

JORNADAS DE INVESTIGACIÓN Y SALUD

Segovia, 16 – 17 de Noviembre de 2.007

LA VACUNA FRENTE AL SIDA. LA PRIMERA A DESCUBRIR

Rafael Nájera Morondo
Director del Centro Colaborador de la OMS para Investigación, Referencia y Formación sobre
Caracterización Molecular del VIH
Jefe del Area de Patogenia Viral
Instituto de Salud Carlos III
Majadahonda. Madrid

Bases científicas de la infección y la enfermedad.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus y el agente productor de la enfermedad SIDA. La infección se acompaña de la destrucción de los linfocitos T facilitadores, auténticos directores de la orquesta inmunológica, ocasionando una destrucción progresiva del sistema de defensas del organismo que va en gran manera a caracterizar el desarrollo de la enfermedad. Consecuencia de ella se van a producir las infecciones oportunistas y tumores que van a conducir al desarrollo del SIDA, como resultado tardío de la infección.

Hay que considerar que el virus tiene una serie de características que lo hacen único entre los agentes de la patología infecciosa ya que posee una estructura diploide, con dos piezas de ARN como se ve en la Figura 1.

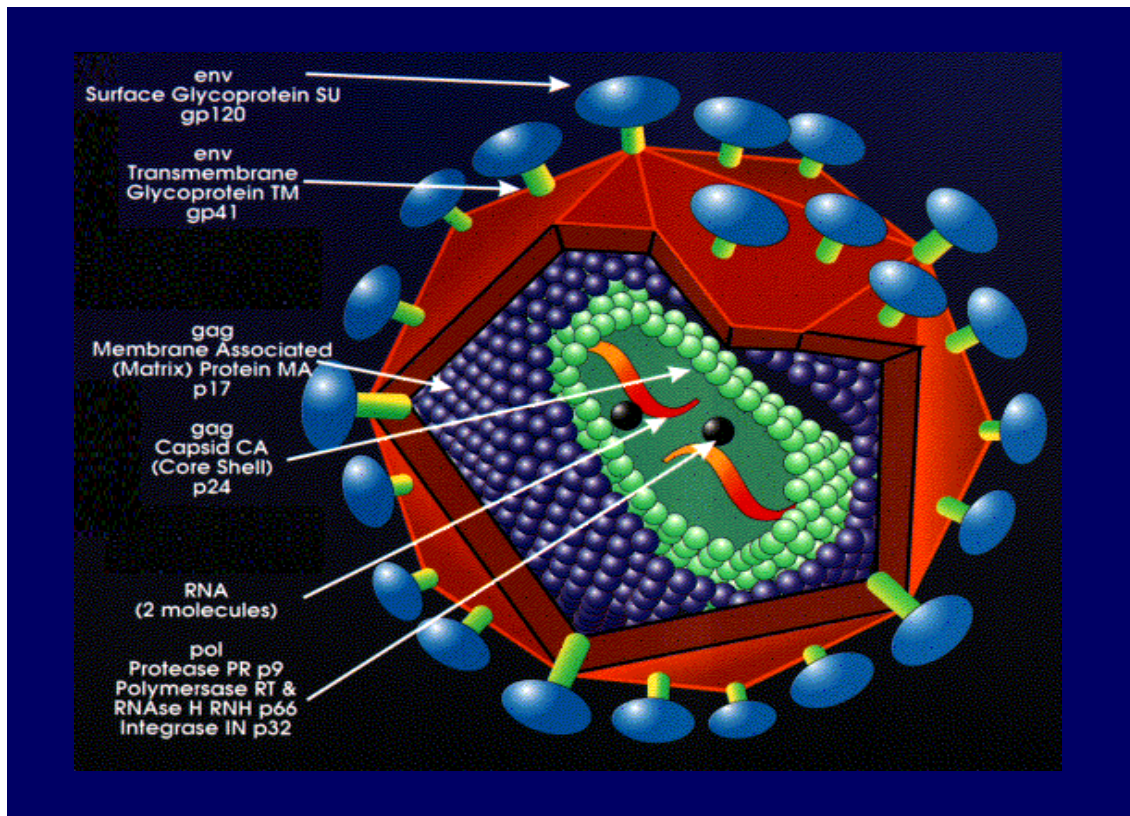


Figura 1. Representación del VIH en que se aprecia el genoma diploide con las enzimas, rodeado de una capa de protección proteica y una envoltura donde se insertan las glicoproteínas de superficie que sirven de antígeno de entrada a la célula.

Posee también tres proteínas con carácter enzimático: transcriptasa inversa, integrasa y proteasa que van a permitir que el virus se copie hacia “atrás” en el sentido contrario a lo que se admitía como el dogma central de la biología molecular en que la información genética, almacenada como ADN, se transcribía a ARN y de ahí se trasladaba a la síntesis de proteínas. Pues bien, en este caso, en el virión la información se encuentra como ARN pero al infectar la célula este ARN se transcribe de forma inversa, de ahí lo de retrovirus, a ADN y se integra en el material genético de la célula. De ahí que podamos considerar al virus como poseedor de los dos ácidos nucleicos, ARN en el virión y ADN en la célula, “provirus”, lo que lo caracteriza como un ente único en el mundo biológico. Como resultado de la copia a ADN el provirus va a insertarse por acción de la integrasa en el material genético celular, persistiendo durante toda la vida del individuo infectado (integración, latencia y persistencia). Finalmente en el ciclo biológico del virus, éste se va a replicar dando lugar a la aparición de nuevos viriones y a la infección de nuevas células.

La replicación se efectúa mediante saltos de cadena de la polimerasa entre una y otra cadena del ARN viral lo que permite la recombinación entre las dos cadenas, esto es la intercalación de fragmentos de una cadena en la otra, lo cual se aprecia con facilidad cuando dos virus distintos, de distinto subtipo han infectado una misma célula, como se aprecia en la Figura 2 (1). Este mecanismo va a dar lugar a la formación de virus recombinantes entre virus de distintos subtipos, arrastrando con la mezcla de su material genético, las propiedades biológicas asociadas a los mismos.

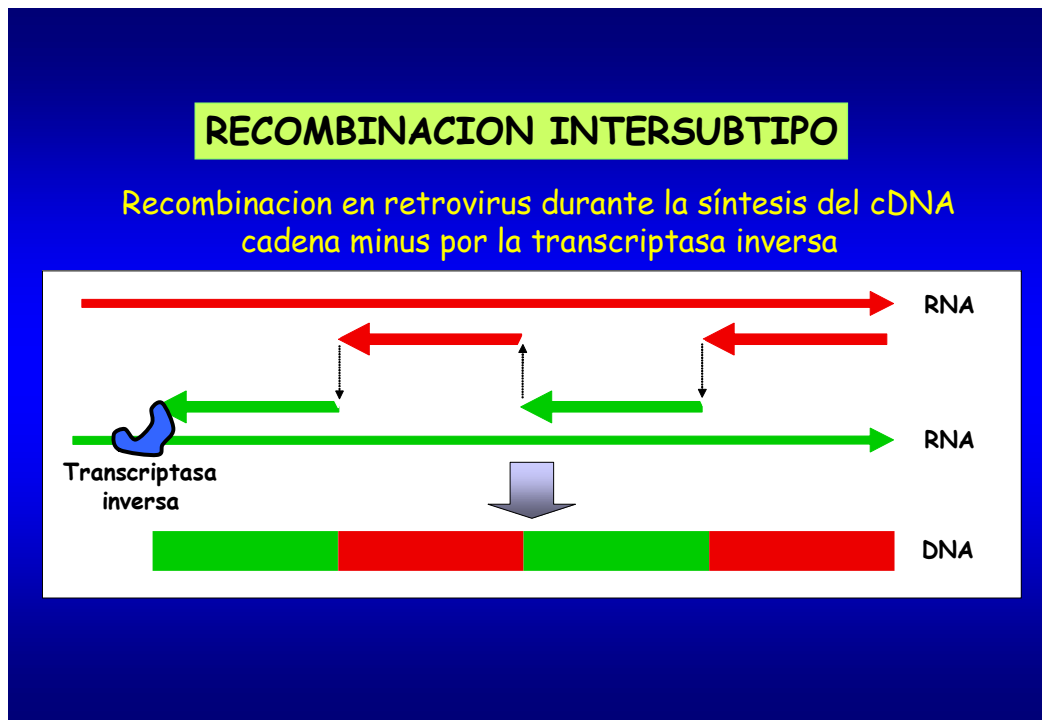


Figura 2. Mecanismo de la copia genómica y producción de la recombinación. Ver explicación en el texto

Esta recombinación producida como consecuencia de la infección dual, se puede producir, tanto si la infección se produce de forma simultánea como si lo hace de forma secuencial, constituyendo en este caso la base genética de la reinfección o superinfección, como se representa en la Figura 3.

