

TABLA 1. Retos científicos en el desarrollo de vacunas contra el sida	
El VIH es un retrovirus	<ul style="list-style-type: none"> El VIH integra su material genético en el cromosoma de las células humanas que infecta. El VIH establece una infección persistente y para toda la vida en los primeros 7-10 días tras la exposición. Esto deja sólo un pequeño margen para que las respuestas inmunitarias mediadas por la vacuna puedan actuar.
El VIH no induce una inmunidad protectora	<ul style="list-style-type: none"> No existen casos documentados de recuperación de la infección por VIH. Se desconocen las correlaciones de protección en la infección por este virus. Sin correlaciones de protección, el campo carece de marcadores validados para determinar si una candidata es más eficaz que otra.
El VIH muestra gran hipervariabilidad	<ul style="list-style-type: none"> La transcriptasa inversa del VIH tiene propensión a cometer errores, lo que, combinado con el elevado ritmo de replicación viral, conduce a una elevada tasa de mutación. El VIH tiene una alta capacidad de recombinación. La hipervariabilidad del VIH permite un "escape inmunitario". La hipervariabilidad convierte al VIH en un blanco en movimiento: para cuando se haya diseñado y probado una candidata a vacuna, el virus podría haber mutado de forma significativa.
El VIH dispone de mecanismos para evadir al sistema inmunitario	<ul style="list-style-type: none"> La proteína de la superficie viral externa y objetivo de los anticuerpos neutralizantes, la gp120, está especialmente bien adaptada para eludir al sistema inmunitario: <ul style="list-style-type: none"> Cuenta con una densa matriz de carbohidratos que la protegen frente a los anticuerpos neutralizantes. Por lo general, sus puntos de anclaje con el principal receptor de la célula huésped (CD4) están ocultos a los anticuerpos neutralizantes. Cuenta con señuelos para evitar que el sistema inmunitario genere anticuerpos ampliamente neutralizantes. El VIH ataca a las propias células inmunitarias necesarias para mantener a raya las infecciones.
El VIH infecta a humanos	<ul style="list-style-type: none"> No se disponen de modelos animales ideales de la infección por VIH y el sida. El mejor modelo animal subrogado es el modelo con macacos <i>rhesus</i> y el VIS, pero ni el VIS es igual al VIH, ni los macacos reaccionan como los humanos.
El VIH es una infección de transmisión sexual	<ul style="list-style-type: none"> El VIH cuenta con numerosas rutas [tracto genital, rectal, oral, vía intravenosa] y formas de infección (virus libres o asociados a células), por lo que tal vez se necesite una inmunidad mucosal robusta. Pueden infectarse desde los adolescentes sexualmente activos hasta las personas de edad avanzada, por lo que una vacuna eficaz tendrá que inducir una inmunidad protectora duradera y a largo plazo.

¿Por qué es crucial el apoyo al desarrollo de una vacuna contra el sida?

Para acelerar el descubrimiento, desarrollo y distribución de una vacuna, se necesita realizar una serie de acciones hoy. Se requieren más fondos para I+D, destinando el grueso de los recursos adicionales a proyectos de investigación esenciales a realizar por grandes corporaciones de científicos y empresas de élite mundial. Se deben implementar nuevos y mejores incentivos para que la industria aumente su inversión y, de este modo, aprovechar la experiencia de estos grupos, entre los cuales se cuentan grandes empresas biofarmacéuticas, firmas biotecnológicas más pequeñas y proveedores de vacunas de países en desarrollo como la India, Brasil y China.

La estabilidad, flexibilidad y distribución adecuada de la financiación de

este campo son tan importantes como su cantidad. Se debe garantizar que los fondos recibidos cubran las necesidades de I+D en cuanto a tamaño, duración y flexibilidad, a través de un análisis de las necesidades y la mejora de los esfuerzos de promoción. Para alcanzar las metas y objetivos intermedios, será necesario disponer de una financiación a largo plazo y flexible, basada en la renovación de los compromisos de los donantes ya existentes y las contribuciones de nuevas fuentes. La naturaleza de esta financiación debería ser a medio plazo (5-10 años), para ofrecer la estabilidad y flexibilidad necesarias en el proceso de descubrimiento y desarrollo.

