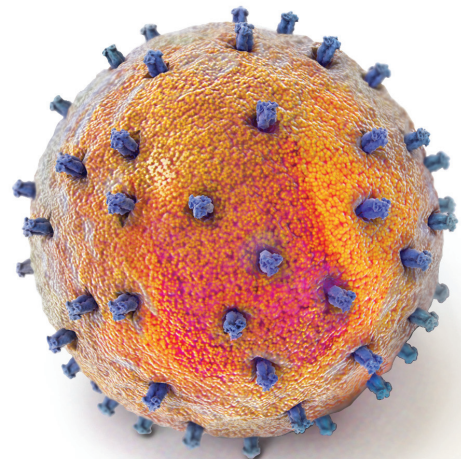


vax

Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida



[LO MÁS DESTACADO]

Mon Dieu! 30 años de ciencia sobre el VIH

Destacados investigadores alaban los numerosos éxitos cosechados en este campo, pero nos recuerdan que la lucha contra el sida está lejos de terminarse *Por Regina McEnerly*

En su cuarta década, la pandemia de VIH ya se cuenta entre las más devastadoras registradas en la historia. Y la respuesta científica, en cierto modo, ha sido también histórica. Hoy en día, se sabe mucho más sobre el escurridizo virus que provoca el sida que sobre cualquier otro patógeno viral. Más aún, los descubrimientos han llevado directamente al desarrollo de un robusto arsenal de fármacos antirretrovirales que han transformado tanto el tratamiento como la prevención del VIH. Así, los 500 científicos reunidos en el Instituto Pasteur de París con motivo del encuentro ‘30 Años de Ciencia sobre el VIH’ entre el 21 y 23 de mayo (en conmemoración del 30 aniversario del descubrimiento del VIH en dicha ilustre institución) tenían motivos para sentir al menos un cierto orgullo.

Sin embargo, el debate se centró mucho más en cómo serían los siguientes treinta años. Tras 30 años de investigación sobre el VIH, se tiene una comprensión detallada y profunda acerca del modo en que el virus “secuestra” el sistema inmunitario y se cobra su peaje mortal, y se ha comprendido la manera de controlar el virus una vez establecida la infección. Lo que todavía no se ha resuelto es cómo detenerlo antes de que se establezca en el organismo, o el modo de

eliminarlo por completo una vez que el virus se ha asentado.

Parte del problema radica en que los científicos siguen sin saber cómo elaborar una candidata a vacuna que induzca la generación de anticuerpos ampliamente neutralizantes, algo que para muchos sería lo que habría que conseguir para evitar la infección por cualquiera de las numerosas variantes genéticas del VIH. A pesar de que cada vez hay más pruebas de que el VIH podría curarse, apenas se está empezando a comprender los reservorios virales, el conjunto de células que albergan el VIH de forma silenciosa en su genoma, y que hacen que la infección se mantenga de por vida.

Anthony Fauci, director desde hace muchos años del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID, en sus siglas en inglés), alabó tanto la intensiva investigación que ha permitido obtener unas potentes terapias antirretrovirales como la respuesta en términos de salud pública mundial que estos fármacos han hecho posible, como el Plan de Emergencia del Presidente para Paliar el Sida y el Fondo Mundial para la Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria. Con todo, advierte: “Mientras celebramos unos logros extraordinarios, es importante mantener

nuestra vista en el objetivo. Aún queda mucho por hacer”.

Células en alerta máxima

Esto es indiscutiblemente cierto. Un fenómeno que sigue desconcertando a los científicos del VIH es el estado crónico de activación inmunitaria que se produce durante la infección por el virus y lleva a la progresión de la enfermedad (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de enero de 2009 sobre ‘Entender el enigma de la activación inmunitaria en el VIH/sida’). Aparte de infectar y destruir las células-T del sistema inmunitario (estableciendo un ciclo destructivo que desemboca en la aparición

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- Nuevo análisis de un antiguo ensayo de vacunas

CUESTIONES BÁSICAS

- Entender cómo puede diseñarse una vacuna para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes

del sida), el VIH parece inducir también una disfunción inmunitaria por otras vías. Algunos científicos creen que el virus también sobreestimula el sistema inmunitario, manteniéndolo en un estado de alerta máxima constante y agotador que le hace perder su capacidad de generar respuestas capaces de controlar la rápida replicación del virus.

