

# vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## Una taza caliente de CROI

La conferencia de Seattle ofreció novedades sobre PPrE, la búsqueda de una cura y la estructura de la proteína de la cubierta del VIH

Por Regina McEneary

La XIX Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI), que entre el 5 y el 8 de marzo atrajo a 4.200 participantes a la nubosa ciudad de Seattle —repleta de cafeterías e innovadoras empresas tecnológicas—, presentó varios descubrimientos recientes que afectan a algunos de los aspectos más candentes de la investigación del VIH. Los participantes recibieron información acerca del progreso realizado en el últimamente revitalizado campo de la investigación en la curación, así como sobre los estudios que valoran la influencia de los anticonceptivos hormonales en la adquisición y progresión del VIH. Por otro lado, dos charlas fascinantes, una de las cuales inauguró la conferencia, pusieron al día a los participantes sobre el tema del descubrimiento y análisis de los anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH que, a juicio de numerosos investigadores, deberían poder inducirse con una vacuna contra el sida para poder prevenir la infección por una amplia variedad de cepas circulantes del virus.

Pero, sobre todo, el tema central de esta edición de la Conferencia fue el uso de la terapia antirretroviral para prevenir la transmisión del VIH. En un aparente guiño hacia este tema, los organizadores de la

CROI 2012 eligieron a la pareja de investigadores sudafricanos Quarraisha y Salim Abdool Karim para que pronunciaran la 6ª edición de la charla N’Galy-Mann en la noche inaugural.

El matrimonio Karim dirigió el CAPRISA 004, un ensayo clínico realizado en Sudáfrica que en 2010 ofreció la primera prueba de que un microbicida vaginal permitía prevenir la transmisión del VIH (véase ‘Lo más destacado’ del *VAX de septiembre de 2010*: ‘Finalmente, los microbicidas se materializan y acaparan la atención en Viena’). Los Karim han dedicado más de dos décadas al estudio de la epidemia cambiante en el África subsahariana —donde residen dos terceras partes de todas las personas que viven con VIH en el mundo— con un interés especial en las mujeres heterosexuales en situación de alto riesgo. La eficacia del 39% obtenida en el ensayo CAPRISA 004, aunque modesta, supuso un triunfo importante para su equipo. Este hallazgo fue seguido por alentadores, aunque a veces contradictorios, resultados sobre profilaxis preexposición (PPrE) oral —consistente en la administración de antirretrovirales para prevenir la adquisición del virus—, así como sobre microbicidas vaginales que contienen estos fármacos. El

valor profiláctico de los antirretrovirales fue puesto aún más de relieve en 2010 tras los resultados del estudio HPTN 052, que reveló que el inicio más temprano del tratamiento de personas con VIH que eran parejas de otras sin el virus consiguió reducir el riesgo de transmisión dentro de la pareja en un impactante 96% (véase ‘Lo más destacado’ del *VAX de julio de 2011*: ‘Un renacimiento antirretroviral’).

Salim Abdool Karim señaló que los estudios de seguimiento para determinar por qué la eficacia observada en el CAPRISA 004 no fue mayor han resultado reveladores. “Lo que hemos aprendido”, afirmó, “es que la adhesión resulta crucial, que son

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Dos documentales reflejan momentos históricos de la epidemia de sida en EE UU

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender las complejidades de las vacunas basadas en vectores adenovirales

necesarios unos niveles suficientemente elevados de fármaco para que sean protectores y que la inflamación genital aumenta el riesgo de adquirir el VIH”.

Estas lecciones podrían ser aplicables también a los regímenes de profilaxis pre-exposición oral. Los hallazgos procedentes de varios estudios presentados en la CROI sugieren que la adhesión es un factor importante de la eficacia de la PPrE. También apuntan que existen factores biológicos que interfieren con la eficacia de esta profilaxis, incluso en el caso de que los voluntarios tomen sus fármacos de forma constante. Es probable que dichos factores constituyan un importante foco de atención en futuros estudios, mientras se intentan desarrollar unos criterios más exhaustivos relativos a cuándo, dónde y cómo sería mejor utilizar la PPrE.