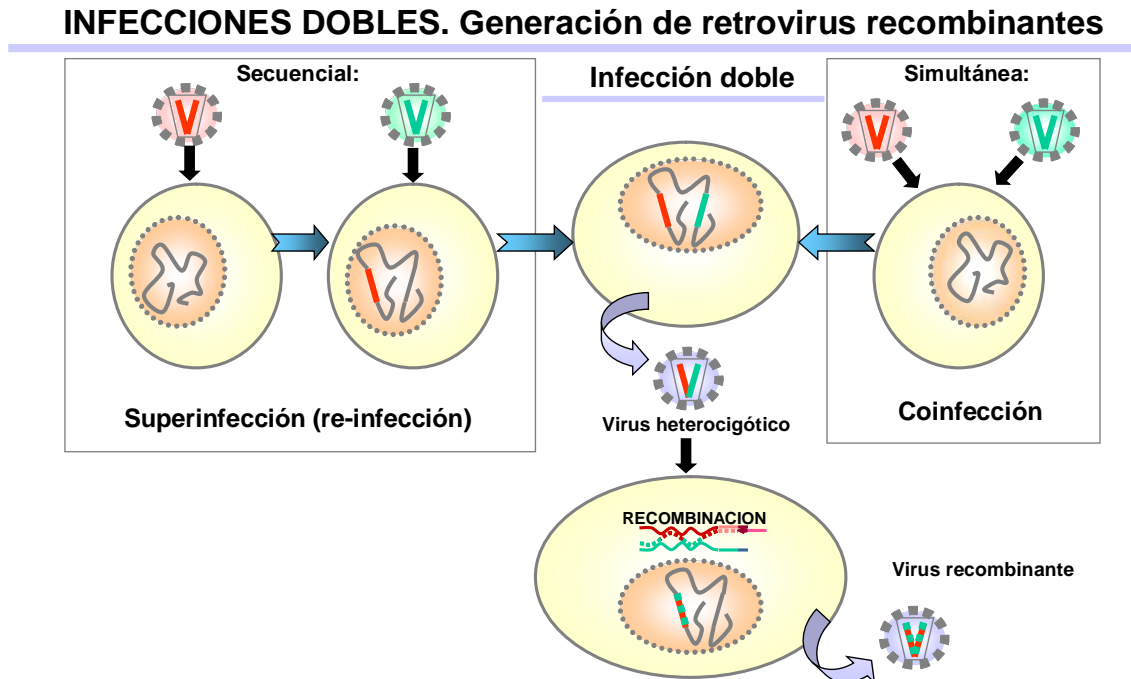


Figura 3. Mecanismos de generación de los recombinantes a través de las infecciones dobles. Ver explicación en el texto (1).

Como hemos indicado, como consecuencia de este fenómeno de la recombinación se van a originar virus nuevos, con propiedades biológicas diferentes. Por otra parte, el fenómeno de variación selección se produce como el mecanismo que va a conducir a la variabilidad genética de forma similar en todos los virus ARN, debido a la alta tasa de errores en la replicación y a la falta de mecanismos de reparación en los sistemas ARN. Esta variabilidad se va a ver incrementada en el caso del VIH por una cinética de replicación muy alta que va a producir miles de millones de partículas virales cada 2-3 días, originando un fenómeno único en biología, como es que en la población viral presente en una persona infectada, coexistan todas las mutantes posibles que ese genoma puede albergar. Desde el punto de vista práctico este fenómeno lo podemos apreciar en la generación, en el enjambre de mutantes de la quasispecie, de mutantes resistentes a los medicamentos antirretrovirales.

Variabilidad del VIH

El virus muestra una extraordinaria variabilidad genética, constituida por dos mecanismos: el de variación selección común a todos los virus ARN y que va a dar como resultado una variación lenta y el de recombinación que va a originar, como en el caso de la gripe, mediante la redistribución de segmentos, una variación brusca con la aparición de virus híbridos, recombinantes, como hemos comentado previamente. La extraordinaria plasticidad genética en estos virus va a hacer que este último mecanismo constituya el fenómeno de variación más importante (2,3,4,5).

Como consecuencia de estos mecanismos de variación encontramos hoy 45 formas genéticas distintas, circulantes en el mundo, entre lo que denominamos subtipos y sub-subtipos, 11 y las denominadas Formas Recombinantes Circulantes FRC's, 34, esto es virus recombinantes en los que existe evidencia epidemiológica de su circulación en la población, en contraposición a las que denominamos Formas Recombinantes Unicas, virus híbridos encontrados sólo en alguna ocasión o en personas epidemiológicamente relacionadas y de los que existirían una cantidad mucho mayor. En la Figura 4 se muestran los grupos principales, M, N y O de los que el M o mayor, constituye el grupo de virus principal en la producción de la epidemia, así como los 11 subtipos y sub-subtipos y las FRC's.

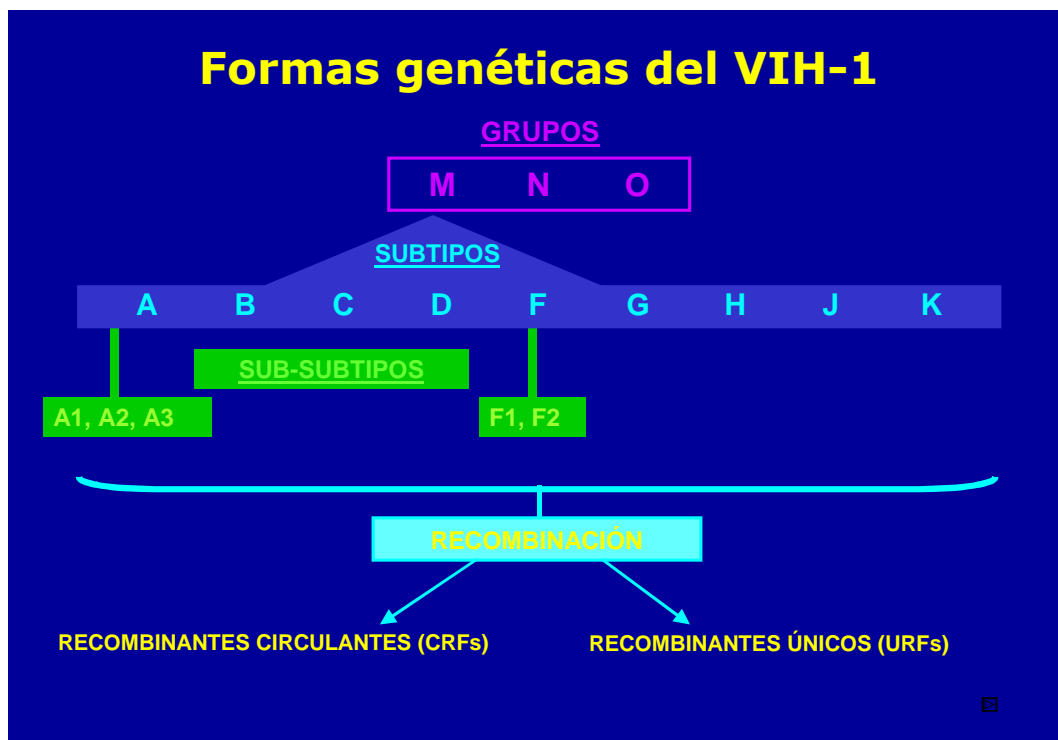


Fig. 4. Formas genéticas del VIH-1. Grupos, Subtipos y Formas Recombinantes Circulantes (FRC) y Unicas (FRU). Explicación en el texto.

Conviene mencionar, insistiendo en la importancia de la recombinación en estos virus (6), que el propio VIH-1 agente principal de la pandemia, procede de virus simios del chimpancé SIVcpz y que éste es en su origen un recombinante producido por recombinación entre otros dos virus simios,

procedentes del Mangabey de caperuza roja y el Cercopiteco de nariz blanca, como se muestra en la Fig. 5, situándose su origen en animales procedentes de los países del Golfo de Guinea

Origen recombinante del SIV del chimpancé



Fig. 5. El Virus del chimpancé que pasó al ser humano era a su vez un virus recombinante. Ver explicación en el texto.

Resistencias a los medicamentos antiretrovirales.

En una persona infectada vamos a encontrar mutantes resistentes a medicamentos que no le han sido administrados o hasta a medicamentos que no se han descubierto, constituyendo las denominadas resistencias naturales que fueron descritas por nosotros hace ya años con respecto a RT (7,8) y que fué seguida por la descripción de el mismo fenómeno con respecto a PR (9). Recientemente hemos descrito las resistencias naturales a los nuevos medicamentos, los inhibidores de la fusión (10). El mecanismo se esquematiza en la Figura 6.

