



Octubre 2008 • Vol. 6 • No. 10

vax

en español

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

Lo más destacado

Los investigadores del STEP a la altura del desafío

En la conferencia Vacunas del Sida 2008 se mantienen los interrogantes, aunque también la determinación

La conferencia Vacunas del Sida de este año, celebrada del 13 al 16 de octubre en Ciudad del Cabo (Sudáfrica), tuvo una gran trascendencia tanto en el ámbito político como científico. Fue la primera vez que se celebró una conferencia anual en un país africano y Lynn Morris, presidenta de la misma y responsable de la Unidad del Sida del Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles de Johannesburgo, inauguró las sesiones comentando la especial significación de que tuviera lugar en Sudáfrica. "En ningún otro lugar existe una mayor necesidad de una vacuna que aquí", afirmó, añadiendo que esta conferencia enviaba al mundo el importante mensaje de que: "No estamos tirando la toalla".

Un significado incluso más político tuvieron los comentarios realizados por la recientemente nombrada ministra de Sanidad de Sudáfrica, Barbara Hogan. Tras apenas dos semanas en el cargo, Hogan hizo uno de sus primeros discursos públicos frente a los casi 1.000 delegados de la conferencia. "Sabemos que el VIH provoca el sida", afirmó, dejando inmediatamente clara su posición. "La ciencia del VIH y el

sida es uno de los aspectos más investigados en el campo médico", señaló. La ministra también alabó a los organizadores de la conferencia por celebrar el encuentro en Sudáfrica. "Esta conferencia coincide con la aparición de un renovado interés en la prevención del VIH en este país. Para el Gobierno sudafricano y su pueblo, éste es el encuentro más importante que puede celebrarse en este momento", apuntó. Hizo un llamamiento a la implementación de una educación en salud pública basada en hechos, así como al desarrollo de herramientas de prevención del VIH, de las que afirmó que eran críticas para cambiar el curso de la epidemia. Al mismo tiempo, confirmó el compromiso de Sudáfrica en la realización de ensayos clínicos sobre vacunas. Las palabras de Hogan contrastaron profundamente con las efectuadas por sus predecesores en el cargo y fueron elogiadas por los oradores posteriores.

En el frente científico, el encuentro de este año fue relevante porque supuso el primero que se celebra tras el inesperado fracaso, el pasado otoño, de la candidata a vacuna de Merck (denominada MRKAd5), basada en un vector adenovirus de serotipo 5 (Ad5), en el ensayo STEP, justo después de la conferencia de 2007. Desde entonces, el paisaje del campo de la vacuna contra el sida ha cambiado de forma drástica. "Todo el encuentro se ha basado en el fracaso del ensayo STEP", afirmó Edward Tybicki, un profesor de microbiología de la Universidad de Ciudad del Cabo. La conferencia de este año ofreció una oportunidad a científicos, investigadores de ensayos clínicos y

activistas para ponerse al día de los últimos datos del ensayo STEP, así como de los del Phambili, el segundo ensayo de prueba de concepto con MRKAd5 que está teniendo lugar en Sudáfrica. Asimismo, se debatieron algunas de las cuestiones que persisten respecto al potencial de las candidatas a vacunas de células-T tras el fracaso de MRKAd5.

Aparición de datos

Uno de los aspectos clave que suscitó interés en la conferencia fue, por supuesto, el que se refiere a los datos que están surgiendo del ensayo STEP. Desde que se hicieron públicos por primera vez los resultados el pasado mes de septiembre, se han convertido prácticamente en una noticia recurrente, al menos en algunos círculos. Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, en sus siglas en inglés), perteneciente a los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH), declaró durante su intervención inaugural: "Hasta los jardineros de los NIH conocen los tres puntos [clave] del estudio STEP".

Julie McElrath, directora del Instituto sobre Vacunas y Enfermedades Infecciosas en el Centro Fred Hutchinson para la Investigación en

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- Los investigadores del STEP a la altura del desafío

Noticias internacionales

- Nuevo centro de investigación en anticuerpos neutralizantes
- Premio Nobel por el descubrimiento del VIH

Cuestiones básicas

- Entender los modelos animales de la infección por VIH

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.