Es posible que sea una tarea complicada. “La realidad no coincide necesariamente con las aspiraciones”, indicó Jaren Baeten —un profesor adjunto sobre salud mundial de la universidad de Washington— en una charla en la que abordó los resultados contradictorios de algunos de los recientes estudios sobre PPrE. “Tenemos cuatro ensayos sobre PPrE completados que han demostrado eficacia, pero también hay dos que contaron con mujeres en entornos con elevada incidencia donde todo el estudio, o algún brazo individual, no ha demostrado ninguna eficacia”, declaró Baeten, que fue también coinvestigador en el estudio Partners PrEP, que evidenció una elevada eficacia de la profilaxis preexposición en parejas serodiscordantes.

## La retorcida historia de la PPrE

Uno de los ensayos que no consiguió demostrar eficacia fue el FEM-PrEP, en el que participaban casi 2.000 mujeres heterosexuales en situación de alto riesgo en Kenia, Sudáfrica y Tanzania, y que fue interrumpido en marzo de 2011. Un comité de seguimiento de datos y seguridad precisó que era poco probable que el ensayo permitiera determinar si la administración diaria de Truvada® —una combinación de tenofovir [TDF] y emtricitabina [FTC]— resultaba eficaz para reducir el riesgo de adquirir el VIH (véase la entrada de 18 de abril del blog de IAVI Report: ‘Oral PrEP Trial in Women Stopped Early’).

Lut Van Damme, investigador principal del ensayo, dio a conocer los resultados

de unos estudios que sugieren que una adhesión inadecuada al régimen farmacológico prescrito puede haber menoscabado la eficacia del estudio, que registró 33 infecciones en el brazo de Truvada® y 35 en el de placebo. Los análisis del plasma sanguíneo obtenidos durante el ensayo de las 33 mujeres en el grupo de Truvada® que adquirieron el VIH y unas 99 mujeres de control seronegativas de características similares, revelaron unos niveles detectables de TDF en menos de la mitad de las muestras. Cabe destacar que esto contrastó con la tasa de adhesión del 86% que sugerían los recuentos semanales de comprimidos (número de estos dispensados a la semana menos los devueltos) y con la declaración del 95% de las voluntarias que afirmaron haber tomado fielmente el fármaco. Van Damme señaló que estos datos plantean dudas acerca del valor de los recuentos de comprimidos para medir la adhesión y sobre qué se hizo con la medicación que no se tomó ni se devolvió.

Otro estudio que resaltó la importancia de la adhesión fue el Partners PrEP, con 4.758 parejas heterosexuales serodiscordantes en Kenia y Uganda. Los resultados de ese ensayo mostraron en 2011 que una dosis diaria de TDF redujo el riesgo de infección por VIH en un 62%, y un régimen semejante de Truvada® disminuyó este riesgo hasta en un 73%. Los hallazgos recientes hechos públicos por Deborah Donnell, investigadora principal de la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN, en sus siglas en inglés) y estadística en el estudio Partners PrEP, indican que las personas que no se infectaron por VIH en los brazos de TDF y Truvada® presentaron unos niveles detectables de fármaco en el 83% y 81% de sus visitas clínicas del estudio, de forma respectiva. Los niveles de fármaco fueron mucho menores en los 29 participantes que se infectaron por VIH en ambos brazos del ensayo. Sólo un tercio de ellos mostró niveles detectables de TDF cuando se identificaron por primera vez anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana en el plasma sanguíneo. “Incluso en visitas previas a la seroconversión, estas personas no estaban tomando los fármacos con la misma frecuencia que las que no se infectaron”, declaró Donnell.

De todos modos, la adhesión no siempre sirve para predecir la eficacia de la profilaxis preexposición. En su subanálisis,

Deborah Donnell indicó que nueve de las personas infectadas por VIH que habían sido asignadas a los brazos de TDF o Truvada® presentaban niveles detectables de TDF. Ocho de ellas mostraban niveles de fármaco que fueron altos o detectables de forma constante a lo largo del seguimiento, un indicativo de que se estaba tomando el fármaco de la forma pautada. “Por supuesto, no sabemos qué nivel de fármaco tenían en el momento de la infección por VIH”, afirmó Donnell.

## La cubierta viral

Aunque las estrategias de prevención basadas en antirretrovirales han ocupado la mayor parte del espacio en la CROI, una de las presentaciones más fascinantes de la conferencia estuvo relacionada con la ciencia básica, en este caso, el esfuerzo por caracterizar la estructura y vulnerabilidades de la cubierta proteica del VIH. Este complejo molecular, que consta de tres emparejamientos de dos proteínas distintas, sobresale como una lanza en la superficie del virus y desempeña un papel fundamental a la hora de infectar a las células diana. Debido al dinamismo, complejidad e inestabilidad general de esta protuberancia, aún no se ha podido determinar de forma precisa su estructura funcional.