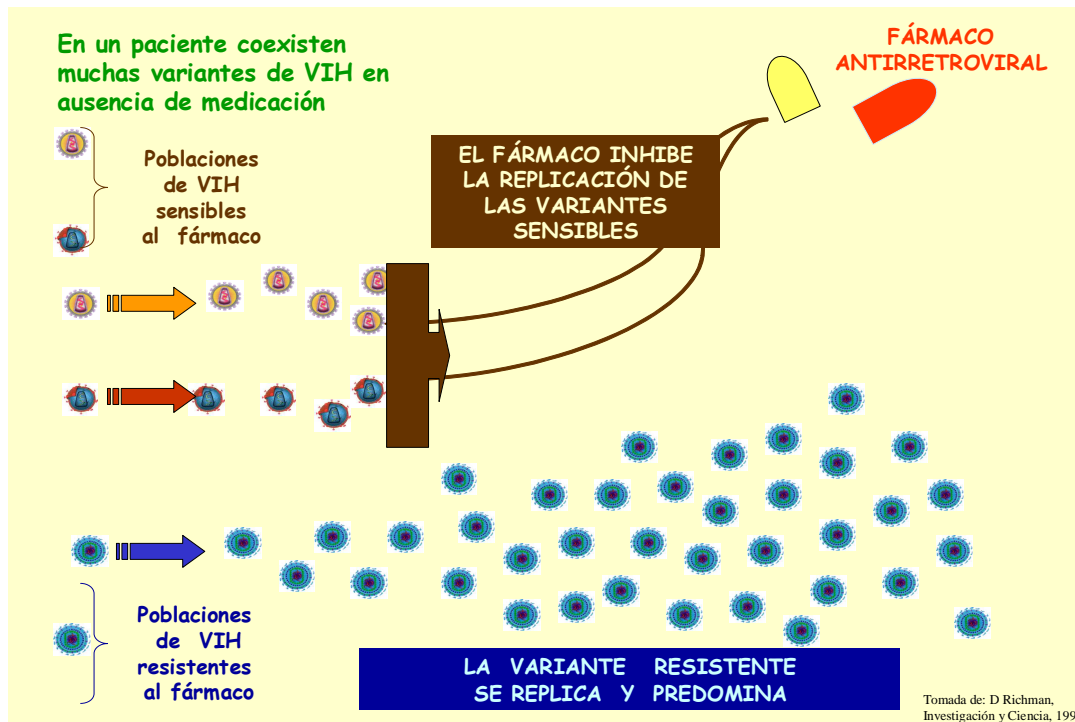


Figura 6. Se observa en la zona de la izquierda de la figura, la coexistencia de muchas variantes del VIH, que cuando se aplica un fármaco antirretroviral, van a ser inhibidos, eliminándose esas poblaciones del torrente circulatorio. Sin embargo van a existir virus naturalmente resistentes, representados en color azul, que no se van a ver afectados por la droga y por tanto van a replicarse, dominando la situación e imponiéndose de forma mayoritaria (11).

A partir de esta gran variación, las fuerzas selectivas, representadas en este caso por los medicamentos antirretrovirales, van a hacer que desaparezcan las cepas que sean naturalmente sensibles, quedando sin embargo, una pequeña proporción de cepas naturalmente resistentes. Estas últimas van a poder replicarse ya que el medicamento va a ser incapaz de frenar su replicación. Así, se va a imponer al cabo de cierto tiempo, una población mayoritariamente resistente, que va a tener como consecuencia práctica el que el medicamento deje de ser útil para el paciente (11,12,13).

En este sentido, hoy disponemos de tecnología capaz, mediante secuenciación de los genes sobre los que van a actuar estos medicamentos, PR y RT de demostrar con facilidad si en un paciente se presentan virus resistentes y por tanto adecuar la medicación a las características de los virus, obteniendo el mejor resultado posible de la terapéutica específica y abriendo la posibilidad de una individualización de la terapia así como las características biológicas del virus (14).

Epidemiología molecular.

La presencia y circulación de diversas formas genéticas, subtipos y recombinantes va a afectar a diversos aspectos relacionados con la enfermedad, como el diagnóstico, el tratamiento y fundamentalmente el desarrollo de la vacuna. En el caso del diagnóstico, algunos subtipos van a reaccionar peor frente a las pruebas normalizadas de diagnóstico, van a ser menos sensibles a cierto tipo

de tratamientos, como algunos inhibidores de la proteasa y sobre todo, van a plantear serios problemas al desarrollo de una vacuna preventiva (15).

Para conocer las distintas formas genéticas del virus secuenciamos el genoma, bien a partir del ARN del plasma o del ADN extraído de las células de la persona infectada, con objeto de conocer la secuencia de bases de su material genético. El uso del ARN plasmático da una imagen más real del virus que se está multiplicando y que como tal, aparece en el torrente circulatorio, en contraposición al ADN celular, que como material genético presente como provirus en el ADN celular, puede representar un material correspondiente a la infección antigua.

Generalmente el estudio del genoma se realizaba en algunos fragmentos del mismo, como una zona muy variable como el gen de la envoltura “env” y a veces un gen correspondiente a estructuras internas del virus como el “gag”. Con ello se obtuvieron los primeros datos para la diferenciación de los distintos subtipos. No obstante, al apreciarse la importancia y frecuencia de la recombinación genética, que podía realizarse en diferentes porciones del genoma, se desarrolló la tecnología para secuenciar el genoma completo, con objeto de poder detectar recombinantes que afectaran a cualquier zona del genoma.

En las figura 7 y 8, se muestra la metodología que empleamos para la secuenciación completa del genoma, (1.), bien a partir de ARN como de ADN, a través de la amplificación de 4 segmentos solapantes para luego ensamblar y alinear, construir los árboles filogenéticos y realizar el análisis de los recombinantes mediante bootscanning.

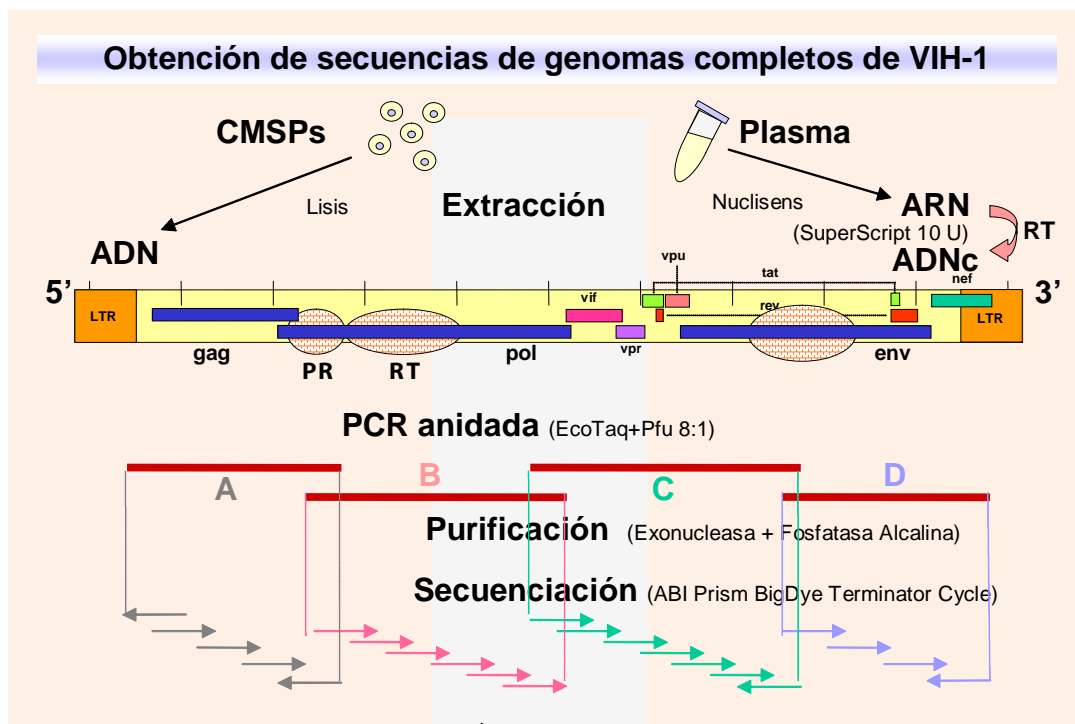


Figura 7. Metodología de la amplificación de genomas completos a partir de plasma (ARN) o células (ADN). Explicación en el texto.