Cáncer [FHCRC, en sus siglas en inglés] de Seattle (EE UU), resumió el progreso realizado en el análisis de los datos del ensayo STEP en una charla plenaria. Empezó señalando que sólo el 31% de las personas vacunadas en el ensayo STEP presentó una respuesta inmunitaria celular específica del VIH, incluyendo linfocitos-T CD4 y CD8, tras las tres inoculaciones de MRKAd5 (véase el número especial del *VAX de julio de 2008*, 'Entender el sistema inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida'). En una charla durante la sesión de apertura de la conferencia, Stanley Plotkin, consejero ejecutivo de la dirección general de Sanofi Pasteur, afirmó que dichos datos le sugerían que el fracaso de la candidata podría deberse a la falta de respuestas inmunitarias inducidas. "Las respuestas fueron inadecuadas", dijo.

De hecho, cuando McElrath y un equipo de colaboradores compararon las respuestas de células-T inducidas por la MRKAd5 con las observadas en un grupo de no progresores a largo plazo (personas infectadas por VIH capaces de controlar el virus o la progresión de la infección durante un periodo prolongado de tiempo sin la ayuda de terapia antirretroviral) descubrieron que el volumen medio de las respuestas de células-T CD8 inducido por los voluntarios del ensayo STEP fue un 43% inferior al promedio detectado en no progresores a largo plazo. "Si estamos intentando imitar las respuestas de estas personas, no lo estamos logrando", afirmó McElrath.

Una de las inquietantes observaciones del ensayo STEP fue que determinados subgrupos de voluntarios vacunados parecieron tener un mayor riesgo de infectarse por VIH al exponerse al virus de forma natural (a los voluntarios en los ensayos de vacunas jamás se les expone intencionadamente al VIH). Los voluntarios en situación de mayor riesgo fueron los hombres no circuncidados que, además, presentarían una inmunidad preexistente al Ad5, un tipo habitual del virus del resfriado que se empleó como vector en la MRKAd5 para introducir en el organismo fragmentos no infecciosos del VIH con la esperanza de inducir una respuesta inmunitaria contra el virus (véase 'Cuestiones básicas' del *VAX de septiembre de 2004* sobre 'Entender los vectores virales' y el 'Informe Especial' del *VAX de septiembre de 2007*). Las personas expuestas previamente a este virus del resfriado (prevalente en

muchas zonas del mundo) por lo general albergan anticuerpos neutralizantes específicos del Ad5 y, en el ensayo STEP, aquéllas que tenían niveles más altos de anticuerpos Ad5 antes de la vacunación fueron más propensas a adquirir el VIH.

Hasta ahora, no se ha podido explicar esta observación, pero mientras se sigue rastreando cualquier efecto que haya podido tener la MRKAd5 sobre la progresión de la infección por VIH en las personas vacunadas. Holly Janes, un

«Para el Gobierno sudafricano y su pueblo, éste es el encuentro más importante que puede celebrarse en este momento.»

Barbara Hogan

miembro del programa de bioestadísticas de FHCRC, presentó datos en la sesión de última hora sobre un subgrupo de voluntarios masculinos del ensayo STEP que se infectaron al exponerse de forma natural al VIH, a pesar de la vacunación. En el grupo que analizó Janes, a 33 personas se les había administrado un placebo inactivo y 40 habían recibido MRKAd5. De estos voluntarios, un total de 25 ya han iniciado la terapia antirretroviral para tratar su infección. Janes señaló que no se apreciaron diferencias significativas en la mediana de carga viral (una medida de la cantidad de VIH que circula en sangre) entre el grupo al que se administró placebo y el que recibió la vacuna antes de que iniciaran la terapia. En promedio, las personas de ambos grupos iniciaron tratamiento aproximadamente al mismo tiempo. Los recuentos de células-T CD4, un marcador de la salud del sistema inmunitario, también fueron similares entre ambos grupos antes del tratamiento, lo que llevó a Janes a concluir que no existían indicios que sugirieran que la vacuna hubiera empeorado la progresión de la infección por VIH.

Aunque todavía se desconocen los motivos por los que fracasó la MRKAd5, y puede que nunca estén completamente claros, McElrath declaró que los investigadores afiliados al ensayo STEP habían progresado en la

definición de los niveles de respuestas inmunitarias que podrían ser necesarios para que una candidata a vacuna induzca una inmunidad celular. "Hay mucho que aprender [del ensayo STEP]", afirmó Fauci, "y hay investigadores que están trabajando precisamente en ello".