A los científicos les gustaría descubrir nuevos fármacos o quizá vacunas terapéuticas que reduzcan o eliminen los efectos de la activación inmunitaria. Sin embargo, hasta la fecha, estos esfuerzos se han visto obstaculizados por una comprensión incompleta de los mecanismos que rigen dicha activación.

Daniel Douek, responsable de la sección de inmunología humana en el Centro para la Investigación en Vacunas (VRC) de NIAID, ha estado en la primera línea de investigación sobre la activación inmunitaria y el sida. En la conferencia, ofreció una visión retrospectiva acerca de cómo su laboratorio había investigado los productos biológicos relacionados con la translocación microbiana (el paso de toxinas y otros productos microbianos por la barrera gastrointestinal hacia la circulación sistémica). Este fenómeno, según él, es un factor clave de la activación inmunitaria y la progresión de la enfermedad en personas infectadas por VIH. Con un equipo de colegas, ha identificado varios marcadores biológicos que parecen alimentar el proceso.

Pero, hasta la fecha, sus intentos por reducir los efectos de la activación en macacos *rhesus* han resultado decepcionantes, afirmó Douek. De forma específica, él y sus colaboradores deseaban comprobar qué sucedería si atenuaban las señales emitidas por un compuesto de una clase de factores inmunitarios secretados, denominado

interferón (IFN) de tipo 1. Aunque hace tiempo que se sabe que estas proteínas suprimen la replicación viral, su producción crónica también está relacionada con la activación inmunitaria y la progresión de la infección por VIH.

Douek y su equipo trataron seis monos con un fármaco diseñado específicamente para interferir con la señalización química producida por el IFN de tipo 1. A continuación, los animales fueron expuestos por vía rectal a una cepa patógena del virus de la inmunodeficiencia simica (VIS), el equivalente en monos al VIH. Su hipótesis era que el fármaco beneficiaría a los animales infectados por VIS. No obstante, de hecho se comprobó que ocurría lo contrario. En dos semanas, los seis animales que recibieron el fármaco presentaban unos niveles de ARN del VIS más elevados que otros macacos semejantes que no habían tomado el medicamento. Pero descubrieron algo peor, los animales tratados progresaron con rapidez a sida y fallecieron en ocho meses, mientras que los monos no tratados siguieron vivos tras 13 meses.

En lugar de tener un efecto protector, la inhibición de las señales de IFN de tipo 1 en la infección aguda supuso una pérdida del control viral a largo plazo y una progresión de la infección más rápida en los animales. La gran cuestión ahora es ¿por qué? El laboratorio de Douek está analizando los datos, pero aún no dispone de una respuesta inmediata. “Es difícil encontrarle el sentido a esto. Está claro que nuestra hipótesis era errónea”, declaró Douek.

Inmunidad en la mucosa

Varias de las charlas realizadas en París también se centraron en la inducción de respuestas inmunitarias en los tejidos de las

mucosas, el tejido blando que recubre las cavidades internas del cuerpo. Las vacunas que estimulan dichas respuestas podrían ser muy eficaces contra el VIH, ya que, durante la transmisión sexual, el virus establece una avanzada en dichos tejidos durante las primeras etapas de la infección.

Ashley Haase, un investigador de la Universidad de Minnesota (EE UU), emplea un modelo en monos poco habitual (animales vacunados con una vacuna viva atenuada experimental contra el VIS) para estudiar la inmunidad en las mucosas. Su estudio podría tener especial implicación para el desarrollo de vacunas contra la gp41, uno de los componentes de las protuberancias virales (o proteína de la cubierta) que el VIH y el VIS emplean para infiltrarse en las células. Los macacos *rhesus* de Haase fueron inmunizados por vía intravenosa con una vacuna viva atenuada contra el VIS que carece del gen nef. Posteriormente, fueron expuestos por vía vaginal a una dosis elevada del virus.

El propio régimen de vacunación tiene un historial con luces y sombras. En 1992, estudios realizados con macacos *rhesus* sugirieron que la vacunación con una candidata viva atenuada podría protegerles frente al VIS. No obstante, cuatro años más tarde, las esperanzas se vieron frustradas cuando la cepa atenuada del virus empleada en el régimen de vacunación mutó a una forma virulenta y provocó morbilidad en macacos muy jóvenes. Parecía que la candidata viva atenuada era demasiado arriesgada para considerar su uso en ensayos con humanos.

Desde entonces, este tipo de vacunas han desaparecido virtualmente de la lista de estrategias elegidas en la investigación en vacunas contra el VIH.

