

vax

en español

BOLETÍN SOBRE VACUNAS CONTRA EL SIDA • WWW.IAVIREPORT.ORG

Lo más destacado

¿Realmente dos son mejor que una?

Los investigadores están intentando ver si dos vacunas candidatas distintas pueden inducir juntas mejores respuestas inmunológicas contra el VIH

Todos usamos cosas a diario aunque no prestemos mucha atención a cómo funcionan. Lo primero que viene a la cabeza son los coches, los móviles y los ordenadores. Pero, por lo general, alguien en alguna parte sabe exactamente cómo funcionan. No es ése el caso de muchas de las vacunas que se administran de forma rutinaria a niños y adultos de todo el mundo. Los científicos no saben exactamente cómo funcionan muchas de esas vacunas comercializadas.

Esto también es cierto para las vacunas candidatas del SIDA que se encuentran en diversas etapas de ensayo clínico. Los investigadores tienen todavía que encontrar una candidata que proteja a las personas de la infección por VIH, aunque actualmente se están examinando muchos enfoques distintos. Algunas candidatas en ensayos clínicos emplean proteínas del VIH, vectores virales (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de septiembre de 2004, 'Entender los vectores virales'), o ADN para llevar fragmentos del VIH al sistema inmunológico con la intención de inducir una respuesta inmunológica contra el virus. Cada una de ellas induce una respuesta

inmunológica en alguna medida, pero, para mejorar esas respuestas, los investigadores están ahora probando combinaciones de distintos enfoques (una estrategia conocida como inducción-refuerzo) para ver si la administración de forma secuencial de candidatas diferentes puede aumentar la respuesta inmunológica contra el VIH.

Aunque los investigadores no saben exactamente cómo funciona la estrategia inducción-refuerzo, su lógica es simple. La primera administración (la inducción) genera un conjunto de células inmunológicas que reconocen al VIH y estas células permiten una respuesta inmunológica más rápida y potente a la segunda vacunación (el refuerzo). Y este enfoque inducción-refuerzo parece funcionar. "Básicamente, la mayoría de las estrategias de vacunación son de tipo inducción y refuerzo", afirma Larry Corey, que dirige la Red de Ensayos de Vacunas del VIH (HVTN, en sus siglas en inglés) en Seattle (EE UU). Sin embargo, por lo general se administra la misma vacuna varias veces, como es habitual en la vacunación contra la varicela y el sarampión.

Pero emplear distintas vacunas para la inducción y el refuerzo constituye ahora el régimen elegido para muchas vacunas candidatas del SIDA que se encuentran actualmente en ensayos clínicos. La esperanza es que la combinación conduzca a una mayor capacidad inmunogénica (véase 'Cuestiones Básicas' en este mismo número) y podría resultar también en una respuesta inmunológica más amplia debido a

que cada vacuna componente podría estimular un tipo distinto de células inmunológicas. Hildegund Ertl, del Instituto Wistar, un centro de investigación en Filadelfia (EE UU), cree que una vacuna del SIDA exitosa probablemente consistirá en dos candidatas distintas administradas en un régimen inducción-refuerzo. "Ahora mismo, ésa es mi apuesta", afirma la investigadora.

Ensayo y error

Muchos de los regímenes tipo inducción-refuerzo actualmente en evaluación combinan una vacuna basada en ADN con un vector viral, como el adenovirus o la vacuna de Ankara modificada (MVA), para transportar fragmentos del VIH al sistema inmunológico. Se han probado varias combinaciones distintas y aún hay más planeadas (aproximadamente la mitad de los casi treinta ensayos de vacunas del SIDA en marcha emplean dichas combinaciones). Incluso así, sorprendentemente, se sabe poco sobre cómo funciona el mecanismo de inducción-refuerzo o el motivo por el que algunas combinaciones funcionan mejor que otras. Para encontrar la combinación correcta a menudo será necesario pasar por un proceso de ensayo y error.

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- ¿Realmente dos son mejor que una?