Los datos de Phambili

Glenda Gray, directora ejecutiva de la Unidad de Investigación Perinatal del VIH en Soweto (Sudáfrica), presentó los datos reunidos hasta la fecha del ensayo Phambili. Cuando se interrumpieron las inmunizaciones en este ensayo, el pasado mes de septiembre, había 801 voluntarios inscritos, la mitad de ellos mujeres. Si bien los voluntarios del ensayo STEP eran en su mayoría hombres que practican sexo con hombres, un objetivo del ensayo Phambili era contar, como mínimo, con un 50% de mujeres para evaluar la eficacia de la candidata frente a una transmisión principalmente heterosexual del VIH.

De los 400 voluntarios que habían sido inoculados con la vacuna cuando se interrumpieron las inmunizaciones, el 66% había recibido dos vacunaciones y el 7%, las tres. Gray informó de que, hasta ahora, se han producido 29 infecciones por VIH a través de una exposición natural al virus entre los 801 voluntarios de Phambili. De estas infecciones, diecisiete habían recibido la vacuna y doce, placebo.

Igual que en el ensayo STEP, la mayoría de las infecciones por VIH en los participantes del ensayo Phambili se produjo en voluntarios que presentaban previamente una inmunidad de anticuerpos frente al vector Ad5. En el ensayo Phambili, dieciséis de las diecisiete infecciones en el grupo de la vacuna y nueve de las doce en el de placebo tuvieron lugar en personas con niveles elevados de anticuerpos Ad5.

Otro factor de riesgo relacionado con una mayor probabilidad de adquirir el VIH entre los voluntarios del ensayo STEP fue el hecho de no estar circuncidado. De las siete infecciones por VIH que se produjeron entre los voluntarios masculinos en el ensayo Phambili, en seis casos se trató de hombres sin circuncidar (cuatro en el grupo de vacuna y dos en el de placebo).

Gray señaló que la decisión de revelar a los voluntarios del ensayo Phambili si habían recibido vacuna o

placebo (un proceso conocido como "salida de ciego" o "desenmascaramiento") ha tenido un impacto notable sobre el estudio. Desde que el estudio salió de ciego hace un año, no se han producido nuevas infecciones por VIH entre los voluntarios vacunados. En el momento del desenmascaramiento, los voluntarios a los que se inoculó MRKAd5 recibieron *counselling* sobre un posible aumento de la susceptibilidad a la infección por VIH debido a la vacuna candidata. Teniendo en cuenta que el desenmascaramiento ha afectado claramente a los datos del ensayo Phambili, Gray declinó realizar cualquier comparación entre éste y los resultados del ensayo STEP.

Debate sobre los futuros ensayos de eficacia

La conferencia de este año también contó con la organización de sesiones de debate en las que parejas de investigadores discutieron sobre cuestiones clave que, actualmente, centran el debate en el campo de las vacunas contra el sida. Una de estas sesiones se centró en el tema de si las candidatas que inducen sólo respuestas inmunitarias mediadas por células (y no de anticuerpos) deberían avanzar a la fase de ensayos de eficacia, dado el fracaso de la MRKAd5. En esta sesión, Gary Nabel, director del Centro para la Investigación en Vacunas (VRC) de NIAID y David Watkins, profesor en la Universidad de Wisconsin-Madison, se posicionaron en contra de las opiniones de Dennis Burton, profesor de inmunología en el Instituto de Investigación Scripps en California y director científico del recientemente fundado Centro para los Anticuerpos Neutralizantes (véase la sección 'Noticias internacionales' en este número).

Este debate fue programado originalmente cuando Anthony Fauci todavía estaba valorando la posibilidad de que NIAID financiara o no un ensayo de fase IIb de prueba de concepto de un régimen tipo inducción-refuerzo (con una vacuna candidata de ADN seguida por una candidata basada en un vector Ad5 similar a la MRKAd5) desarrollado por científicos del VRC. Este ensayo fue retrasado en un principio después de que se hicieran públicos los resultados del ensayo STEP. Posteriormente, en julio, Fauci rechazó el diseño propuesto de ensayo de fase IIb, conocido como PAVE 100 (véase 'Lo más destacado' del VAX de julio de 2008 'Sida 2008: Un paisaje cambiante en la investigación en vacunas'). NIAID sigue valorando la posibilidad de llevar a cabo un ensayo más pequeño, al que Steven Self, director de estadística y gestión de datos de la Red de Ensayos de Vacunas del VIH, se refirió como "el rediseño del rediseño de PAVE".