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt).
Barcelona, España. www.gtt-vih.org

EDICIÓN

Unmesh Kher

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

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 (Suscribe).

VAX es un boletín bimensual de IAVI Report, la 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 y español como 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 cuya misión es garantizar el desarrollo de vacunas seguras, eficaces y accesibles para prevenir el VIH, de modo que sean utilizadas en todo el mundo. Fundada en 1996, IAVI cuenta con colaboradores en 25 países para investigar, diseñar y desarrollar candidatas a vacunas contra el VIH. Además, IAVI también realiza análisis de políticas y actúa como promotor en favor del campo de las vacunas contra el SIDA. Más información en www.iavi.org.

Copyright © 2013

vax



En realidad, Haase no está interesado en desarrollar una vacuna viva atenuada, sino que su principal interés radica en utilizar el modelo con macacos para estudiar la transmisión en la mucosa, el modo más habitual de infección por VIH, tomando muestras de tejido justo después de la exposición al virus. Uno de los objetivos de su reciente estudio era identificar posibles correlaciones de protección (un concepto usado para describir el actualmente desconocido conjunto de factores y fenómenos inmunitarios que podrían evitar que se estableciera la infección por VIH).

Haase señaló que los macacos vacunados quedaron protegidos frente al VIS en el plazo de 20 semanas desde la inoculación y presentaron una inmunidad esterilizante a la semana 50.

Cuando Haase y su equipo de colegas buscaron los anticuerpos en el tejido vaginal de los macacos descubrieron un sorprendente aumento de cinco veces en los niveles de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) frente a ciertas formas de la proteína gp41. Esta zona de la cubierta viral se considera una especie de páramo para los objetivos de las vacunas. Aunque es sabido que hay dos anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb) que actúan sobre la parte de la gp41 situada en la región externa membrana-proximal (MPER) de la cubierta viral, aún no se ha podido inducir la generación de dichos anticuerpos mediante la inmunización.

“Por eso, en el diseño de vacunas, uno de los aspectos que tenemos que reproducir son los anticuerpos frente a este trímero gp41”, indicó Haase. “Pero [el modelo] también nos revela que tenemos que entender las reglas que regulan el modo en que el epitelio de la mucosa [se constituye como] la primera línea de defensa del sistema inmunitario y qué papel activo desempeña a la hora de dar forma a la respuesta humoral para interponer los anticuerpos en el camino de entrada del virus”.

Si bien una vacuna viva atenuada, con mucha probabilidad, no superaría una revisión reguladora para ser probada en humanos, Haase afirmó que lo que estaban aprendiendo del modelo con monos podría aprovecharse posteriormente en el campo de las vacunas. “Es posible descubrir nuevas reglas por las que el sistema inmunitario de las mucosas concentra sus recursos allí donde son necesarios”.

En búsqueda de la cura

Muchas de las ponencias en París se centraron en el recientemente revigorizado campo de la búsqueda de la cura, incluyendo la noticia de marzo sobre una bebé de Mississippi que parece haberse curado gracias a una terapia antirretroviral temprana y potente (véase ‘Lo más destacado’ del VAX de marzo de 2013, ‘¿Cura funcional de una niña en la CROI?’). En las charlas se recopilaron estudios de pacientes que iniciaron pronto su terapia antirretroviral y parecen controlar el VIH tras la interrupción del tratamiento, lo que en ocasiones se conoce como cura funcional (véase el blog de IAVI Report: *Cure research: An update and a roadmap*, de 27 de julio de 2012).

Otro tema candente relacionado con la investigación de la cura fue el uso de fármacos para despertar al VIH de sus reservorios en células-T CD4 latentes. La idea es que, una vez se ha sacado el VIH de sus escondites, el ataque del sistema inmunitario combinado con la terapia podría ser suficiente para aclarar por completo la infección, sobre todo si se puede añadir una vacuna terapéutica (que, por supuesto, aún se tiene que desarrollar) a esta combinación (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de marzo de 2013 sobre ‘Entender la vacunación terapéutica’).

Steven Deeks, profesor de medicina en la Universidad de California en San Francisco, indicó que existen motivos para ser optimistas respecto a la posibilidad de conseguir una cura, al menos en unas determinadas condiciones. Actualmente, en su laboratorio se está haciendo el seguimiento de Timothy Brown (el conocido como Paciente de Berlín), que se ha curado del VIH tras recibir un trasplante de células madre de un donante que presentaba resistencia natural al virus. Deeks citó datos procedentes de un estudio tailandés con adultos infectados por VIH, que reveló que el inicio de la terapia antirretroviral en las primeras semanas de infección puede evitar que el VIH se instale de forma latente en las células de memoria del sistema inmunitario, donde puede permanecer durante décadas. Deeks afirmó que esto podría explicar también el motivo por el que la bebé de EE UU, que fue tratada muy poco después de nacer, parece haber experimentado una cura funcional.