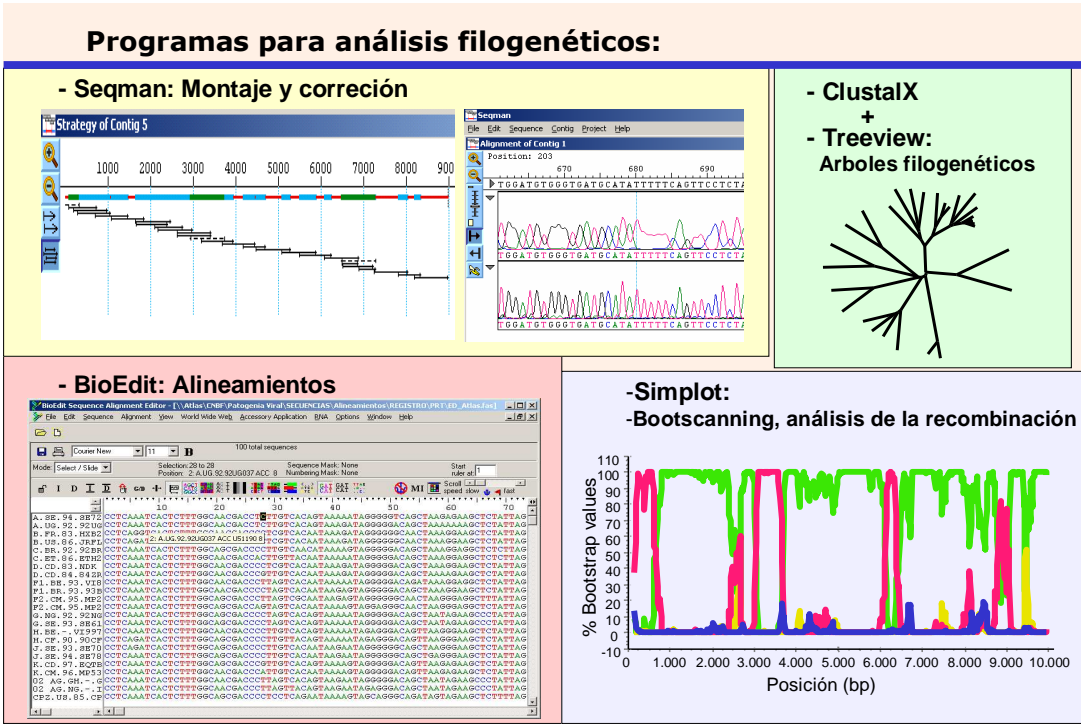
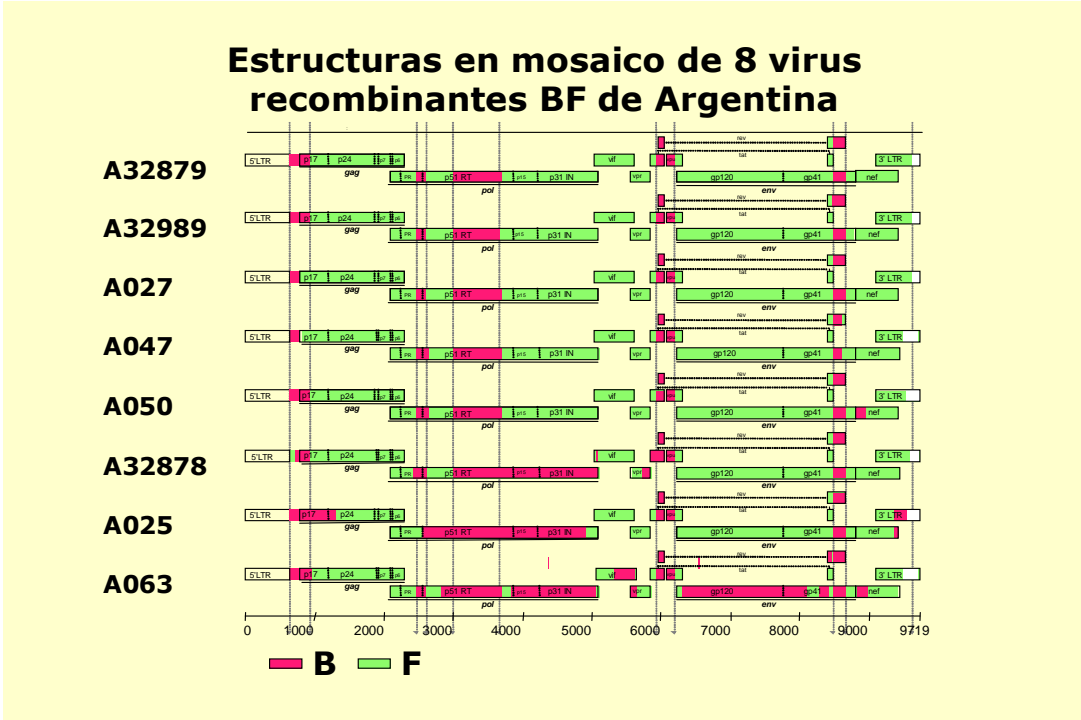
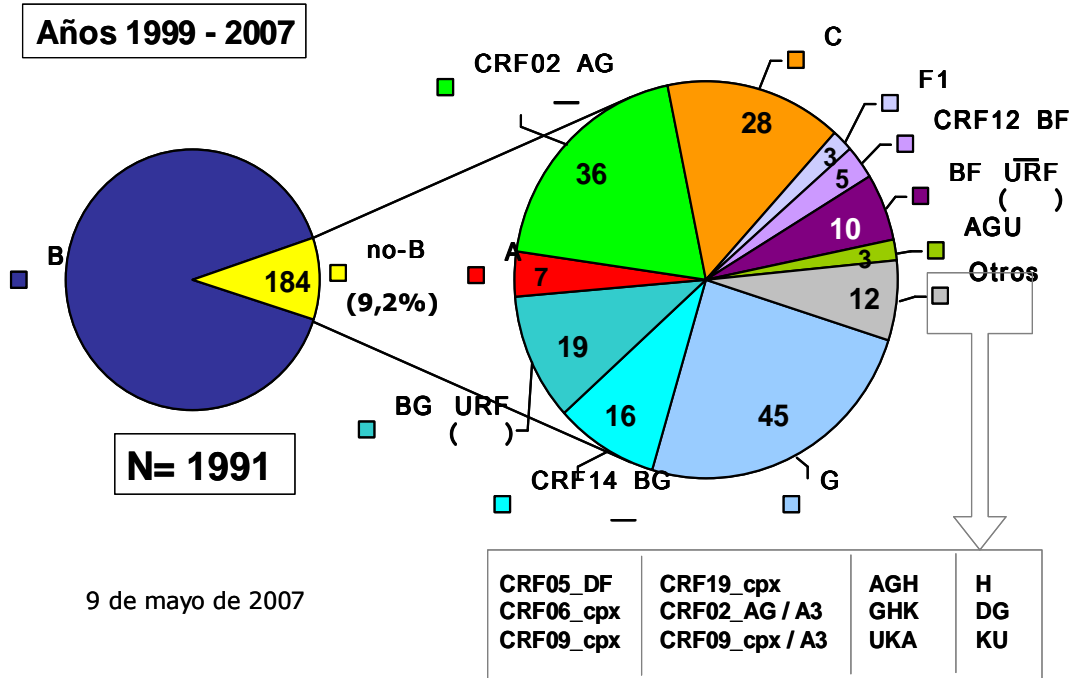


Figura 8. Se esquematizan los distintos programas y en el caso del simplot, podemos apreciar en el entrecruzamiento de los colores, la distinta participación en el genoma viral, de diferentes subtipos.

En la Figura 9, apreciamos genomas completos de recombinantes BF, diferentes, procedentes de pacientes de Buenos Aires en una serie de estos recombinantes, en que se puede apreciar la diferente participación de los componentes B y F en este conjunto de Formas Recombinantes Unicas, lo que muestra de forma evidente la enorme plasticidad de estos genomas.



Distribución de formas genéticas de VIH-1 en Galicia



Distribución de formas genéticas de VIH-1 en el País Vasco

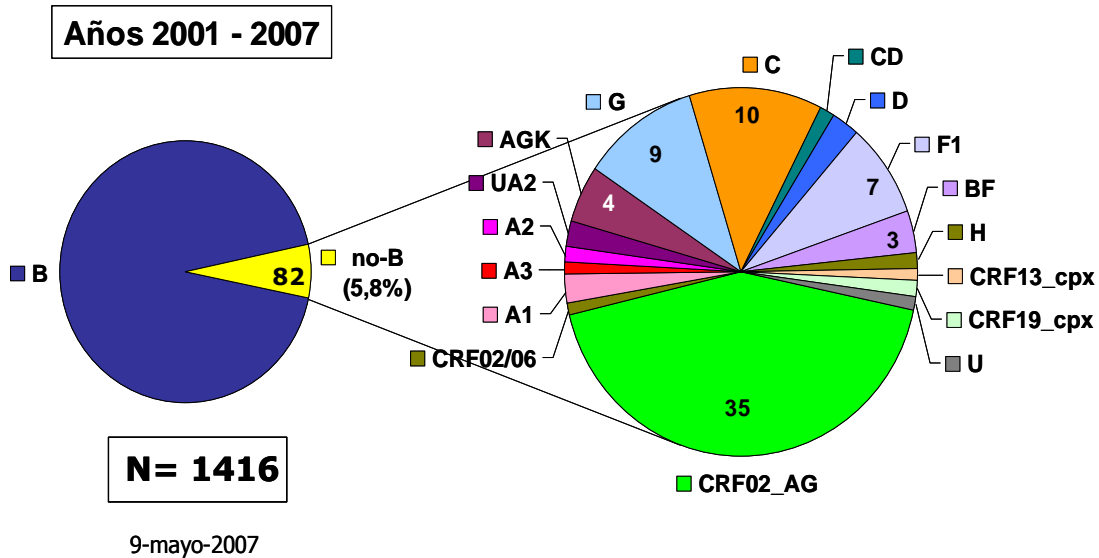
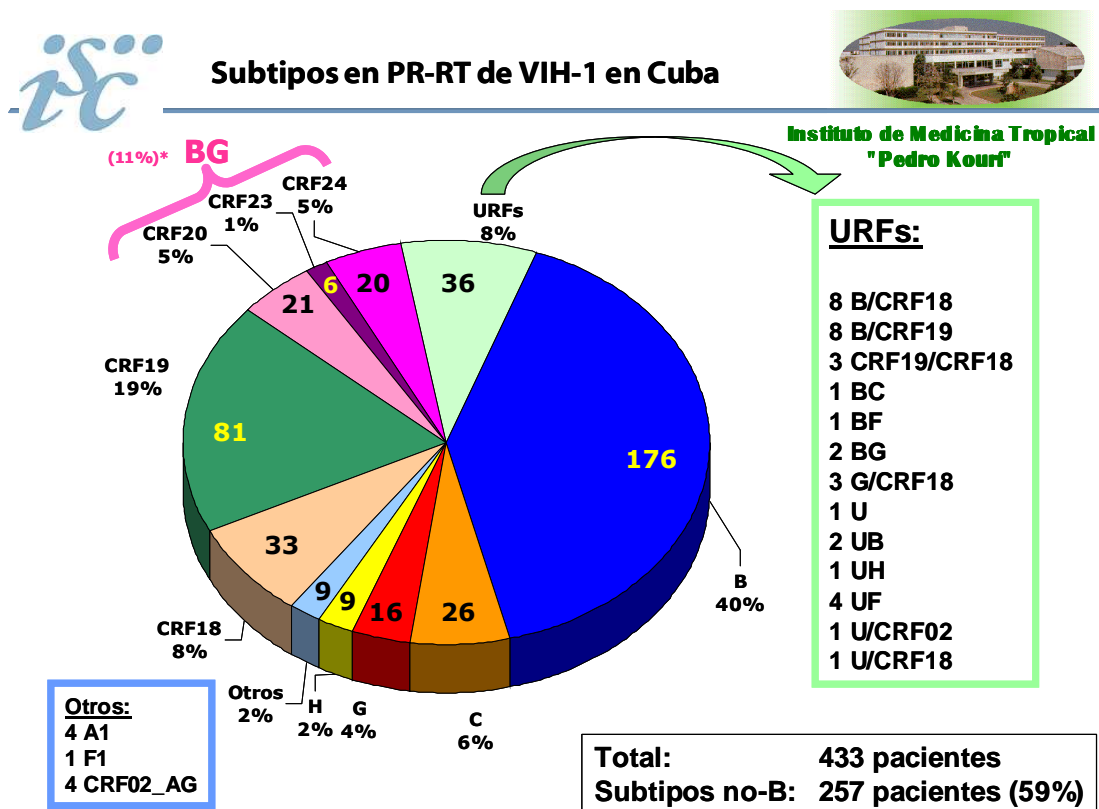


Figura 11. Subtipos diferentes al B (no-B) y recombinantes en muestras procedentes de pacientes de Galicia (9,2%, con 23 formas genéticas diferentes) y País Vasco (5,8%, con 18 formas genéticas).