El protocolo de un ensayo más pequeño, aún en desarrollo, sólo evaluaría la capacidad de las candidatas para reducir la carga viral en las personas que se infecten por VIH a pesar de la vacunación.

No obstante, Gary Nabel argumentó que los ensayos de eficacia de las vacunas de células-T deberían seguir adelante y que éstos deberían ser "lo suficientemente grandes" como para poder abordar la cuestión de si las candidatas son capaces de prevenir la infección por VIH o de reducir la carga viral. Dennis Burton, por su parte, no estuvo de acuerdo y afirmó que, "en este momento, había demasiadas incógnitas" como para justificar la realización de ensayos a gran escala de candidatas que induzcan inmunidad celular. En su lugar, se mostró partidario de efectuar estudios más pequeños, conocidos como investigación de prue-

ba de concepto (STOC), que implican un menor número de voluntarios y sólo estudian la capacidad de la candidata para reducir la carga viral.

—KristenKresge



DIRECTORA DE EDICIÓN:

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL:

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA:

Regina McEnery

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN:

Nicole Sender

EDITOR GENERAL:

Dr. Simon Noble

El artículo de 'Cuestiones básicas' fue escrito por Regina McEnery



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 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 en el recuadro amarillo en la esquina superior izquierda. Si quieres recibir copias impresas del VAX para distribuir y/o emplear en tus programas, puedes realizar tu pedido empleando esos mismos enlaces de suscripción. Para más información consulta en 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, alemán, español y portugués en forma de fichero pdf que puedes descargar (www.iavireport.org) 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 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

Copyright © 2008

Noticias Internacionales

Nuevo centro de investigación en anticuerpos neutralizantes

Recientemente, el Instituto de Investigación Scripps e IAVI han establecido un nuevo centro de investigación, dedicado al desarrollo de candidatas a vacunas para el sida capaces de inducir la producción de anticuerpos ampliamente neutralizantes con-

tra el VIH. Este Centro para los Anticuerpos Neutralizantes del VIH se albergará en Scripps (California, EE UU), para lo cual IAVI aportó 30 millones de dólares, ampliando la colaboración existente entre las dos instituciones. El centro reunirá a investigadores provenientes de diversos campos para trabajar en la resolución de lo que, probablemente, constituya el mayor obstáculo biológico individual en el descubrimiento de una vacuna preventiva contra el sida: la consecución de una vacuna capaz de inducir anti-

cuerpos neutralizantes contra el VIH. Los anticuerpos son moléculas en forma de 'Y' que se unen al virus y lo desactivan, evitando así que infecte a células críticas del sistema inmunitario (véase el *Ejemplar Especial del VAX de julio de 2008*, 'Entender el sistema inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida').

Ninguna de las candidatas a vacunas contra el sida, o de los enfoques probados hasta ahora en los ensayos clínicos, ha conseguido inducir la producción de anticuerpos neutralizantes del VIH, a pesar de que desempeñan un papel crítico en muchas de las vacunas (si no en todas) actualmente aprobadas contra otros virus y bacterias, y se considera que son un elemento crucial en el desarrollo de una vacuna contra el sida capaz de bloquear de forma eficaz la transmisión del virus. "Estamos emocionados y esperamos que esta colaboración nos ayude a acercarnos un poco más al desarrollo de una vacuna que ponga fin a la pandemia del sida", declaró Seth Berkley, presidente y director general de IAVI.

El equipo de investigadores del nuevo Centro para los Anticuerpos Neutralizantes del VIH trabajará para identificar estas sustancias en las personas con VIH y, después, intentará

determinar qué inmunógenos (fragmentos no infecciosos del virus) podrán inducir estos anticuerpos. Los científicos afiliados al Consorcio para los Anticuerpos Neutralizantes (NAC), un consorcio internacional de investigadores fundado por IAVI en 2002, colaborará con los investigadores del nuevo centro, así como con los científicos del propio programa de investigación y desarrollo de IAVI.