A pesar de las incertidumbres que rodean los costes y características exactas

de una vacuna del sida; está claro que su disponibilidad constituiría una enorme ayuda en el esfuerzo por controlar esta pandemia. A pesar de que los programas de tratamiento y prevención están ampliándose con rapidez en muchos países, es poco probable que sean capaces de invertir el creciente número de nuevas infecciones y que pongan fin a la epidemia por sí mismos. Por este motivo, una vacuna es una herramienta crucial. Los resultados de esta investigación pueden ayudarnos a entender el enorme impacto potencial que puede tener una vacuna y así mantener vivo el interés y apoyo en la investigación en este campo en los próximos años, al tiempo que trabajamos para conseguir una solución a largo plazo a la crisis mundial del sida.

Puedes encontrar más información sobre vacunas contra el sida en español en: www.gtt-vih.org/actualizate/documentos_sobre_vacunas_y_microbicidas

El panorama de la vacuna contra el sida

La historia del desarrollo de una vacuna contra el sida puede dividirse en dos olas, con un cierto solapamiento entre ellas, y justo ahora se iniciaría una tercera. Durante la primera ola, los científicos siguieron un camino similar al que condujo a la exitosa vacuna contra la hepatitis B: identificaron la parte del virus [denominada antígeno] que induce la producción de anticuerpos neutralizantes, la purificaron y la formularon para crear una sustancia denominada inmunógeno, capaz de inducir la producción de anticuerpos similares en el organismo.

Después de los hallazgos que sugerían que este enfoque no funcionaría, una segunda ola de desarrollo de vacunas contra el sida, iniciada en 1995, supuso el cambio de los anticuerpos por el otro brazo del sistema inmunitario: la inmunidad mediada por células. El brazo de anticuerpos

de la respuesta inmunitaria destruye los patógenos antes de que se instalen en el organismo. La respuesta celular envía células-T para destruir las células del organismo que hayan sido infectadas por un patógeno invasor. Algunos investigadores esperaban que las candidatas a vacuna diseñadas para activar el brazo celular del sistema inmunitario evitarían la infección por VIH. Otros pensaban que un objetivo más realista sería la reducción de la cantidad de virus [es decir, carga viral] circulando en el organismo de las personas infectadas a pesar de la vacunación (figura 2). Esta reducción retrasaría la aparición de la enfermedad y disminuiría la capacidad de infección.

Casi la totalidad de las 30 candidatas a vacuna contra el sida actualmente en la línea de producción se centran en las respuestas inmunitarias mediadas por células; entre los investigadores existe el consenso de que el campo se ha concentrado demasiado en una dirección.

Puede considerarse que, en septiembre de 2007, el anuncio del fracaso de un ensayo de fase IIb que probaba la candidata de Merck (considerada por muchos como la más prometedora de

las basadas en la respuesta celular) marca el inicio de una tercera ola. El campo se está centrando más en encontrar respuestas a cuestiones clave que impiden el desarrollo de vacunas contra el sida. Se está poniendo un nuevo énfasis en la investigación básica para entender mejor los principios fundamentales subyacentes del VIH y su interacción con el sistema inmunitario humano. En la investigación traslacional (aquella que traduce los descubrimientos de la ciencia básica en aplicaciones clínicas), la tercera ola ha sido vista como un mayor énfasis en la resolución del problema de los anticuerpos neutralizantes del VIH (figura3). Sin embargo, es probable que una vacuna que induzca la generación sólo de anticuerpos no baste. Los estudios con otros retrovirus frente a los que es posible realizar tanto la prevención como el control indican que son necesarias tanto las respuestas de anticuerpos como las celulares. Así, todavía es necesario mejorar el enfoque inmunitario mediado por células. Para tener éxito en esto, será preciso contar con nuevas estrategias, un mayor grado de innovación y un compromiso a largo plazo.

Figura 2. Inmunidad mediada por células en la infección por VIH

CÓMO OFRECERÍA BENEFICIOS UNA VACUNA EFICAZ BASADA EN LA INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS

Potencialmente, este tipo de vacuna podría afectar al curso natural de la infección por VIH y resultar beneficiosa. La línea roja representa el número de copias de ARN del VIH (o carga viral) a lo largo del tiempo en la infección natural. La línea verde señala un escenario teórico de carga viral después de una vacunación con una candidata a vacuna contra el sida que induzca unas respuestas inmunitarias celulares eficaces. Tras la vacunación, una respuesta inmunitaria celular rápida podría reducir la carga viral pico y mantener un nivel de VIH mucho menor a lo largo del tiempo. Esto podría conducir a una menor transmisión del virus y retrasar la aparición del sida.