Noticias internacionales

- Investigadores establecen nuevos criterios de inscripción para voluntarios africanos
- AVAC recibe una beca para realizar activismo sobre investigación en prevención del VIH

Cuestiones básicas

- Entender la capacidad inmunogénica

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

Una de las primeras cuestiones que los investigadores se plantearon fue qué candidata emplear en la inducción y cuál en el refuerzo. Esto se determinó principalmente mediante la experimentación, afirma Tomas Hanke, de la Universidad de Oxford (Reino Unido), que realizó alguno de los primeros trabajos con vacunas candidatas basadas en ADN y MVA. "Queríamos probar sus combinaciones, primero sin pensar realmente por qué deberíamos emplear ésta antes que las otras", declaró.

Decidir qué vectores emplear en la inducción y refuerzo aún implica realizar muchas conjeturas. Peggy Johnston, de la división de SIDA del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, en sus siglas en inglés), se refiere a este enfoque como "empirismo meditado". "Probar y ver qué sucede, pero con un razonamiento detrás", afirma.

Perdido en la traducción

Existen datos que muestran que los regímenes tipo inducción-refuerzo funcionan en modelos animales, pero esto no garantiza que lo vayan a hacer también en humanos. Algunos de los primeros regímenes ADN/MVA, por ejemplo, funcionaron bien en ratones y monos, pero no tan bien en humanos. Los ensayos clínicos con algunas de las primeras combinaciones tipo inducción-refuerzo ADN/MVA desarrolladas por Hanke y Andrew McMichael, también de Oxford, mostraron que pocos voluntarios presentaron respuestas inmunológicas sustanciales al VIH.

Actualmente, David Ho, del Centro de Investigación del SIDA Aaron Diamond de Nueva York, está probando en ensayos clínicos un régimen inducción-refuerzo ADN/MVA distinto. En estudios preclínicos con ratones y conejos, la combinación funcionó unas diez veces mejor que cualquiera de las candidatas administradas separadamente y los ensayos de Fase I ya han mostrado que cada componente individual es seguro y tiene capacidad inmunogénica. Ho pronto probará esta combinación ADN/MVA en ensayos de Fase II y se muestra optimista al respecto.

Otros grupos están trabajando en regímenes tipo inducción-refuerzo que combinan distintos vectores virales, en lugar de usar vacunas candidatas basadas en ADN. Dan Barouch, de la Universidad de Harvard, está probando

distintas combinaciones de candidatas basadas en adenovirus en primates no humanos. Ha descubierto que determinadas combinaciones de distintas cepas o serotipos de adenovirus tienen una mayor capacidad inmunogénica que otras. Investigadores del Centro de Investigación de Vacunas (VRC, en sus siglas en inglés), que forma parte del NIAID, ya están probando un régimen tipo inducción-refuerzo con dos candidatas de adenovirus distintas (adenovirus serotipo 5 –Ad5– y Ad35) en un ensayo de Fase I (véase 'Noticias internacionales' del VAX de junio de 2007).

Idealmente, se debería contar con un único producto. El único motivo por el que realizamos esta inducción-refuerzo es que no lo tenemos.

Sarah Schlesinger

Primeros resultados

Aunque la mayoría de los indicios que apoyan el uso de una administración tipo inducción-refuerzo de dos vacunas candidatas distintas proceden de estudios preclínicos, algunos regímenes ya han demostrado ser seguros en humanos y parecen mostrar capacidad inmunogénica en ensayos de Fase I. Giuseppe Pantaleo, del Hospital Universitario de Lausana (Suiza), es uno de los coordinadores de un ensayo de Fase I en Europa que emplea una combinación de una candidata basada en ADN y una candidata con vector de virus de la viruela conocida como NYVAC. Esta combinación indujo una respuesta inmunológica mucho mejor que cuando se empleó la candidata con virus de la viruela de forma aislada. Ya se ha empezado a inscribir a voluntarios para un ensayo de Fase II con estas candidatas.

Otro régimen que parece prometedora emplea ADN como inducción y Ad5 como refuerzo. Según Corey, los resultados de estudios de Fase II con las vacunas candidatas ADN/Ad5 desarrolladas en VRC sugieren que más del 70% de los receptores desarrolló respuestas inmunológicas al VIH. El régi-

men será probado pronto en un ensayo de Fase IIb, de prueba de concepto, denominado PAVE100 (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de septiembre de 2005, 'Entender los ensayos de prueba de concepto'). Este ensayo tendrá lugar en numerosas sedes de ensayo afiliadas a HVTN, el Programa Militar para la Investigación del VIH de EE UU (USMHRP, en sus siglas en inglés) e IAVI.