En otros países de los que disponemos datos, como en el caso de Cuba, a través de la colaboración con científicos del Instituto de Medicina Tropical de La Habana (Lissette Pérez, Director: Prof. Gustavo Kourí), vemos una gran proporción de subtipos no-B, originalmente procedentes de diferentes zonas de África, donde una serie de cooperantes cubanos estuvieron trabajando durante años y

que introdujeron en la isla a su regreso y que hoy muchos de estos subtipos circulan en Cuba. La riqueza de subtipos no-B y recombinantes es muy importante, lo que muestra que cuando en una zona, cocirculan diferentes subtipos la capacidad de producir recombinantes es extremadamente alta, originándose estas formas genéticas con gran facilidad y haciendo variar la epidemia. La gran variedad detectada en Cuba se muestra en la Figura 12, siendo interesante resaltar que hemos podido describir 5 formas recombinantes nuevas, las FRC18_cpx, FRC19_cpx, FRC20_BG, FRC23_BG y FRC24_BG, fenómeno único en el mundo y especialmente significativo al tener Cuba unos 4000 pacientes infectados, constituyendo, por tanto, proporcionalmente, la variabilidad y la recombinación más alta observada en ningún país (19,20,21,22,23).



* En el año 2003 el % de recombinantes BG se incrementa x6 respecto al año 1999 (105 pacientes).

Figura 12. Se aprecia la frecuencia de subtipos no-B y formas recombinantes (60%) y la amplia variedad de formas, 25, varias de ellas nuevas como las formas 18,19, 20, 23 y 24.

Desarrollo de vacunas preventivas frente al VIH/SIDA

El desarrollo de una vacuna preventiva frente al SIDA o frente a la infección por el VIH viene intentándose desde el mismo momento en que se descubrió el agente causal de la enfermedad, el VIH, sin embargo, por el momento no se han conseguido resultados de utilidad práctica. Hay que considerar que el modelo que se ha seguido es el de las vacunas que se han sido eficaces en la protección frente a otras enfermedades virales, tales como la poliomielitis, sarampión, rubéola y parotiditis en que lo que se busca es la producción de anticuerpos capaces de neutralizar el virus. Para ello se usó como primera aproximación el uso de la glicoproteína 120, la gp120, antígeno de superficie con el que el virus se pone en contacto con la célula y que posee el epítipo mayor de neutralización.

Cuando en 1984, Margaret Heckler, Ministra de Sanidad de los EE.UU. y Robert Gallo, científico del National Cancer Institute de los National Institutes of Health de Bethesda, anunciaron el descubrimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, la Ministra anunció que una vacuna frente al VIH estaría disponible para ensayos clínicos en dos años y efectivamente, en 1986, se realizó el primer ensayo en Fase I de una preparación candidato a vacuna, la compuesta por la proteína gp160 de los laboratorios MicroGeneSys, lo que inicia la PRIMERA EPOCA (1986 – 2003), del desarrollo de la vacuna, basada en el desarrollo de anticuerpos.

La mentalidad de la época, indujo a la comunidad científica a abordar el problema, como hemos visto, siguiendo los modelos desarrollados frente a otras enfermedades infecciosas frente a las cuales se habían desarrollado las vacunas eficaces en el pasado, con la salvedad de evitar el uso de virus vivo atenuado y virus completo inactivado, por los posibles peligros de reversión o reactivación. De esta forma se desarrollaron moléculas, fundamentalmente antígenos de superficie, gp120 o su precursor gp160, donde se había localizado el epítipo mayor de neutralización, esto es la zona de la molécula frente a la cual el organismo reaccionaba produciendo la mayor respuesta en anticuerpos. La idea era inducir la producción de una alta respuesta de los mismos.

En 1997, el Presidente Clinton anunció, al inaugurar el Centro de Investigación en Vacunas Dale and Betty Bumpers de los Institutos Nacionales de Sanidad, que en 10 años se podría disponer de una vacuna frente al VIH. Estamos en el 2007 y aún se ve como lejano el momento en que se pueda disponer de una vacuna eficaz.

De hecho, por tanto, entre 1996 y 2003, se desarrollaron varios candidatos de vacunas y se pusieron en marcha numerosos ensayos clínicos fundamentalmente con la idea de inducir en el organismo una respuesta en anticuerpos neutralizantes que fuera capaz de controlar la replicación del virus y eventualmente erradicarlo, una vacuna que en su versión óptima, pudiera ser esterilizante, esto es que impidiera al virus iniciar la infección, esto es replicarse en los linfocitos.

En 2003 se obtuvieron los resultados, frustrantes, del primer ensayo de eficacia en Fase III, tanto en Tailandia como en EE.UU, con la molécula gp120. Estos resultados confirmaron lo que se venía pensando, que el desarrollo de una vacuna frente al VIH/SIDA sería un reto mucho más complejo de lo un poco ingenuamente se había venido considerando hasta el momento.

A partir de 1995 se había empezado a asumir que siendo el virus fundamentalmente intracelular, el desarrollo de anticuerpos con su actuación extracelular, no sería capaz de proteger frente a la enfermedad a partir del momento en que una célula hubiera podido llegar a infectarse. Por ello se pensó en el desarrollo del otro brazo de la respuesta inmune, esto es, la inmunidad celular, induciendo linfocitos citotóxicos, capaces de reconocer la célula infectada y destruirla específicamente. Con esto se inicia la SEGUNDA EPOCA, actual, basada en el desarrollo de linfocitos citotóxicos (CTLs) que va desde 1995 hasta 2009-2010 en que finalizarán los ensayos actualmente en marcha y que fundamentalmente se basan en el uso de Virus pox del canario con un inserto genético de gp120 de subtipos B y E (Sanofi Pasteur) o el uso del Adenovirus tipo 5 con insertos multigénicos de subtipo B (Merck) o ADN+Adenovirus 5 multigen y multisubtipo.

Una TERCERA EPOCA se inició en 2005 en que se consideró el uso de diversas combinaciones y especialmente la introducción de nuevos conceptos, tratando de desarrollar una respuesta mixta, tanto

de anticuerpos neutralizantes como de linfocitos citotóxicos (CTLs), con objeto de conseguir una protección tanto frente a la fase extracelular del virus a través del desarrollo de anticuerpos neutralizantes, como de la fase intracelular por los CTLs. No obstante se estudian aproximaciones que puedan aumentar la respuesta en anticuerpos, tratando de eliminar parte del componente de azúcares de la gp120, mediante mutantes en que se han eliminado alguno de los puntos de glicosilación, con objeto de liberar la proteína y conseguir una respuesta mejor, como ha sido demostrado en un modelo con virus simios.

Tres épocas y corrientes en el desarrollo de una vacuna frente al VIH/SIDA

<u>Primera ola:</u>	<i>Anticuerpos. 1986 – 2003</i> <i>Ensayo de eficacia, terminado. Gp120</i>
<u>Segunda ola:</u>	<i>Células T, CTL's. 1995 – 2009- 2010</i>
<i>HVTN 042: 174</i>	<i>Canarypox E + gp120 BE</i>
<i>HVTN 050: 435</i>	<i>Ad5 multigene subtipo B</i>
<i>HVTN 502: 3.000</i>	<i>DNA+/Ad5 multisubtipo/multigene</i>
<u>Tercera ola:</u>	<i>Combinaciones y nuevos conceptos</i> <i>2005 - ???</i>

A partir de 2003 surge una nueva idea, la constitución de una Empresa Global para el desarrollo de una Vacuna VIH, (24), planteamiento publicado en *Science*, donde participan las instituciones más importantes del mundo y que se establece gracias al apoyo de la Fundación Bill and Melinda Gates.

El concepto de empresa significa una nueva forma de pensar acerca de los problemas (planes estratégicos compartidos, con autoaprendizaje y autocorrección), una nueva vía de actuar para resolver los problemas (recursos optimizados y herramientas comunes) y una nueva manera de comportamiento como una comunidad global (compartir información y balance entre colaboración y competencia).

El desarrollo de la Empresa se ha realizado desde su conceptualización en *Science* en Junio de 2003 (24), su planificación en 2004 con el desarrollo de su plan científico y el apoyo del G8 y su implementación en 2005 con la creación del Centro del NIH para la Inmunología del VIH y el anuncio de las Ayudas de la Bill and Melinda Gates Foundation que se acaban de conceder en 2006, en las que participamos.