En su discurso de apertura de la conferencia, Dennis Burton —profesor de Inmunología y Biología en el Instituto de Investigación Scripps de California y director del Centro para los Anticuerpos Neutralizantes de IAVI, en Scripps— abordó los avances realizados en la identificación y análisis de los anticuerpos que permiten neutralizar un amplio abanico de variantes del VIH. En ausencia de una estructura molecular precisa de la protuberancia proteica viral, estos anticuerpos ofrecen una estrategia para identificar zonas vulnerables concretas en la proteína que podrían ser utilizadas en el diseño de vacunas. Actualmente, señaló Burton, se dispone de al menos dos docenas de estos anticuerpos, la mayoría de los cuales han sido descubiertos apenas en los últimos dos años. A través de la determinación a detalle atómico de cómo cada uno de ellos se une a la cubierta proteica del VIH y aplicando ingeniería inversa, Burton y otros investigadores esperan poder crear inmunógenos (los componentes activos de las vacunas) capaces de inducir la generación de anticuerpos

similares (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de marzo de 2011 sobre ‘Entender la envoltura proteínica del VIH’).

Mientras tanto, se sigue persiguiendo el escurridizo objetivo de determinar la estructura de la cubierta del virus. Joseph Sodroski, director adjunto del Centro para la Investigación en Sida de la Facultad de Medicina de Harvard, describió en una charla posterior cómo su equipo está utilizando una herramienta punta en el tratamiento de imagen (denominada microscopía crioelectrónica) para dar un enfoque multidimensional a dicha estructura. Sus hallazgos podrían ayudar a diseñar mejores candidatas a vacunas contra el VIH.

## Buscando la cura

Varias sesiones de la CROI también se centraron en el campo emergente de la búsqueda de una cura para la infección por VIH, que un científico comparó con el estado de la investigación en antirretrovirales hace 15 años, cuando la terapia antirretroviral estaba a punto de revolucionar la atención del sida. Los científicos creen que un modo posible de curar la infección sería localizar los reservorios del VIH y eliminar de ahí las células latentes con el virus. Estos reservorios se mantienen incluso en el caso de personas cuyo virus circulante ha sido suprimido de forma eficaz con antirretrovirales. Quizá el estudio más comentado en ese aspecto fue el presentado por David Margolis, director de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, que dirigió uno de los principales ensayos clínicos relacionados con la cura. Margolis y su equipo emplearon un fármaco contra el cáncer denominado vorinostat para despertar a las células latentes, obli-

## Los científicos creen que un modo posible de curar la infección sería localizar los reservorios del VIH y eliminar de ahí las células latentes con el virus.

gando a que los virus de la inmunodeficiencia humana ocultos en sus cromosomas se mostraran. El ponente declaró que cuando él y su equipo de colaboradores administraron una única dosis del fármaco a seis pacientes con VIH que tomaban antirretrovirales y tenían una carga viral indetectable, se observó un súbito aumento del nivel de ARN del VIH en grupos de células-T CD4, que se encuentran entre los tipos de células que albergan principalmente al virus latente. Aunque el forzar los reservorios celulares a salir a la luz constituye un importante primer paso, no está claro cómo podrían eliminarse posteriormente.

## Preocupaciones hormonales

Varios estudios recientes han sugerido que el uso de la anticoncepción hormonal podía aumentar el riesgo de que una mujer adquiriera el VIH y de transmitir el virus a un hombre (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de noviembre de 2011 sobre ‘Enten-

der los efectos de la anticoncepción hormonal sobre la transmisión del VIH’). Los resultados de dos nuevos estudios dados a conocer en la CROI han añadido un poco más de profundidad a este tema. Uno de ellos fue el estudio MIRA (siglas en inglés de Métodos para Mejorar la Salud Reproductiva en África), un ensayo de fase III que evaluaba el empleo de diafragmas y lubricantes en 4.913 mujeres sexualmente activas de entre 18 y 49 años. Se llevó a cabo un subanálisis de mujeres que también declararon utilizar formas orales o inyectables de contracepción (como Depo-Provera) y las compararon con las mujeres que no utilizaban estos productos.