Estos resultados preliminares del ensayo clínico son alentadores, pero no todo el mundo ha observado que las combinaciones tipo inducción-refuerzo con distintas candidatas funcionen mejor en humanos que el uso de la misma vacuna de forma repetida. "No hemos encontrado nada que muestre que la administración tipo inducción-refuerzo tenga un efecto sinérgico en la gente y, probablemente, hemos probado más cosas que nadie", afirma John Shiver de Merck. La empresa actualmente está llevando a cabo dos ensayos de Fase IIb en América del Norte y del Sur, el Caribe, Australia y Suráfrica, empleando inyecciones repetidas de su vacuna candidata tipo Ad5.

Misterioso mecanismo

Dado que, en muchos casos, la inducción-refuerzo parece inducir respuestas inmunológicas más sólidas, la cuestión sigue siendo cómo. "Creo que nadie sabe exactamente por qué es mejor", afirma Sarah Schlesinger de la Universidad Rockefeller, que colabora con Ho. Parte del misterio podría deberse a la dificultad de determinar directamente el efecto de la inducción, sugiere.

Pantaleo cree que las mejores respuestas inmunológicas se producen debido a que cada candidata hace algo muy diferente, quizás dirigiéndose a distintos tipos de células inmunológicas. Y también existen algunos indicios que sugieren que el empleo de dos candidatas distintas en una estrategia tipo inducción-refuerzo induce unos tipos más variados de respuestas celulares al VIH que el uso de la misma vacuna más de una vez.

Para muchas de estas combinaciones tipo inducción-refuerzo, es difícil saber el mecanismo exacto mediante el cual inducen una mejor respuesta inmunológica, especialmente teniendo en cuenta que los investigadores saben muy poco respecto a por qué los componentes

individuales tienen capacidad inmunogénica. "No sabemos demasiado respecto al mecanismo mediante el cual el ADN tiene capacidad inmunogénica", afirma Gary Nabel, director de VRC.

Manzanas y naranjas

Otro reto al que se enfrentan los investigadores es la dificultad en comprender qué combinaciones de vacunas candidatas funcionan mejor que otras, ya que no es sencillo comparar los resultados de distintos estudios. Los grupos de investigación a menudo emplean vectores virales ligeramente diferentes o fragmentos distintos del VIH (antígenos) dentro del vector viral o la candidata basada en ADN. Esto complica la comparación entre ensayos que parecen utilizar candidatas similares. "Creo que considerar que un ADN es un ADN y una MVA es una MVA es una falsa suposición", afirma Johnston. "Simplemente no es cierto."

Estas ligeras variaciones podrían, en parte, ser responsables de los resultados dispares de los estudios que emplean similares combinaciones tipo inducción-refuerzo de vacunas candidatas. Por este motivo, Nabel y otros investigadores están promocionando el uso de un inserto genético estandarizado que contiene los mismos fragmentos del VIH y que puede ser incluido en distintos ADN o vectores virales. Esto podría ayudar a eliminar una de las variables entre las vacunas candidatas relacionadas entre sí y ayudar a los investigadores a descifrar exactamente qué combinación inducción-refuerzo es la más eficaz. Nabel afirma que HVTN acaba de iniciar una serie de ensayos empleando distintos vectores virales que portan este inserto genético estandarizado.

Otra preocupación es que si se descubre que una combinación inducción-refuerzo de dos vacunas candidatas distintas es superior, su adminis-

tración probablemente será más complicada y costosa que si se tratara de un único componente. Actualmente no existe ninguna vacuna autorizada contra ninguna otra enfermedad que conste de dos componentes distintos. "Idealmente, se debería contar con un único producto", afirma Schlesinger. "El único motivo por el que realizamos esta inducción-refuerzo es que no lo tenemos."