Entre los nuevos conceptos a tener en cuenta está que la variabilidad genética del virus, muy importante en los virus RNA, se incrementa en este caso por la gran cantidad de virus producido en el enfermo, llegando a tener hasta todas las mutantes posibles que ese genoma puede albergar y potenciado

extraordinariamente por el fenómeno de la recombinación genética que se produce en cada ciclo de replicación y que va a constituir en contraposición a otros virus la principal fuerza evolutiva en VIH.

Toda esta complejidad se traduce en que no existe un mecanismo de protección natural como en otras infecciones, que podamos copiar de la naturaleza, como se ha hecho hasta ahora, sino que en este caso el desarrollo de una vacuna requiere, auténticamente, **inventarla**.

Para ello hay que “volver a pensar”, desarrollando nuevas ideas e hipótesis, teniendo en cuenta:

1.- Las características del VIH, distinto a los demás virus por su característica diploide, única, de poseer dos copias del RNA, su capacidad para integrarse y persistir en la célula, y su replicación mediante recombinación genética.

2.- Que la principal fuerza evolutiva en VIH-1 es la recombinación genética por lo que la variación pandémica que se produce en gripe cada muchos años, en VIH-1 se produce continuamente.

3.- Que la correlación inmunitaria deberá adaptarse a esta nueva dinámica viral, inventando una forma de protección nueva, no existente o al menos no conocida, en la naturaleza.

No obstante hay que considerar que como comentábamos al principio, este virus es claramente diferente por lo que las aproximaciones para conseguir una protección frente al VIH/SIDA tendrán que ser así mismo diferentes. Así hay que considerar que cuando una partícula infecciosa penetra en el organismo, si no es neutralizada con rapidez y alcanza las células dendríticas y de ahí los ganglios linfáticos, penetrando en los linfocitos T, la infección se hace latente y ya va a ser muy difícil o imposible el eliminarla. Por ello una vacuna eficaz frente al SIDA debería ser un vacuna esterilizante, que no permitiera la entrada de este virus al torrente circulatorio, neutralizándolo en su entrada o impidiéndole entrar a través de una inmunidad de mucosas.

Ahora bien, una consideración básica es que todas las vacunas previamente conocidas se basan en el hecho, previamente comentado, de que existe una protección natural, cosa que no se ha observado en el SIDA. Desde la descripción de la primera epidemia recogida en la historia, la Gran Peste de Atenas, descrita por Tucídides en su Historia de la Guerra del Peloponeso, en el siglo IV antes de Cristo, ya se recoge la observación de que las personas que pasaban la enfermedad y no fallecían desarrollaban una resistencia frente a la enfermedad, quedando protegidas. Esto se ha visto en la mayor parte de las enfermedades infecciosas y ha servido de base para el desarrollo de las vacunas, frente a ellas. En el caso del SIDA este mecanismo no funciona. Así, la persona infectada por el VIH desarrolla una tasa alta de anticuerpos pero a pesar de ello no se encuentra protegida. Por otra parte, recientemente se ha demostrado que la persona infectada puede reinfectarse con otro virus diferente a pesar de poseer tasas altas de anticuerpos.

Por todo ello, insistimos, hay que “volver a pensar”, desarrollar nuevas ideas que puedan llevar a aproximaciones diferentes. Considerar que el virus tiene dos fases, una extracelular donde los anticuerpos neutralizantes, si mostraran una alta capacidad neutralizante y si se indujeran en niveles altos, podrían ser eficaces, pero que una vez que el virus penetra en un linfocito y establece una infección latente, los anticuerpos no van a ser útiles, debiendo actuarse mediante el reconocimiento de la célula infectada por los CTL's, capaces de identificar la célula que expresa antígenos virales y destruirla específicamente.

Otra característica que ya hemos analizado, pero que es pertinente insistir en este contexto, es que la mayor fuerza evolutiva es la recombinación, fenómeno que se realiza con una alta frecuencia y que

va a originar virus nuevos, portando material genético y por tanto propiedades biológicas diferentes a las de los virus previamente circulantes. Esta recombinación actuaría como si de una reproducción sexual se tratara al combinar en estos nuevos virus, caracteres procedentes de cada uno de los “progenitores”. Un fenómeno similar actúa en el caso de la aparición de los virus de las pandemias gripales. Pues bien, en el caso del VIH se produce constantemente, en cada ciclo de replicación si bien cuando los virus son del mismo subtipo y de características similares, pasa prácticamente desapercibido, pero que cuando existen infecciones dobles por virus diferentes, aparecen los virus recombinantes que hemos analizado previamente. De ahí que las nuevas aproximaciones deberán adaptarse a esta realidad biológica.

Las posibilidades de uso de distintas moléculas, distintas porciones del virus como inmunógenos se esquematizan en la Figura 13, amablemente cedida por J. Esparza y en la que se muestran las distintas posibilidades, alguna de ellas, como el uso del virus completo, como hemos analizado, bien atenuado como inactivado, han sido desechadas por el peligro potencial que representaría su empleo, al poder reactivarse un virus infeccioso que produciría la infección.

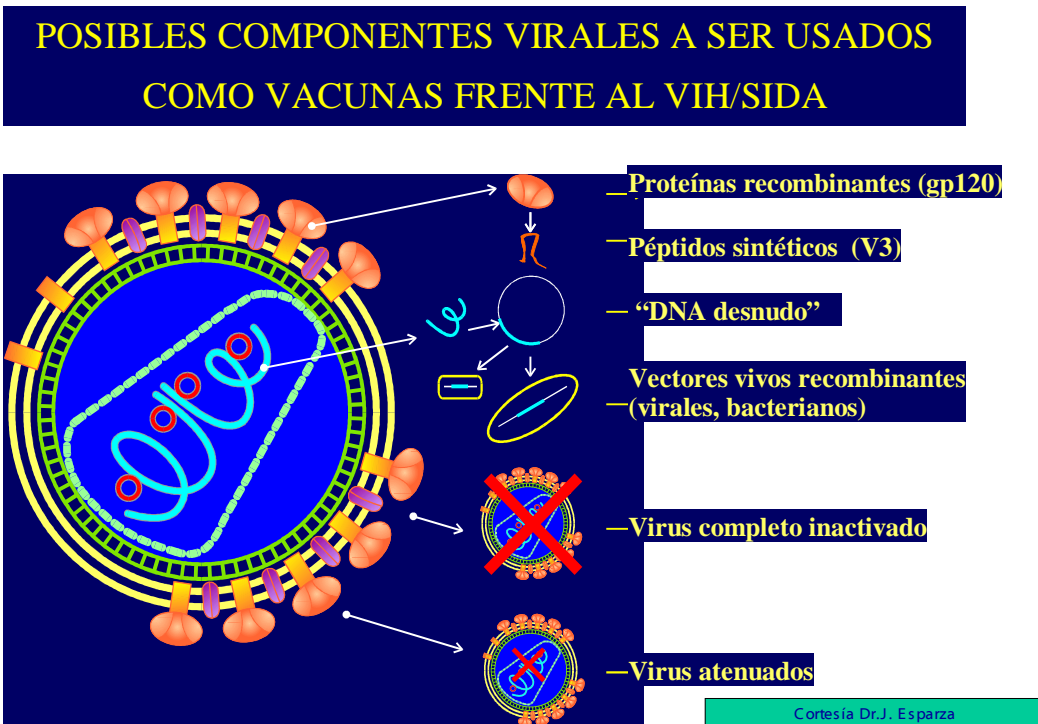


Figura 13. Representación de los diferentes componentes del VIH que podrían ser usados como inmunógenos en el desarrollo de una vacuna frente al VIH/SIDA.

En la Tabla 1 se recogen los candidatos de vacuna actualmente en ensayos clínicos, según acaba de publicar Fauci (25).

Tabla 1
ENSAYOS CLÍNICOS DE DISTINTOS CANDIDATOS VACUNALES ACTUALMENTE EN
MARCHA

Candidato y Fase	Componentes y subtipo	Países	Laboratorios e instituciones*
Canarypox + env Fase 3	gag,pro,env (E) + gp120 (B,E)	Tailandia	NIAID, Sanofi Pasteur, Thai, US Army, VaxGen
Ad5 Fase 2b	gag, pol, nef (B)	Dominicana, Haití, Jamaica, Perú, Africa del Sur, USA	HIV-VTN Merck NIAID
ADN + Ad5 Fase 2	gag, pol, nef (B), env (A, B, C) + gag, pol (B), env (A, B, C)	Kenia, Haití, Jamaica, Africa del Sur, Tanzania, USA, Uganda, Ruanda	HIV-VTN, IAVI, NIAID, US Army
Canarypox + Lipopéptidos Fase 2	gag, pol, nef, env (B) + epítomos CTL (B)	Francia	ANRS, Sanofi Pasteur
ADN + proteína Fase 1	Epítomos T helper de gag, pol, vpr, nef (B)	Perú, USA	HIV-VTN, NIAID, Pharmexa- Epimmune
ADN + péptidos Fase 1	epítomos múltiples de células T, gag (B)	Brasil Tailandia USA	HIV-VTN NIAID, Wyeth
ADN-PLG + env Fase 1	gag, env (B) + gp140 oligomérica	USA	HIV-VTN, NIAID, Novartis
Polipéptido derivado de ántrax, gag proteína de fusión de VIH Fase 1	gag (B)	USA	Avant Immunothe- rapeutics Walter Reed
AND + vaccinia Ankara modificada Fase 1	gag (B)	USA	Aaron, IAVI
Vaccinia Ankara Modificada Fase 1	gag, pol, nef, tat, env (C)	India	Indian, IAVI
Fowlpox + vaccinia Ankara modificada Fase 1	gag, pol, nef, tat, rev, env (B)	Brasil,	HIV-VTN USA, NIAID Therion Biologics