En la presentación de los datos, Sandra McCoy, profesora asistente adjunta de Epidemiología de la Universidad de California en Berkeley, indicó que las mujeres que emplearon hormonas inyectables fueron 1,4 veces más propensas a contraer el VIH cuando los preservativos se usaron con poca frecuencia (o no se utilizaron) en comparación con aquéllas que no estaban empleando dichos métodos anticonceptivos. Sin embargo, no hubo un riesgo más elevado de infección entre las mujeres que usaron contraceptivos orales.

En el segundo estudio, realizado por la Universidad de Washington (EE UU), se compararon las tasas de progresión de la infección por VIH entre 2.236 mujeres africanas con VIH que empleaban anticonceptivos hormonales con las de otras que no los usaban. Las conclusiones revelaron que los anticonceptivos hormonales no aceleraron la progresión de la infección y estuvieron asociados con un menor riesgo de desarrollar una enfermedad relacionada con el VIH.

### DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

### REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

### REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

### DIRECTORA DE PRODUCCIÓN Y DEL SITIO WEB

Nicole Sender

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

### 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](http://www.iavireport.org) y pinchar en el enlace correspondiente en el recuadro amarillo de la esquina superior izquierda. Si quieres recibir copias impresas del VAX para distribuir y/o emplear en tus programas, puedes realizar tu pedido utilizando esos mismos enlaces de suscripción. Para más información consulta en [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)

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, español y portugués en forma de 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 que trabaja para acelerar la investigación de una vacuna para prevenir la infección por VIH y SIDA. Fundada en 1996 y con actividad en 24 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla candidatas a vacunas. 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](http://www.iavi.org). Impreso en tinta de base de soja sobre papel certificado por el FSC. Copyright © 2012

vax



Los hallazgos se producen después de una declaración efectuada el 20 de febrero por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se afirmaba que los estudios anteriores en los que se vinculó la anticoncepción hormonal con un mayor riesgo de infección por VIH “no son suficientemente concluyentes” como para justificar la modificación de las actuales directrices. No obstante, dicha declaración también

añadía que, debido a la posibilidad de que los contraceptivos hormonales pudieran aumentar el riesgo de infección por VIH, las mujeres que utilicen anticonceptivos inyectables con progesterona siempre deberían usar preservativos masculinos o femeninos, además de otras medidas preventivas contra el virus.

Durante su charla inaugural en la CROI, Quarraisha Abdool Karim criticó

la declaración de la OMS por su vaguedad. “Creo que es una declaración muy débil”, declaró en respuesta a una pregunta. “Pone excesivo énfasis en el papel de Depo-Provera en términos de control de la fertilidad. Y en un país como Sudáfrica, con la enorme carga que supone el VIH y el generalizado uso de este anticonceptivo inyectable, esperaba que llegara algo más definitivo de esa consulta”. ■

## NOTICIAS INTERNACIONALES *Por Regina McEney*

### Dos documentales reflejan momentos históricos de la epidemia de sida en EE UU

Earvin “Magic” Johnson, la estrella del baloncesto de Los Ángeles Lakers, cuya radiante sonrisa era casi tan famosa como los asombrosos movimientos que inspiraron su apodo, conmocionó el mundo del deporte el 7 de noviembre de 1991 cuando anunció que había adquirido el VIH y que ese mismo día se retiraría de los Lakers.

En un documental de 90 minutos titulado ‘The Announcement’ (El comunicado), narrado por Johnson y producido por ESPN Films para los canales de televisión de entretenimiento de la red, la leyenda del baloncesto rememora los tensos minutos privados que llevaron a su asombroso sinceramiento y describe, entre otras cosas, su angustia ante la idea de que pudiera haber infectado a su esposa, Cookie, y a su hijo, que aún no había nacido. Resultó que no fue así. De todos modos, Cookie se opuso a que hiciera un comunicado público. No es sorprendente, ya que el país y, ciertamente, el mundo de los deportes profesionales, todavía no habían aceptado la realidad de la epidemia del VIH.

Pero el diagnóstico no era una sentencia de muerte, como muchas personas dieron por supuesto en el momento. Gracias a una nueva familia de fármacos anti-VIH, denominada

inhibidores de la proteasa, y al desarrollo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), Johnson ha disfrutado de una vida relativamente saludable durante más de 20 años a pesar del virus. En este tiempo, se ha convertido en un inspirado defensor del tratamiento y de la prevención de la infección por VIH y trabaja para eliminar el estigma relacionado con el virus, que hoy en día infecta a más de 33 millones de personas en todo el mundo. El documental se centra tanto en cómo ha vivido Johnson con su diagnóstico como en el impacto de su comunicado, que asombró a amigos y fans y dejó a muchos sumidos en lágrimas. Este documental fue emitido el 11 de marzo y se prevé que vuelva a emitirse el 14 de abril de este año.