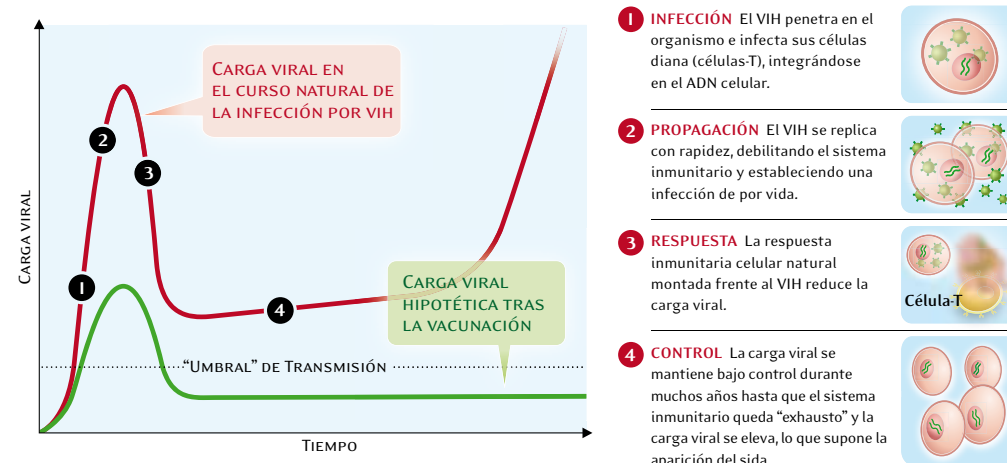
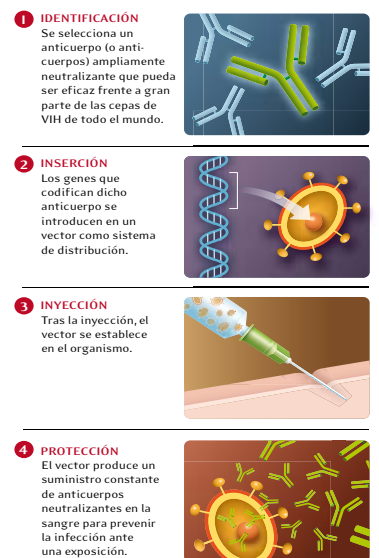


Figura 3. Un enfoque novedoso a los anticuerpos

BUSCANDO PISTAS A TRAVÉS DE LA TRANSFERENCIA GENÉTICA

Un reciente concepto innovador (que se está probando hoy en día en la fase preclínica) apunta al uso de transferencia genética mediante vectores para mantener grandes cantidades de anticuerpos ampliamente neutralizantes durante largos períodos de tiempo.



Fuente: Dr. Philip R. Johnson Research Laboratory, The Children's Hospital of Philadelphia.

Vacunas del sida

Renovar el compromiso mundial

¿Por qué una vacuna contra el sida?

La epidemia de sida constituye una de las grandes crisis de salud mundial de nuestro tiempo. En los 25 años desde la identificación del VIH como la causa del sida, se calcula que la enfermedad ha causado 23 millones de muertes y, en la actualidad, hay 33 millones de personas con VIH y casi 7.500 más se infectan por este virus cada día.

La respuesta mundial al VIH y sida debe ser integral, abarcando educación, prevención, tratamiento, atención y apoyo, y debe incluir estrategias que permitan aumentar el acceso de todas las personas necesitadas a un tratamiento para prolongar su vida. Con la misma urgencia, deben realizarse más inversiones para desarrollar mejores tecnologías en el futuro: fármacos y diagnósticos para el tratamiento, microbicidas y otros métodos preventivos, en particular, vacunas capaces de controlar o, mejor incluso, prevenir la infección por VIH. Las vacunas son la medida de salud pública más eficaz para controlar una epidemia infecciosa. Millones de personas en todo el mundo les deben la vida.