A pesar de todo, dadas las numerosas salvaduras que hay que tener con las estra-

tegias de curación, Deeks declaró que una intervención segura y escalable puede ser imposible y, en cualquier caso, requerirá décadas para su desarrollo. Dijo que la actual terapia antirretroviral no resulta supresora de la carga viral en muchas, incluso posiblemente la mayoría, de las personas. Tampoco se han desarrollado pruebas para medir los reservorios virales en las personas. En cualquier caso, señaló que se ha realizado un progreso considerable en el desvelado de los mecanismos de persistencia del VIH y siente que “existen motivos para ser optimista”.

Una de las estrategias de curación del VIH estudiada en el laboratorio de Deeks consiste en el empleo de fármacos para reducir la activación y proliferación de células-T, así como de su expresión del correceptor CCR5 (una proteína de la superficie de los linfocitos que el VIH utiliza para entrar e infectarlos). Se está probando uno de estos fármacos, sirolimus (rapamicina, usado como inmunosupresor para evitar el rechazo de órganos), en personas con VIH que también se han sometido a un trasplante de riñón.

Deeks reveló que, en un estudio en el que se determinó la persistencia del virus en 91 personas con VIH que habían recibido un trasplante de riñón, se había descubierto que, en algunas de ellas, la exposición a sirolimus se relacionó con una reducción relativa del ADN viral. Esto sugiere que el fármaco ayudó a reducir el reservorio viral, aunque Deeks señaló que las reducciones no fueron espectaculares. Asimismo, apuntó que es preciso aplicar esta estrategia de forma precavida y recordó: “No se trata de un fármaco inocuo”.

De todos modos, también dijo que estaba prevista la realización de un nuevo estudio para ver si estos fármacos (conocidos como moduladores inmunitarios) pueden emplearse para bloquear la proliferación de células-T. “A Bob Gallo le habría encantado esta historia”, destacó Deeks refiriéndose al codescubridor del VIH, cuya investigación ayudó a dirigir el descubrimiento del CCR5.

De hecho, Robert Gallo (que dirigió el equipo de los Institutos Nacionales de Salud [NIH] que descubrió el VIH hace 30 años) se encontraba en el encuentro de París para dar una esperada charla durante la cena. Parte de la agitación provenía de la presencia en la conferencia del antiguo científico del Institut Pasteur, cuyo laboratorio

también aisló el VIH, en 1983. Los dos laboratorios se disputaron durante un tiempo quién había descubierto el virus en primer lugar y quién había patentado la primera prueba diagnóstica. En 2008, el equipo francés de Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi obtuvieron el premio Nobel por el

descubrimiento del VIH. Gallo fue excluido del galardón. No obstante, si aún alberga algún resentimiento, no lo dejó traslucir en la cena. El científico disertó de forma breve sobre sus primeros recuerdos relacionados con la crisis del sida, cuando se vio implicado en estudios para dilucidar qué era el en-

tonces misterioso y completamente nuevo síndrome. “Los científicos se vieron involucrados casi por casualidad”, advirtió. “Sé que ese fue mi caso. Cuando alguien te plantea un reto, lo aceptas”.

Parece evidente que, incluso hoy en día, esos retos siguen vigentes. ■

NOTICIAS INTERNACIONALES *Por Regina McEnery*

Nuevo análisis de un antiguo ensayo de vacunas

En la estela de la interrupción prematura de un ensayo de vacunas contra el VIH de fase IIB en EE UU conocido como HVTN 505 (véase el blog de IAVI Report, *Large AIDS vaccine trial shudders to a halt*, 26 de abril de 2013), se anuncia un nuevo análisis de otro estudio de fase IIB realizado en Sudáfrica que fue interrumpido pocos meses después de su inicio en 2007. ¿El motivo? Los estudios de seguimiento de los participantes en dicho ensayo (HVTN 503, o el “ensayo de Phambili”) transcurridos tres años y medio de su finalización, sugieren que podrían existir tasas más elevadas de infección por VIH entre los voluntarios que recibieron la candidata a vacuna que en las personas que recibieron un placebo.