Noticias Internacionales

Investigadores establecen nuevos criterios de inscripción para voluntarios africanos

Recientemente, en el encuentro Vacuna 2007 celebrado en Seattle (EE UU), un grupo de investigadores de IAVI, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC) y el Programa Militar para la Investigación del VIH de EE UU (USMHRP), presentó resultados de un estudio que indica que debería emplearse un nuevo conjunto de criterios médicos para examinar a los potenciales voluntarios de los ensayos de vacunas del SIDA procedentes de poblaciones del este y sur de África. Antes de que una persona sana pueda inscribirse en un ensayo de vacuna preventiva del SIDA, se realizan varias pruebas de laboratorio rutinarias, de modo que los investigadores puedan valorar la salud de los posibles voluntarios (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de marzo de 2005, 'Entender los estudios de investigación clínica'). A continuación, los resultados de estas pruebas son comparados con un conjunto de resultados previamente establecidos, conocidos como rangos de referencia, que definen qué se considera aceptable. En

función de esto, algunos posibles voluntarios son excluidos del ensayo. Sin embargo, muchos de estos rangos de referencia se basan en investigaciones realizadas sólo en poblaciones de Norteamérica y Europa. Un estudio de dos años de duración que contó con aproximadamente 5.500 personas sanas de Uganda, Kenia, Ruanda y Zambia mostró que, en algunas de estas pruebas, lo que se considera un resultado normal puede ser diferente para una persona sana de África. En este estudio, el grupo de investigadores tomó muestras sanguíneas de personas sanas sin VIH y las empleó para evaluar distintos valores sanguíneos y sus funciones renales y hepáticas.

El establecer rangos de referencia relevantes para las poblaciones locales podría ayudar a mejorar el proceso de inscripción en ensayos clínicos, incluidos los de vacunas candidatas del SIDA, ya que un número menor de posibles voluntarios sería excluido de forma innecesaria. Esto podría acelerar y facilitar drásticamente el proceso de inscripción de voluntarios.

En un ensayo de vacuna del SIDA realizado previamente por USMHRP en Uganda, el 58% de los potenciales voluntarios no pudo participar debido a que los resultados de sus pruebas de laboratorio estaban fuera de los rangos de referencia establecidos. Cuando



EDITOR

Dr. Simon Noble

REDACTORA CIENTÍFICA

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO

Dr. Andreas von Bubnoff

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

Todos los artículos han sido escritos por
Kristen Jill Kresge.

El artículo de *Cuestiones Básicas* ha sido adaptado de un artículo de Andreas von Bubnoff (*IAVI Report* 11, 3, 2007)

VAX es un proyecto dirigido por
Kristen Jill Kresge.



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

SUSCRIPCIÓN: Si quieres recibir VAX por correo electrónico, envía una petición incluyendo el idioma preferido a: vax@iavi.org. La versión española de VAX se puede recibir por correo electrónico suscribiéndose en <http://gtt-vih.org/actualizate/suscripciones>

VAX es un boletín mensual del *IAVI Report*, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. En la actualidad está disponible en inglés, francés, alemán, español y portugués. Se puede solicitar cualquier versión en vax@iavi.org.

IAVI es una organización internacional sin ánimo de lucro que trabaja para acelerar la investigación de una vacuna para prevenir la infección por VIH y SIDA. Fundada en 1996 y con actividad en 23 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla vacunas candidatas. IAVI también realiza activismo para que la vacuna constituya una prioridad mundial y trabaja para asegurar que la futura vacuna esté disponible para todo aquel que la necesite. Más información en www.iavi.org

USMHRP realizó un segundo ensayo en la misma sede empleando el rango de referencia recientemente establecido para esa población, el grupo de investigadores sólo excluyó al 23%.

Los rangos de referencia locales también ayudarán a los investigadores a diferenciar las anomalías que se producen de forma natural en las pruebas de laboratorio de cualquier posible efecto secundario provocado por la vacuna candidata o cualquier otra intervención en prueba. Las personas africanas a menudo ofrecen resultados diferentes para muchas pruebas de laboratorio estándar debido a su exposición a un mayor número de parásitos y patógenos, lo que afecta al funcionamiento del sistema inmunológico.