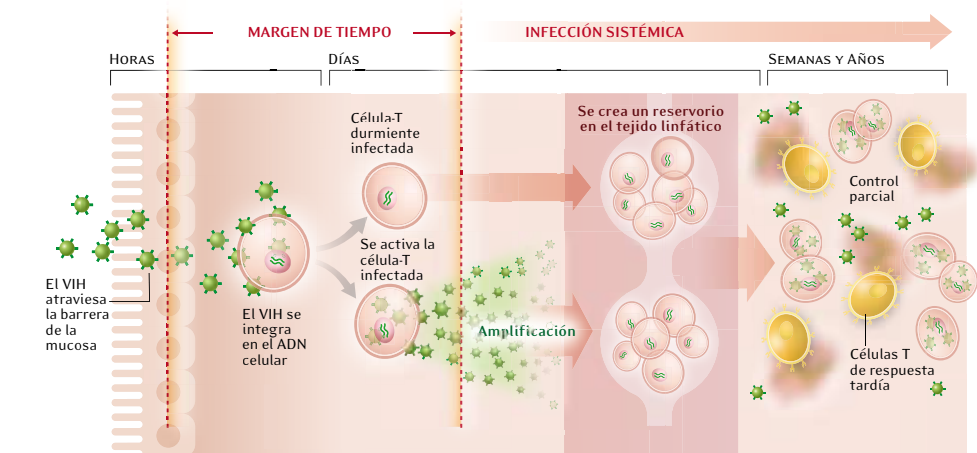
Sin embargo, el VIH es el patógeno más temible contra el que jamás se haya enfrentado la ciencia de las vacunas. En 25 años, hemos llegado a saber más de la biología básica del VIH que de cualquier otro patógeno. A pesar de ello, la vacuna contra el sida sigue resistiéndose. Esto se debe, principalmente, a los retos científicos que el virus plantea para el desarrollo de una vacuna (tabla 1), incluyendo el breve margen de tiempo de que dispone una vacuna para actuar (figura 1) antes de que se establezca una infección de por vida y la enorme variabilidad del VIH que circula en todo el mundo.

Pese a todos estos retos, la investigación científica sugiere que la vacuna contra el sida es posible. Los estudios muestran que los anticuerpos ampliamente neu-

Figura 1. Cómo consigue el VIH establecer en unos días una infección que durará toda la vida

MARGEN DE TIEMPO PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR VIH

En el caso del VIH, apenas necesita unos días para producir una infección sistémica de por vida. El material genético del virus se integra en el ADN de la célula-T, es amplificado y, acto seguido, crea un reservorio en el tejido linfático. La respuesta inmunitaria adaptativa natural frente al VIH se produce después de la infección sistémica. Dicha respuesta mantendrá la carga viral a raya durante algunos años, hasta que, finalmente, se vea sobrepasada por el virus.



tralizantes de personas con VIH pueden ofrecer una protección completa frente al virus de la inmunodeficiencia a los primates no humanos. Además, estos primates vacunados con una versión debilitada o viva-atenuada del virus de la inmunodeficiencia simica (VIS) quedan protegidos de la enfermedad cuando se exponen a cepas del VIS coincidentes con las de la vacuna. En el caso de los seres humanos, el sistema inmunitario mantiene bajo control al VIH de forma natural durante una década o más antes de que aparezcan síntomas de la enfermedad, y algunas personas (conocidas como controladoras de élite) pueden hacerlo durante décadas. Esto sugiere que el VIH es vulnerable a las reacciones del sistema inmunitario, por lo que, si podemos entender mejor estas respuestas y las vulnerabilidades específicas del virus implicadas, deberíamos ser capaces de diseñar una vacuna que ofrezca al sistema inmunitario una ventaja necesaria y definitiva.

EDICIÓN ESPECIAL

Día Mundial de la Vacuna contra el Sida

18 de mayo de 2009

Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI)

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. 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. www.iavi.org

Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTT-VIH)

gTT es una entidad sin ánimo de lucro que trabaja para proporcionar información relevante sobre la infección por VIH/sida en español. www.gtt-vih.org

Copyright © Barcelona, mayo 2009

El próximo día 18 de mayo se celebra, una vez más, el Día Mundial de la Vacuna contra el SIDA. Se trata de una fecha no elegida al azar, ya que fue un 18 de mayo de 1997 cuando el entonces presidente de EE UU Bill Clinton estableció la necesidad de obtener una vacuna contra el SIDA en el plazo máximo de 10 años. Ahora ya han pasado 12 desde ese compromiso político, y el mundo necesita, más que nunca, un esfuerzo de colaboración internacional para alcanzar el objetivo que todos compartimos: un mundo sin SIDA.