Dennis Burton, un profesor de inmunología en el Instituto Scripps de Investigación y director científico del Centro para los Anticuerpos Neutralizantes, dice que los investigadores se aventurarán en "aguas desconocidas" y es de esperar que consigan un mayor nivel de comprensión de los mecanismos que permiten a las vacunas proteger a las personas de la infección. "Contar con el Centro para los Anticuerpos Neutralizantes supondrá una magnífica ayuda en este campo", declara Barton Haynes, director del Instituto Duke sobre Vacunas Humanas y del Centro sobre Inmunología de la Vacuna del VIH/sida en la Universidad Duke. "No deberíamos tirar la toalla con este problema y la financiación de este centro constituye una señal de un compromiso renovado."

—Regina McEney

Premio Nobel por el descubrimiento del VIH

El premio Nobel de Medicina, o Fisiología, de este año fue concedido a los investigadores franceses Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier por el descubrimiento del VIH, así como al investigador alemán Harald zur Hausen por el de los tipos del virus del papiloma humano (VPH) relacionados con el desarrollo del cáncer cervical, la segunda causa de cáncer más habitual entre las mujeres (véase el artículo 'Vacunas contra el cáncer cervical' en la sección 'Lo más destacado' del *VAX de febrero de 2006*). Estos tres investigadores compartirán los 1,4 millones de dólares del premio.

En 1983, Barré-Sinoussi y Montagnier descubrieron el retrovirus que hoy conocemos como VIH, justo dos años después de los primeros casos en los que se describía lo que hoy en día se denomina sida. Este descubrimiento crítico allanó el camino para el desarrollo de métodos para detectar y diagnosticar la infección por VIH y, finalmente, condujo al desarrollo de fármacos antirretrovirales para tratar la infección por el virus.

—Andreas von Bubnoff

CUESTIONES BÁSICAS: Entender los modelos animales de la infección por VIH

¿Qué limitaciones tienen los modelos animales empleados por los investigadores para evaluar las candidatas a vacunas contra el sida?

En la búsqueda de tratamientos y herramientas de prevención contra patógenos como el VIH, los científicos a menudo acuden a los modelos animales para obtener información respecto al modo en que el virus establece la infección y provoca la enfermedad. Mediante el estudio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia símica (VIS, un virus similar -aunque no idéntico- al VIH, que infecta a numerosas especies de primates no humanos), se han descubierto diversas pistas respecto al modo en que se transmite el patógeno, los acontecimientos posteriores a la infección y las

peculiaridades de la progresión de la infección o patogénesis. También se puede aprender mucho del estudio de la infección por VIS en especies de primates no humanos capaces de controlarla de forma exitosa sin desarrollar el equivalente en monos al sida (véase 'Cuestiones básicas' del *VAX de septiembre de 2008* sobre 'Entender el control de la replicación viral').

Los modelos animales, asimismo, constituyen uno de los mejores modos de evaluar la seguridad y la eficacia de nuevos medicamentos o candidatas a vacuna, actuando como puente entre la evaluación en el laboratorio y los ensayos clínicos, que implican la participación de voluntarios humanos. Sin embargo, el descubrimiento de un modelo animal para el VIH ha demostrado ser una tarea difícil. El virus infecta y provoca enfermedad exclusivamente en humanos, dificultando más

la valoración de posibles candidatas a vacunas contra el sida.

El VIS frente al VISH

No obstante, existen numerosas similitudes entre el VIH y el VIS, y la mayoría de los investigadores coincide en que el estudio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia símica en primates no humanos, especialmente macacos *rhesus*, conforma hasta ahora el mejor modelo de la infección por VIH en humanos. En los macacos *rhesus*, la infección por VIS tiende a seguir un curso similar a la del VIH. Los macacos con VIS tienen niveles muy elevados de virus circulando en sangre y también muestran un descenso acusado del número de linfocitos-T CD4, unas células críticas del sistema inmunitario que constituyen el principal objetivo tanto del VIS como del VIH.

Sin embargo, para poder evaluar las candidatas a vacunas contra el sida en macacos se deben reconstruir las mismas de modo que incluyan fragmentos no infecciosos del VIS, en lugar del VIH.

