag, pol, env) y gp120 recombinante	- Si (31.2%)
-HVTN50	-DNA (gag, pol, nef) & Ad (gag, pol) & Ad5 (env)	- No
-P5	-Canarypox (gag, pol, env) y gp120 recombinante	- No

Tabla 1. Resumen de la evolución de sucesivas generaciones de vacunas frente al VIH I

Tercera “ola”: combinación de respuestas inmunes

Debido al fracaso de los anteriores ensayos clínicos, las investigaciones se centraron en explorar la combinación de las dos respuestas inmunitarias adaptativas: la humoral y la celular. Cada vez hay más evidencias que sugieren que la respuesta inmune humoral es la fuerza crítica para prevenir la infección por VIH, mientras que la respuesta citotóxica es crucial para controlar la replicación del virus en individuos vacunados que posteriormente se infectan. En 2009, el ensayo RV144 mostró algunos resultados prometedores. En este ensayo se usó una combinación de dos vacunas: un vector recombinante canarypox-VIH, seguido de una proteína gp120 recombinante. Los resultados mostraron una eficacia del 31,2% en la prevención de la infección por VIH. Se detectó un alto nivel de anticuerpos IgA específicos de la envoltura viral en individuos vacunados, lo que indica que desarrollaron inmunidad. Sin embargo, no se observó la presencia de anticuerpos neutralizantes, por lo que la atención se centró más en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) (1). En los últimos años, el trabajo se está centrando en la inducción de anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs, por sus siglas en inglés), el "Santo Grial" de la investigación de vacunas contra el VIH. Estos anticuerpos pueden potencialmente desarrollar protección contra una gran cantidad de diferentes cepas de VIH. Muchas investigaciones se están enfocando en

identificar los epítomos objetivo de estos anticuerpos, que podrían ser útiles tanto en la prevención, como en el tratamiento de la infección por VIH; sin embargo, se requiere más investigación.

Referencias

1. Esparza (2013) *Vaccine*. 31: 3502-3518.
2. Weiss et al. (1985) *Nature*. 316: 69-72.
3. Dolin et al. (1991) *Ann Intern Med*. 114:119-127.
4. Cohen (2007) *Science*. 318:28-29.