Un segundo documental, “How to Survive a Plague” (Cómo sobrevivir a una plaga), a cargo del periodista y director debutante Donald France, examina cómo el grupo activista AIDS Coalition to Unleash Power (ACT UP), así como el Grupo de Acción en Tratamientos [TAG], una rama de ACT UP, atrajo la atención sobre la epidemia de VIH. Decenas de activistas gais, aterrorizados por el espectro del sida en las décadas de 1980 y 1990, lucharon por salvar a los enfermos y moribundos empleando un abanico de estrategias más audaces que incluyeron no sólo protestas en Capitol Hill sino otras transgresiones como infiltrarse en el plató de un noticiero nocturno de televisión y hacer marchas ante el hogar de Anthony Fauci, director del Instituto de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID), organismo que estaba financiando muchos de los ensayos sobre fármacos contra el VIH.

Quince años después de que se detectaran los primeros casos de sida, la TARGA estaba rescatando a pacientes con sida del umbral de la muerte y transformando la epidemia en el país norteamericano. A ACT UP se le atribuye el mérito de poner el sida en la agenda de salud nacional y acelerar así estos progresos. En marzo, se realizaron dos proyecciones especiales del documental en la ciudad de Nueva York, coincidiendo con el 25 aniversario de la primera manifestación de la coalición activista. Se prevé que se estrene en las salas de cine este otoño. ■

---

**Quince años después de que se detectaran los primeros casos de sida, la TARGA estaba rescatando a pacientes con sida del umbral de la muerte y transformando la epidemia en el país norteamericano.**

**A ACT UP se le atribuye el mérito de poner el sida en la agenda de salud nacional y acelerar así estos progresos.**

---

# Entender las complejidades de las vacunas basadas en vectores adenovirales

¿Qué posibles ventajas y desventajas presenta el uso de vectores derivados de adenovirus —responsables del resfriado común— como vehículos para las vacunas experimentales contra el VIH?

Por Regina McEneaney

Las vacunas previenen la infección enseñando al organismo a detectar y destruir el patógeno viral, bacteriano o parásito concreto frente al cual fueron diseñadas para actuar. Muchas lo hacen presentando al sistema inmunitario una versión debilitada o muerta del patógeno, instaurando así una memoria inmunitaria duradera de las respuestas necesarias para bloquearlo. Sin embargo, estos enfoques no se suelen utilizar en el desarrollo de vacunas contra el VIH: por un lado, una partida de virus que no haya sido neutralizada por completo podría producir una infección incurable y posiblemente mortal y, por otro, dada la extraordinaria capacidad de mutación del VIH, también existe un riesgo notable de que se produzca algo similar si un virus debilitado mutase de forma espontánea en una forma altamente virulenta.

Para evitar estos riesgos, se emplean varias herramientas de ingeniería genética a fin de elaborar vacunas experimentales que contengan fragmentos del VIH diseñados para inducir respuestas inmunitarias de anticuerpos o celulares, pero que jamás puedan provocar infección. Una de estas estrategias se basa en el uso de virus modificados genéticamente. Estos virus, conocidos como vectores, están alterados para que no puedan provocar enfermedades. También están manipulados de modo que, además de la mayoría de sus propios genes, transportan otros que codifican fragmentos del VIH (los ingredientes activos de la vacuna, conocidos como inmunógenos) que podrían inducir respuestas inmunitarias protectoras frente al virus (véanse ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de septiembre de 2004* sobre ‘Entender los vectores virales’ y del *VAX de diciembre de 2007* sobre ‘Entender los vectores virales replicantes’).