Debido a esta limitación, se han construido también virus que imitan aún más al VIH. Estos virus híbridos, conocidos como VISH (virus de la inmunodeficiencia simica-humana), son una combinación de VIS y VIH. Al principio, se pensó que el VISH supondría un virus mejor para evaluar la eficacia de las candidatas a vacunas contra el sida en primates no humanos, ya que contenía partes del VIH, pero hasta ahora no ha sido el caso.

Por ejemplo, la candidata a vacuna de Merck MRKAd5, basada en el adenovirus de serotipo 5 (Ad5), mostró algún grado de eficacia contra el VISH en estudios con primates no humanos. Con todo, no se observaron resultados similares cuando se probó en el ensayo STEP, un estudio de fase IIb de prueba de concepto que contó con 3.000 personas voluntarias. La candidata MRKAd5 no evidenció ningún efecto sobre los niveles de carga viral en los voluntarios vacunados que se infectaron posteriormente al exponerse de manera natural al VIH, lo que indica que el modelo VISH en macacos *rhesus* no sirvió para predecir la respuesta en humanos. Los estudios preclínicos con MRKAd5 en monos mostraron que no era eficaz contra el VIS, lo que sugiere que éste puede constituir un modelo más preciso para evaluar la eficacia de las vacunas.

Los resultados del ensayo STEP han suscitado un debate respecto al papel de los estudios con primates no humanos en el ámbito de la investigación y

el desarrollo de vacunas contra el sida. Incluso se argumentó que debería apreciarse algún nivel de eficacia con el modelo macaco/VIS antes de que la candidata a vacuna contra el sida se pruebe en ensayos clínicos (véase el artículo 'Lo más destacado' en este mismo número).

'Superratones'

Mientras tanto, también se están examinando otros modelos animales que pueden ser útiles en la evaluación de candidatas a vacunas contra el sida. Uno de los modelos animales más empleados en la investigación es el ratón, pero su uso en el campo del VIH se ve limitado gravemente por el hecho de que tampoco puede ser infectado por el VIH. Sin embargo, esto podría cambiar, ya que se está desarrollando un tipo novedoso de ratones susceptible a la infección por ese virus.

Este nuevo modelo animal implica el uso de ratones alterados genéticamente de modo que carezcan de sistema inmunitario y, en consecuencia, puedan aceptar implantes de células humanas. Éstas se desarrollan dentro de los ratones creando un sistema inmunitario humano en miniatura. El desarrollo de estos ratones (denominados 'humanizados') se ha prolongado durante décadas y, en este tiempo, se han realizado mejoras sustanciales en sus sistemas inmunitarios. El último lote de ratones humanizados en desarrollo es capaz de infectarse por VIH y desarrollar unas respuestas inmunitarias al virus que se asemejan a las observadas en los seres humanos.

Estos modelos de ratones humanizados se emplean ahora para estudiar la transmisión y la patogénesis del VIH,

así como para evaluar la eficacia de los nuevos fármacos para tratar la infección por el virus. No obstante, las respuestas inmunitarias al VIH son muy complejas y este modelo necesita algunos ajustes antes de que pueda utilizarse como un método fiable de examen de las candidatas a vacunas antes de que pasen a la fase I de ensayos clínicos.

Sin embargo, incluso después de la optimización, el modelo con ratones humanizados aún presentará diversas limitaciones. Uno de los principales retos es el reducido tamaño del ratón en comparación con el de los humanos. Un componente clave del sistema inmunitario humano es el movimiento, o circulación, de las diferentes células inmunitarias a través del organismo que, quizá, sea radicalmente distinto en un ratón pequeño. Además, las muestras de sangre que se pueden extraer de los ratones son más reducidas, lo que limita la capacidad de analizar las respuestas inmunitarias.

Más allá de los ratones

Por otro lado, en lugar de emplear un organismo vivo, también se está estudiando el uso de tejidos humanos que se cultivan y se mantienen en el laboratorio como modo de evaluar las respuestas inmunitarias provocadas por las distintas candidatas a vacunas. Este método se conoce como sistema inmunitario *in vitro* y podría ser utilizado también en el futuro para evaluar las candidatas a vacunas en una fase preclínica. Hasta entonces, el modelo primate no-humano/VIS probablemente seguirá siendo el modelo animal más fiable para efectuar dicha evaluación.