AVAC recibe una beca para realizar activismo sobre investigación en prevención del VIH

Recientemente, la Fundación Bill y Melinda Gates concedió una beca de cinco años, por un montante de 14 millones de dólares, a la Coalición de Activismo en Vacunas del VIH (AVAC, en sus siglas en inglés) para apoyar los esfuerzos internacionales de la organización en el campo del activismo. Esta nueva financiación permitirá aumentar el foco de atención de AVAC más allá de las vacunas del SIDA para incluir el campo más amplio de la investigación en prevención del VIH. En la actualidad, AVAC planea aumentar los esfuerzos de activismo en varias intervenciones que

actualmente se están probando en ensayos clínicos, entre las que se incluyen los microbicidas y la profilaxis preexposición (PPrE), que implica el uso de antirretrovirales para prevenir la infección por VIH.

En la actualidad, hay varios ensayos de eficacia de Fase III en marcha que están probando de forma separada tanto microbicidas como PPrE, y AVAC planea trabajar con las comunidades implicadas en y afectadas por esta investigación para ayudar a prepararlas para los resultados de estos ensayos. La organización, con sede en la ciudad de Nueva York, también trabajará para asegurar que cualquier beneficio que se extraiga de esta investigación pase a estar disponible a escala mundial.

CUESTIONES BÁSICAS: Entender la capacidad inmunogénica

¿Cómo miden los investigadores las respuestas inmunológicas inducidas por las vacunas candidatas del SIDA?

Los científicos determinan la eficacia de las vacunas candidatas preventivas del SIDA en ensayos clínicos de Fase III. Una candidata es eficaz si protege a los que la reciben de la infección por VIH o, en el caso de una vacuna parcialmente eficaz, si ralentiza o evita la progresión de la infección en personas que posteriormente se infectan por exposición al virus (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de mayo de 2007, 'Entender las vacunas del SIDA parcialmente eficaces').

En las primeras etapas de evaluación clínica, durante los ensayos de Fase I y Fase II, los investigadores determinan principalmente la seguridad de las vacunas candidatas y la medida en la que inducen respuestas inmunológicas contra el VIH, un concepto conocido como capacidad inmunogénica. Esta información junta ayuda a los investigadores a dar prioridad a las candidatas para continuar su evaluación.

Detección de anticuerpos

Hay dos tipos principales de respuestas inmunológicas al VIH que se valoran de forma rutinaria. El primero es la presen-

sencia de anticuerpos neutralizantes específicos del VIH capaces de unirse al virus e inutilizarlo (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de febrero 2007, 'Entender los anticuerpos neutralizantes'). Pruebas como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (o ELISA), se emplean para detectar y cuantificar la presencia de anticuerpos específicos del VIH inducidos en respuesta a una vacuna candidata del SIDA. Un ensayo tipo ELISA se realiza exponiendo una muestra de plasma sanguíneo de una persona vacunada a antígenos del VIH (los fragmentos de VIH presentes en la vacuna) en una placa de plástico. Cualquier anticuerpo presente se unirá al antígeno del VIH. A continuación, los anticuerpos unidos pueden ser separados del resto de anticuerpos que hubiera en la sangre y puede determinarse la cantidad de anticuerpos específicos del VIH. ELISA también se utiliza habitualmente para determinar si una persona está infectada por VIH (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de noviembre de 2005, 'Entender las pruebas del VIH'). Otros ensayos más específicos pueden también determinar la capacidad de los anticuerpos específicos del VIH para neutralizar con éxito al virus.

Contadores celulares

La otra categoría de respuesta inmunológica es la inmunidad celular, que incluye dos tipos específicos de células

inmunológicas conocidas como células T CD4+ y CD8+. La mayoría de las vacunas candidatas actualmente en fase de ensayos clínicos inducen principalmente respuestas inmunológicas celulares y se emplean varios ensayos distintos para determinar tanto la cantidad como la calidad de estas respuestas.