## El contratiempo con el Ad5

Una vacuna experimental basada en un vector viral que hace cinco años parecía especialmente prometedora estaba basada en el adenovirus de serotipo 5 (Ad5), una de las numerosas variantes del virus responsable del resfriado común. Por desgracia, la vacuna experimental —desarrollada por Merck y conocida como MRKAd5— resultó no ser eficaz en un gran ensayo de eficacia internacional denominado STEP (véase el artículo de ‘Lo más destacado’ del *VAX de octubre-noviembre de 2007*, ‘¿Un paso atrás?’). Dicho estudio también reveló un inesperado y alarmante fenómeno en un subgrupo de voluntarios, hombres no circuncidados que practicaban sexo con hombres, que se habían expuesto de forma natural anteriormente al Ad5 antes de ingresar en el ensayo y que habían generado anticuerpos contra el virus como respuesta (los anticuerpos son proteínas de gran tamaño y de gran precisión producidas por el sistema inmunitario y que se unen a los virus y otros patógenos para neutralizarlos o marcarlos para su destrucción). En dicha población se descubrió que los voluntarios vacunados con MRKAd5 presentaban unas tasas más elevadas de infección por VIH que los que habían recibido placebo. Cinco años después de interrumpir el ensayo STEP, aún se está intentando encontrar una explicación y los científicos se han mostrado reacios a desarrollar nuevas candidatas basadas en Ad5 como vector.

Se ha comprobado que la inmunidad de anticuerpos preexistentes frente al Ad5 debido a la exposición natural a este virus parece empeorar las respuestas inmunitarias celulares frente a las proteínas del VIH codificadas en el vector.

Por este motivo, se está examinando la

posibilidad de utilizar otros adenovirus, como Ad26 y Ad35, a modo de vectores en las vacunas contra el VIH. Se razona que las personas son menos propensas a tener inmunidad preexistente frente a esos vectores porque un número inferior de ellas están expuestas a los virus naturales en los que están basadas. Estos vectores adenovirales alternativos también inducen unas respuestas inmunitarias distintas a las generadas por el Ad5.

Aunque los adenovirus no son los únicos vectores disponibles para realizar las candidatas a vacunas contra el sida, se siguen estudiando porque inducen unas respuestas inmunitarias potentes. Un estudio reciente con primates no humanos comparó la eficacia de diferentes vacunas que contenían vectores adenovirales administrados en un régimen tipo inducción-refuerzo heterólogo en el que se administraron dos vacunas diferentes de forma secuencial con semanas o meses de distancia. Las candidatas elaboradas a partir de vectores adenovirales alternativos fueron más eficaces que las basadas en otros vectores o en ADN a la hora de proteger a los macacos *rhesus* de la exposición repetida a unas cepas relativamente virulentas del virus de la inmunodeficiencia símica (VIS), el equivalente en monos al VIH. Estas combinaciones tipo inducción-refuerzo también estuvieron relacionadas con un mayor control de la carga viral por parte de los primates que se infectaron por VIS.

Asimismo, se ha comprobado que los regímenes tipo inducción-refuerzo de vectores adenovirales alternativos resultaron ser seguros e inmunogénicos en ensayos clínicos tempranos de vacunas contra el VIH. Varios ensayos de este tipo están evaluando en la actualidad regímenes tipo inducción-

refuerzo que incluyen vacunas experimentales basadas en Ad26 o Ad35 (véanse las 'Noticias Internacionales' en el *VAX de enero de 2012* y en el de *noviembre de 2010*).

### **Cuestiones pendientes**

Todavía no está del todo claro si estos vectores adenovirales alternativos presentarán algún problema relacionado con la inmunidad preexistente que ya afectó al vector Ad5. Por ejemplo, los investigadores descubrieron recientemente que muchos participantes en el ensayo STEP no sólo tienen anticuerpos específicos contra el Ad5, sino también respuestas inmunitarias

celulares contra ese virus, y que incluso los participantes sin unos anticuerpos específicos contra el Ad5 mostraban dichas respuestas celulares.

También se comprobó que, en los participantes en otro ensayo que evaluó la vacuna MRKAd5 empleada en el STEP, las respuestas celulares preexistentes específicas del Ad5 reconocen regiones de dicho virus que son compartidas por otras cepas de adenovirus. Esto incluye variantes menos habituales en las que (en teoría) el riesgo de presentar inmunidad preexistente no es tan grande. Además, dichas respuestas celulares inmunitarias estuvieron relacionadas con una menor respuesta celular inmunitaria

frente a los inmunógenos del VIH codificados por el vector, una respuesta esencial para la eficacia de estas vacunas.

Esto ha suscitado dudas acerca de si se producirá el mismo efecto en otras vacunas experimentales que utilicen otros vectores adenovirales alternativos y si esto podría reducir su eficacia. Algunos científicos sospechan que el efecto puede ser despreciable porque las respuestas inmunitarias inducidas por regímenes tipo inducción-refuerzo de vectores adenovirales son muy sólidas. Por lo tanto, al menos de momento, se prevé seguir realizando ensayos clínicos con más vacunas experimentales contra el VIH basadas en este tipo de vectores. ■