La historia que hay detrás de este desgraciado descubrimiento es algo compleja. En resumen: El ensayo Phambili fue interrumpido cuando los primeros análisis de los datos de otro estudio de fase IIB, llamado STEP, en el que se estaba probando la misma candidata a vacuna, revelaron que era ineficaz (véase el Informe especial de IAVI Report de septiembre-diciembre de 2007, *Stopping a Steam Train*). Dicho análisis también desveló la existencia a una tendencia hacia un mayor número de infecciones por VIH entre determinados subgrupos de voluntarios del STEP que recibieron la candidata a vacuna.

En los tres ensayos se empleó el mismo vector viral (una forma debilitada de un virus respiratorio común conocido como adenovirus de serotipo 5 [Ad5]) para transportar genes que codifican antígenos del VIH y llevarlos a las personas para vacunarlas. Esto, por supuesto, significa que ahora el Instituto

Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID) debe examinar estrechamente el uso de cualquier vector adenovirus en estudios de vacunas contra el VIH, a pesar de que la mayoría son entidades diferentes desde el punto de vista biológico.

El HVTN 503 fue diseñado para valorar la capacidad de una vacuna experimental desarrollada por Merck & Co. para prevenir la infección por VIH en hombres y mujeres heterosexuales en situación de alto riesgo de infección, o de reducir la carga viral en las personas infectadas a pesar de la vacunación. Una vez finalizadas las inmunizaciones, a los 801 participantes ya inscritos en el ensayo se les dijo de inmediato si habían recibido o no la vacuna experimental y se les pidió que se sometieran a una prueba del VIH y recibieran *counselling* cada tres meses a lo largo de las siguientes tres años y medio.

Un análisis de todos los datos reunidos durante este seguimiento revela que, de las 100 personas monitorizadas que adquirieron el VIH, sesenta y tres pertenecían al brazo de vacuna. La mayor parte eran hombres y la disparidad entre los grupos de vacuna y placebo fue más pronunciada transcurridos 30 meses desde la inoculación inicial. A pesar de todo, no se ha podido extraer ninguna conclusión clara relativa a estos hallazgos, principalmente debido a que se desconoce el estado serológico al VIH de 189 participantes (88 en el grupo de vacuna y 101 en el de placebo). NIAID afirma que se intentará llamar a otros antiguos voluntarios para que acudan a las sedes clínicas a fin de someterlos a la prueba. ■

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender cómo puede diseñarse una vacuna para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes

¿Podrían aplicarse los recientes avances en la investigación al desarrollo de vacunas contra el VIH de amplia eficacia?

Por Andreas von Bubnoff

Los anticuerpos se encuentran entre las herramientas más eficaces de que dispone nuestro organismo frente a los patógenos invasores.

En esencia, se trata de proteínas con forma de ‘Y’, que pueden unirse a los virus

y desactivarlos, y se cree que son un componente crucial de la protección ofrecida por la mayoría (si no todas) las vacunas existentes (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de febrero de 2007 sobre ‘Entender los anticuerpos neutralizantes’). En los

últimos años, se han aislado decenas de anticuerpos —en muestras de sangre de personas con VIH— capaces de desactivar, o neutralizar, la mayor parte de las cepas del virus en pruebas de laboratorio (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de marzo de

2010 sobre ‘Entender los avances en la búsqueda de anticuerpos contra el VIH’). Estos anticuerpos se denominan ampliamente neutralizantes (bNAb) y algunos de ellos han sido capaces de desactivar el VIH en concentraciones muy reducidas en estudios de laboratorio, lo que sugiere que son muy potentes.

A lo largo de los últimos años, los investigadores de vacunas contra el VIH han estudiado de forma exhaustiva la estructura, la bioquímica y la genética de los bNAb en un intento de diseñar candidatas a vacunas capaces de inducir una respuesta inmunitaria que contenga unos anticuerpos contra el virus igual de potentes.

Pero es más fácil decirlo que hacerlo. En las personas sin VIH, las células B que producen los anticuerpos apenas heredan un determinado grupo de genes que codifican anticuerpos y, al combinarlos o repartirlos de maneras distintas, el sistema inmunitario genera una variedad de células B que expresan más

de un millón de anticuerpos diferentes en su superficie. Cada uno de estos anticuerpos se une de manera específica a una forma molecular en particular (denominada epítipo), que es extraña para el organismo, como es el caso de los

epítipos presentes en la mayoría de los patógenos. Cuando se produce esta unión, la célula B que expresa ese anticuerpo, prolifera y empieza a secretar millones de copias de ese anticuerpo.