Virus asociado a Adeno Fase 1	gag, pr, rt (C)	Bélgica, Alemania, India, Africa del Sur Zambia	IAVI Targeted Genetics
Replicon viral de la Encefalitis equina Venezolana Fase 1	gag (C)	Bostwana Africa del Sur USA	AlphaVax, HIV-VTN, NIAID

Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH. Bethesda. USA
 Thai: Ministerio de Salud Pública de Tailandia
 US Army: U.S. Army Medical Research and Materiel Command
 HIV-VTN: Red de Ensayos de Vacuna VIH
 Walter Reed: Walter Reed Army Institute of Research
 Aaron: Aaron Diamond AIDS Research Center
 IAVI: International AIDS Vaccine Initiative
 Indian: Indian Council of Medical Research

Quisiera concluir no obstante, haciendo referencia a que hoy disponemos de una vacuna eficaz que está constituida por las medidas preventivas, de gran eficacia si deseamos prevenir la infección y por tanto la enfermedad. Son las prácticas de sexo seguro con el uso del preservativo y no compartir agujas y jeringas en el caso de uso de drogas por vía parenteral.

Por otra parte, hacer un llamamiento para la eliminación de cualquier medida discriminatoria hacia esta enfermedad, considerándola una enfermedad de todos, una enfermedad que puede afectar a cualquiera si no tomamos esas medidas preventivas anteriormente mencionadas, pero que como enfermedad que es, no tenemos que discriminar a nadie por padecerla, por el contrario mostrar nuestra solidaridad para los afectados, tratando de ayudarles para una convivencia y aceptación social plena.

Bibliografía

1. Delgado E, Thomson MM, Nájera R. La Evolución del Virus del SIDA. Mundo Científico, 2002;240:68-75.
2. Hu WS, Temin HM. Genetic consequences of packaging two RNA genomes in one retroviral particle: pseudodiploidy and high rate of genetic recombination. Proc.Natl.Acad.Sci USA,1990;87:1556-1560.
3. Clavel F, Hoggan MD, Willey RL, Strebel K, Martin MA, Repaske R. Genetic recombination of human immunodeficiency virus. J.Virol.,1989;63:1455-1459.
4. Jung A, Maier R, Vartanian JP, Bocharov G, Jung V, Fischer U, Meese E, Wain-Hobson S, Meyerhans A. Multiply infected spleen cells in HIV patients. Nature,2002,418:144-147.
5. Nájera R, Delgado E, Pérez-Alvarez L, Thomson M. Genetic Recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. AIDS 2002. A Year in Review. AIDS 2002;16. (Supp 4):S3-S16.
6. Bailes E, Gao F, Bibollet-Ruche F, Courgnaud V, Peeters M, Marx PA, Hahn BH, and Sharp PM. Hybrid Origin of SIV in Chimpanzees. Science,2003; 300: 1713.

7. Nájera I, Richmann DD, Olivares I, Rojas JM, Peinado MA and Perucho M. Natural occurrence of drug resistance mutations in reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1994;10:1479-1488.
8. Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu ME, Muñoz Fernández MA, Najera R, López Galíndez C and Domingo E. *pol* gen quasispecies of Human Immunodeficiency Virus mutations associated with drug resistance mutations in virus from patients undergoing no drug therapy. *J. Virol*, 1995;69:23-31.
9. Lech WJ, Wang G, Yang YL, Chee Y, Dorman K, McCrae D et al. In vivo sequence diversity of the protease of human immunodeficiency virus type 1: Presence of protease inhibitor-resistant variants in untreated subjects. *J Virol*, 1996;70:2038-2043.
10. Carmona R, Pérez-Alvarez L, Muñoz M, Casado G, Delgado E, Sierra M, Thomson M, Vega Y, Vázquez de Parga E, Contreras G, Medrano L, Nájera R. Natural resistance-associated mutations to Enfuvirtide (T-20) and polymorphisms in the gp41 region of different HIV-1 genetic forms from T-20 naive patients. *J.Clin.Virology*. 2005;32:248-253.
11. Pérez-Alvarez L, Vázquez de Parga E, Carmona R, Muñoz M y Nájera R. Drogas frente al virus del SIDA. *Mundo Científico* 2003;245:50-61.
12. Pérez Alvarez L, Thomson MM, Villahermosa ML, Vázquez de Parga E, Rodríguez A, Cuevas MT, Delgado E, Manjón N, Miralles C, Medrano L, Taboada JA, Nájera R and the Spanish Group for Antiretroviral Resistance Studies in Galicia. HIV-1 subtype G and BG recombinant viruses in Spanish natives: evidence of characteristic mutations in reverse transcriptase and protease. *AIDS* 2001; 15: 1907-15.
13. Pérez-Alvarez L, Carmona R, Muñoz M, Delgado E, Thomson MM, Contreras G, Pedreira JD, Rodríguez-Real R, Vázquez de Parga E, Medrano L, Taboada JA, Nájera R. and the Spanish Group for Antiretroviral Resistance Studies in Galicia. High incidence of non-B and recombinant HIV-1 strains in newly diagnosed patients in Galicia, Spain. Study of genotypic resistance. *Antiviral Therapy* 2003;8:355-360.
14. Pérez-Alvarez, L, Muñoz M, Delgado E, Miralles C, Pinilla M, Thomson M, Contreras G, Taboada J A, Nájera R and the Spanish Group for Antiretroviral Resistance Studies in Galicia. Isolation and biological characterization of HIV-1 BG Intersubtype recombinants and other genetic forms circulating in Galicia. Spain. *J.Med.Virol.*, 2006; 78:1520-1528.
15. Thomson MM, Pérez-Alvarez L and Nájera R. Molecular Epidemiology of HIV-1 Genetic Forms and its significance for Vaccine development and Therapy. *Lancet Infectious Diseases*, 2002;2:461-471.
16. Thomson MM, Delgado E, Herrero I, Villahermosa ML, Vazquez-de Parga E, Cuevas MT, Carmona R, Medrano L, Perez-Alvarez L, Cuevas L, Najera R. Diversity of mosaic structures and common ancestry of human immunodeficiency virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Argentina revealed by analysis of near full-length genome sequences. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 1):107-19.

17. Sierra M, Thomson MM, Ríos M, Casado G, Ojea de Castro R, Delgado E, Echevarría G, Muñoz M, Colomina J, Carmona R, Vega Y, Vázquez de Parga E, Medrano L, Pérez-Alvarez L, Contreras G and Nájera R. The análisis of near full-length genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Chile, Venezuela and Spain reveals their relationship to diverse lineages of recombinant viruses related to CRF12_BF. *Inf Gen and Evol.*,2005;5:209-217.
18. Delgado E, Thomson MM, Villahermosa ML, Sierra M, Ocampo A, Miralles C, Rodriguez-Perez R, Diz-Aren J, Ojea-de Castro R, Losada E, Cuevas MT, Vazquez-de Parga E, Carmona R, Perez-Alvarez L, Medrano L, Cuevas L, Taboada JA, Najera R. Identification of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain, which exhibits a pseudotype-like virion structure. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:536-43.
19. MT, Ruibal I, Villahermosa ML, Díaz H, Delgado E, Vázquez de Parga E, Pérez Alvarez L, Blanco de Armas M, Cuevas L, Noa E, Osmanov S, Najera R and Thomson MM. High HIV-1 Diversity in Cuba. *AIDS*,2002;16:1643-1653.
20. Thomson M, Casado G, Sierra M, Nájera R. Identification of a novel HIV-1 Complex Circulating Recombinant Form (CRF18_cpx) of Central African origin in Cuba. *AIDS*, 2005, 19:1155-1163.
21. Casado G, Thomson MM, Sierra M, Nájera R. Identification of a novel HIV-1 circulating ADG intersubtype recombinant form (CRF19_cpx) in Cuba. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40,5:532-537.
22. Pérez L, Thomson MM, Aragonés C, González Z, Pérez J, Casado G, Sierra M, Delgado E, Nájera R. HIV-1 Molecular Epidemiology in Cuba: Genetic diversity, frequent mosaicism, and recent emergence of phylogenetically-related BG intersubtype recombinant forms. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2006;22,8:724-733.
23. Sierra M, Thomson MM, Posada D, Pérez L, Aragonés C, González Z, Pérez J, Casado G, Nájera R. Identification of three phylogenetically-related HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant forms in Cuba. *JAIDS.* 2007;5...
24. Klausner RD, Fauci AS, Corey L, Nabel GJ, Gayle L, Berkley S, Haynes BF et al. The Need for a Global HIV Vaccine Enterprise. *Science*,2003;300:2036-39.
25. Johnston MI. and Fauci, AS. An HIV Vaccine – Evolving Concepts. Review article. *N Engl J Med.*,2007;356:2073-2081.

Agradecimientos

A mis colaboradores en el Area de Patogenia Viral. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III: Elena Delgado, María Sierra, Miguel Thomson y Lucía Pérez Alvarez por su ayuda, especialmente en la preparación de las figuras. Al Dr. J. Esparza, antiguo Jefe del Programa Iniciativa de Vacuna frente al SIDA de la OMS en Ginebra y actualmente Senior Advisor sobre Vacunas de VIH, en VIH y Tuberculosis del Programa Global de Salud de la Fundación Bill and Melinda Gates, por su amabilidad al permitirme reproducir la Figura 13 diseñada por él, así como el esquema de la página 15.