Observando puntos

Para determinar la capacidad inmunogénica de las vacunas candidatas del SIDA, lo más habitual es emplear un ensayo ELISPOT. Funciona detectando las células T CD4+ y CD8+ que están produciendo citoquinas, un tipo de proteínas segregadas por las células inmunológicas en respuesta a un virus o bacteria. Las citoquinas en ocasiones son denominadas mensajeros del sistema inmunológico y también pueden inhibir la replicación de un virus. La interacción de un antígeno del VIH (de una vacuna candidata) con una célula inmunológica puede resultar en la secreción de numerosas citoquinas diferentes, y los investigadores pueden detectar la liberación de estas proteínas mediante el uso de un ensayo ELISPOT. Por lo general, los investigadores emplean un ELISPOT para detectar la presencia de una citoquina específica denominada interferón gamma (o IFN- γ), segregada tanto por las células T CD4+ como CD8+ como mecanismo de defensa frente a los virus.

Durante los ensayos clínicos, en los laboratorios inmunológicos se realizan pruebas ELISPOT con las muestras sanguíneas de los voluntarios que han recibido las vacunas candidatas del SIDA sometidas a prueba. Aparte de esas muestras, los investigadores aíslan los glóbulos blancos (denominados células mononucleares de la sangre periférica o PBMC, en sus siglas en inglés), que son cruciales en el sistema inmunológico. A continuación, estas células se sitúan en una placa de plástico recubierta de anticuerpos. Cuando las PBMC se ven estimuladas por la presencia de antígenos del VIH, liberan distintas citoquinas, incluyendo IFN- γ , que se unen a los anticuerpos de la placa. Posteriormente se añaden otros anticuerpos marcados con productos químicos que producen un fuerte color, de modo que si existe una célula inmunológica que esté produciendo citoquina, aparecerá un punto de color oscuro. La presencia de puntos muestra la existencia de células T CD4+ y CD8+ que están respondiendo a los antígenos del VIH incluidos en la vacuna candidata.

Al contar los puntos, los investigadores pueden ver cuántas células están liberando IFN- γ , por ejemplo. Esto se conoce como "número de células que forman

punto". Aunque los ensayos ELISPOT se usan con más frecuencia para examinar la secreción de IFN- γ , también pueden emplearse para examinar otras muchas citoquinas liberadas por las células inmunológicas. Si el número de células que forman punto de un voluntario vacunado supera un umbral, determinado por los investigadores antes del inicio del ensayo, entonces se considera que ese voluntario está respondiendo a la vacuna candidata. En muchos ensayos de vacuna del SIDA en países en desarrollo, los ensayos ELISPOT se realizan en laboratorios inmunológicos asociados con la sede del ensayo clínico.

Correlación

Los ensayos ELISPOT sólo son una manera de determinar la activación del sistema inmunológico por parte de una vacuna candidata. La dificultad de interpretar los resultados de estos ensayos es que los investigadores aún no saben si la producción de IFN- γ , o de cualquier otra citoquina, por parte de las células inmunológicas está correlacionada con una protección parcial uniforme frente a la infección por VIH. Aún no se han identificado las respuestas inmunológicas precisas que se correlacionan con una protección frente al VIH (véanse 'Cuestiones

básicas' de los VAX de noviembre y diciembre 2006, 'Entender las correlaciones inmunológicas de protección'). Los resultados del ensayo ELISPOT sirven sólo como una indicación de la función inmunológica. Actualmente, los investigadores están estudiando vacunas ya autorizadas para otras enfermedades que inducen respuestas inmunológicas celulares para obtener pistas que clarifiquen si el ensayo ELISPOT proporciona o no una medida precisa de la capacidad inmunogénica.

Aunque imperfectos, los resultados de los ensayos ELISPOT ayudan a los investigadores a comparar la capacidad inmunogénica de distintas vacunas candidatas y, por tanto, a decidir cuál debería pasar a una posterior evaluación clínica. Otra prueba de laboratorio, denominada citometría de flujo, analiza la capacidad de las células inmunológicas para producir varias citoquinas a la vez. Los investigadores también están empezando a emplear ensayos para probar la capacidad de las células inmunológicas para suprimir directamente el virus. Todas estas pruebas ayudarán a los investigadores a realizar una clasificación más completa de la capacidad inmunogénica de las distintas candidatas.