Aunque el cuerpo puede elaborar una variedad de anticuerpos contra la proteína de la cubierta que se halla en la superficie del VIH, la mayoría de ellos no son capaces de neutralizar el virus. Por otro lado, los bNAb solo se encuentran en una minoría de personas seropositivas y pueden tardar años en desarrollarse. Para entender mejor por qué sucede así, se ha estudiado la evolución de los bNAb en personas con el virus y se ha descubierto que las células B tienen que entrar en contacto de forma repetida con el VIH a lo largo de los años para acumular cambios, o mutaciones, en los genes de los anticuerpos, de modo que puedan generar algunos capaces de unirse a epítipos de la cubierta del virus de forma más

eficiente. Finalmente, este proceso, denominado maduración por afinidad, lleva a la existencia de células B capaces de generar bNAb específicos del VIH muy diferentes a sus precursores no mutados (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de enero de 2011 sobre ‘Entender cómo evolucionan los anticuerpos ampliamente neutralizantes’).

Dilema biológico

Esto plantea un problema. Sugiere que será preciso diseñar inmunógenos (el componente activo de la vacuna) que puedan dirigir el proceso de maduración por afinidad necesario. Ese régimen de vacunación tendría que transportar dos tipos de inmunógenos: unos capaces de unirse a los precursores no mutados de los bNAb para poner en marcha el proceso de maduración por afinidad, y otros que, posteriormente, puedan orientar el proceso hacia la obtención de los bNAb deseados.

Se trata de un reto formidable, pero las últimas investigaciones indican que, al menos en principio, el desarrollo de un régimen de vacunación como el mencionado podría ser posible. Por ejemplo, se han creado inmunógenos que pueden unirse a los precursores no mutados de un potente bNAb específico del VIH conocido como VRC01. Estos inmunógenos se han creado modificando la proteína de la cubierta del VIH o creando una molécula artificial que imita ciertas partes de dicha cubierta.

Por otra parte, se ha cartografiado con un detalle sin precedentes el modo en que los bNAb evolucionaron a lo largo de dos años y medio en un paciente con VIH. Se consiguieron aislar no solo los bNAb maduros finales, sino también sus precursores no mutados, así como diversos anticuerpos intermedios generados a lo largo del proceso. Se comprobó que el antecesor primario de la línea de anticuerpos que condujo a los bNAb ya había aparecido a las 14 semanas de infección. Esto significa que una vacuna podría inducir el tipo de respuestas de anticuerpos que, finalmente, conducen a los bNAb con más rapidez de lo que se pensaba con anterioridad.

En el mismo paciente también se aislaron muchos de los virus que desarrollaron mutaciones en reacción a las respuestas de anticuerpos cada vez más maduros. Se comprobó que los virus más antiguos (la versión que de manera probable infectó al

paciente) podían unirse a los precursores no mutados de los bNAb que, en última instancia, se desarrollaron en esa persona. Esto sugiere que este virus puso en marcha el proceso de maduración por afinidad que, en último término, condujo al desarrollo de los bNAb en este paciente.

Aunque el organismo puede elaborar una variedad de anticuerpos contra la proteína de la cubierta que se halla en la superficie del VIH, la mayoría de ellos no son capaces de neutralizar el virus

Por primera vez, se puede aprovechar la serie de variantes virales observadas en este paciente como un plano para desarrollar una serie de inmunógenos que podrían inducir bNAb como el aislado en el paciente. Se prevé elaborar dichos inmunógenos para estudiar, si ese es el caso, primero en animales y, con posterioridad, en humanos. Se espera que la combinación de los inmunógenos adecuados en el orden correcto podría inducir, por último, la maduración de bNAb en personas sin infectar con mucha mayor rapidez que lo que ocurre en pacientes que viven con VIH.

Aunque este análisis únicamente abordó un tipo de bNAb específico de una parte de la cubierta del VIH en un paciente, se prevé llevar a cabo análisis similares de la coevolución de anticuerpos y virus en otros 16 pacientes para entender qué tipo de inmunógenos son necesarios para inducir bNAb dirigidos a otras partes de la proteína de la cubierta del VIH.

En conjunto, estos estudios podrían allanar el camino al diseño de vacunas capaces de inducir potentes respuestas protectoras frente a este virus. ■