AVANCES Y EXPECTATIVAS DEL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL SIDA ANTE UN NUEVO FRACASO

Según Science, el martes 18 de Septiembre pasado, la investigación sobre vacuna del VIH/SIDA sufrió uno de sus retrocesos más devastadores. Ese día un análisis provisional de seguridad, considerada por muchos como la mejor apuesta para el éxito, había fallado en un gran ensayo clínico humano. (News. This Week. AIDS Research. Science, 5 Octubre, 2007). Vamos a reproducir, de forma resumida, algunos de los comunicados emitidos, especialmente el del Comité Asesor de Vacuna VIH de la OMS-ONUSIDA.

Los medios de comunicación de todo el mundo se hacían eco, el día 21 del mismo mes, de un comunicado emitido por la compañía farmacéutica Merck & Co. y el HIV Vaccine Trials Network (HVTN), financiado por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases, parte de los National Institutes of Health. En él se refería que el ensayo clínico de la compañía Merck con un candidato de vacuna anti-VIH se suspendía, por falta de eficacia, siguiendo las indicaciones del grupo, independiente del ensayo, sobre Data and Safety Monitoring Board (DSMB), tras una revisión interina de los datos, la semana anterior. Este Consejo llegó a la conclusión de que los datos obtenidos mostraban que la vacuna no era capaz de prevenir la infección por VIH ni de reducir la replicación del virus en los pacientes vacunados infectados. Recomendaron también suspender otro ensayo que se estaba llevando a cabo en Phambili, Africa del Sur.

Según el comunicado enviado por la OMS a los miembros del Comité Científico Asesor de Vacunas de la citada organización, la vacuna de Merck, MRK-Ad5 era uno de los candidatos más prometedores de las usadas en los 34 ensayos actualmente en marcha en el mundo. Se basa en un vector de Adenovirus 5 atenuado en el que se han incorporado en su genoma 3 genes del VIH (“gag”, “pol” y “nef”) con objeto de inducir inmunidad celular, la cual se piensa podría controlar la infección en los primeros estadios de haberse producido.

El ensayo, HVTN 502, Merck V520 Protocolo =23 se diseñó como un ensayo multicéntrico internacional, randomizado, doble ciego, con control de placebo en Fase II, “prueba del concepto” para enrolar 3.000 voluntarios negativos a VIH de distintas localidades geográficas en América, Australia y Africa.

Las personas vacunadas recibirían 3 inyecciones de la vacuna o tres dosis de un placebo (sustancia inactiva). Esta nueva estrategia de ensayo, denominada Fase II “prueba del concepto” fue elegida para generar rápidamente suficiente información sobre la eficacia potencial de esta vacuna. Incluía, como elemento de seguridad un análisis interino cuando se hubiesen reclutado la mitad de los voluntarios, esto es 1.500. Este protocolo fue revisado por el Comité Científico Asesor de Vacunas de la OMS-UNAIDS, que lo consideró científicamente aceptable.

Los resultados del análisis de la semana pasada, pueden resumirse de la siguiente manera, entre 741 voluntarios que recibieron al menos una dosis de vacuna, se detectaron 24 casos de infección por VIH, en comparación a 21 infecciones entre 762 participantes a los que les fue administrado placebo. En cuanto al otro punto a valorar en este ensayo, esto es la capacidad de la vacuna para controlar o reducir la replicación del virus en los infectados que habían sido previamente vacunados, no se encontraron diferencias entre los vacunados y el grupo placebo.

Como conocemos, se han concluido, en el pasado 2 ensayos clínicos en Fase III, de eficacia con vacunas producidas por VaxGen en USA y en Tailandia, ninguno de los cuales mostró ninguna eficacia de la vacuna para proteger frente a la infección por VIH. Otro ensayo, de gran amplitud, se está llevando a cabo en Tailandia, incluyendo 16.000 voluntarios, ha sido revisado recientemente y se ha recomendado que continúe hasta su finalización en el año 2.009.

La posición de la OMS ante todos estos retos y parcelas de las que no disponemos de suficiente conocimiento, es con respecto al desarrollo de vacunas frente al VIH, ha sido promover desarrollos paralelos y ensayos clínicos de diferentes estrategias vacunales procurando desarrollar los distintos brazos de la respuesta inmune, siempre que se basen en una sólida base científica y se adapten a los criterios más estrictos de la ética.

La OMS termina agradeciendo a todos los grupos y equipos de trabajo que están implicados en el desarrollo de una vacuna frente al VIH/SIDA, su esfuerzo y los estimula a seguir trabajando aún a pesar de los fracasos que se vienen produciendo. Hay que considerar que la empresa no es fácil y no será rápido su desarrollo, debiendo estar preparados para ser capaces de aceptar “fallos múltiples” y “resultados negativos”, que deben considerarse como parte de la batalla a largo plazo frente a esta enfermedad devastadora.

WHO Initiative for Vaccine Research. Ginebra. 28 de Septiembre, 2007

Iniciativa para la Investigación en Vacuna
Departamento de Inmunización, Vacunas y Biológicos (IVB)
Nota del IVB/NOTA DEL 8 DE NOVIEMBRE DE 2007

Recientemente, el 7 de Noviembre pasado en la Reunión de la Red de Ensayos Clínicos de Vacuna del VIH (HVTN) en Seattle, el NIH, HTVN y Merck difundieron resultados actualizados basados en el análisis de los datos del ensayo a gran escala, STEP con un candidato de vacuna de Merck (MRK-Ad5). La información base de este ensayo se presentó en el comunicado emitido por IVR el 24 de Septiembre de 2007, que informaba de la discontinuación de este ensayo por un Consejo independiente de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMB), a raíz de un análisis interino que sugiere la falta de eficacia potencial de esta vacuna candidato (http://www.who.int/vaccine_research/en/) Desde la discontinuación del ensayo, las vacunaciones han sido suspendidas y todos los voluntarios han recibido consejo de forma extensa. En paralelo, se ha llevado a cabo, por los organizadores del ensayo, una investigación en profundidad para el análisis de los datos procedentes de la población total del ensayo, la cual se presenta ahora a la comunidad global interesada en la vacuna VIH.

Los últimos análisis de los resultados indican que aunque la vacuna candidato de Merck era totalmente potente para inducir respuestas inmunes relevantes, sin embargo no fue efectiva ni para prevenir la infección con el VIH ni para disminuir los niveles de carga viral en los voluntarios que se infectaron, a pesar de la vacunación. Además, el análisis revela algunas tendencias inesperadas, sugiriendo que algunos de los voluntarios que recibieron la vacuna candidato pudieran haber presentado una susceptibilidad aumentada a la infección por VIH, en particular aquellos voluntarios que presentaron los niveles más altos de inmunidad pre-existente al vector (Adenovirus serotipo 5) usado en esta preparación de vacuna.

El análisis ha mostrado que de los 82 casos totales de infecciones VIH detectadas durante el ensayo, 49 casos estaban entre los 914 voluntarios varones que recibieron la vacuna candidato, en comparación con los 33 casos en 922 voluntarios varones en el grupo placebo. Al mismo tiempo, sólo se detectó una infección entre las 1.100 mujeres voluntarias participantes en el ensayo. La explicación para estas observaciones puede ser debida a diversos factores en relación con el candidato vacunal en sí, como al huésped o a factores virales, que necesitarán de una investigación detallada más profunda así como estudios de investigación diseñados de forma específica. Además, han existido muchas otras diferencias entre los distintos grupos en este ensayo y la verdadera relación con la vacunación y con otros factores está pendiente de ser clarificada. Una información más detallada sobre este ensayo se puede encontrar en www.hvtn.org y en http://avac.org/pr_step.html.

A pesar de estos resultados frustrantes e inesperados, el Comité Asesor de Vacunas de la OMS-ONUSIDA (VAC) cree firmemente que de ninguna manera estos resultados deben servir como obstáculo para proseguir los esfuerzos de investigación hacia el desarrollo de una vacuna futura frenteal VIH. Al mismo tiempo, se pueden deducir varias enseñanzas importantes.

Primero, aunque los resultados de este ensayo no han satisfecho nuestras expectativas, han producido datos científicos muy importantes que serán de importancia fundamental para continuar el desarrollo de vacunas VIH seguras, efectivas y accesibles.

Segundo, estos resultados apoyan una vez más, la importancia de un seguimiento de seguridad de los nuevos candidatos a vacuna, mediante la aplicación de diseños novedosos de los ensayos que incorporen puntos de control de seguridad adicionales, que han sido usados en el presente ensayo STEP. Para el futuro, será importante que todos los datos de seguridad relevantes, generados en los distintos ensayos de candidatos de vacuna se pongan a disposición pública para todos los interesados en el desarrollo de vacunas y autoridades nacionales reguladoras.

Finalmente, los miembros del VAC desean expresar la excelente asociación y efectiva colaboración entre las instituciones académicas, la industria farmacéutica, la DSMB internacional, los voluntarios y las comunidades tanto de los países desarrollados como en vías de desarrollo, que han hecho posible llevar a cabo este ensayo con los niveles científicos y éticos más altos, poniendo un especial énfasis sobre la seguridad de los voluntarios participantes en el estudio.