

vax

en español

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

Lo más destacado

Armadura personal contra el VIH

Las personas que muestran una resistencia aparente a la infección por VIH podrían ofrecer unas orientaciones importantes en la investigación de vacunas contra el sida

Para la ingente cantidad de científicos que intentan desentrañar los misterios del VIH y descubrir modos de proteger frente a la infección, la idea de que determinadas personas disfrutan de una resistencia natural al virus representa, a la vez, un concepto fascinante y un acertijo.

Dos décadas de investigación ofrecen pruebas claras sobre la existencia de ese fenómeno. En más de 30 cohortes diferentes en situación de alto riesgo se han encontrado pacientes, conocidos por lo general como personas seronegativas expuestas (SNE), que han sido capaces de evitar la infección, a pesar de que hay constancia de que se expusieron al VIH, en algunos casos incluso de forma repetida. La investigación con estas personas ha dado lugar a la publicación de más de 100 artículos científicos, empezando por un estudio histórico que contó con una cohorte de trabajadoras sexuales de Nairobi (Kenia). Este primer estudio, realizado por Frances Plummer, un especialista en inmunología de la Universidad de Manitoba (Canadá), mostró que alguna de las participantes de su cohorte parecía ser resistente a la

infección por VIH y que la tasa de infección por el virus en esas mujeres realmente parecía disminuir con cada año que ejercían su trabajo sexual.

Se han identificado SNE en otras cohortes, incluyendo hombres que practican sexo con hombres (HSH), el miembro de la pareja sin infectar en parejas serodiscordantes (donde se sabe que un componente tiene el VIH y el otro no), personas hemofílicas que recibieron productos sanguíneos que contenían el virus a principios de los años ochenta (antes de que se implementaran los análisis de sangre) y los usuarios de drogas inyectables (UDI). Con todo, tras muchos años de investigación, sigue ignorándose por qué estas personas siguen esquivando la infección por VIH.

Tras el estudio de Plummer, la mayoría de los científicos descartó que se tratara de una simple coincidencia, y más bien considera que estas personas excepcionales podrían contar con algunos rasgos genéticos no presentes en la mayoría de la población. Desde entonces, se inició la búsqueda para descubrir qué rasgos son esos y por qué sólo los tienen determinadas personas.

Sin embargo, identificar y caracterizar los posibles mecanismos de protección en estas personas se ha convertido en una empresa exhaustiva, que ha arrojado unos resultados contradictorios, no concluyentes y, en ocasiones, controvertidos, que han acabado por provocar un profundo escepticismo en algunos investigadores. Si fuera posible identificar unas respuestas inmunitarias al VIH únicas en estas personas,

sería útil en la investigación de vacunas para el sida, pero incluso los expertos que siguen comprometidos en el estudio de las personas SNE no están seguros de que se puedan obtener pistas inmunológicas valiosas de estos sujetos. A pesar de ello, la mayoría coincide en que merece la pena seguir estudiando a las SNE.

¿Qué es lo que hace a las personas SNE?

Se ha realizado un seguimiento epidemiológico de las personas SNE durante casi dos décadas y, sin embargo, ni siquiera existe una definición ampliamente aceptada de qué se considera una persona seronegativa expuesta. Uno de los problemas reside en la cuantificación de la exposición al VIH. En distintas cohortes, la ruta de transmisión varía y esto tiene repercusión en la cantidad de virus a la que la persona queda expuesta, afirma Barbara Shacklett, una microbióloga de la Universidad de California en Davis (EE UU). Esto ha dificultado la replicación de resultados o la extracción de conclusiones de distintos estudios, añade la experta.

Los ensayos con las parejas serodiscordantes permiten a los científicos analizar con detalle el virus en concreto al que está expuesta la pareja sin

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- Armadura personal contra el VIH

Noticias internacionales

- El gobierno brasileño renueva su Plan para las Vacunas contra el Sida
- Nueva red centrada en el género y el VIH

Cuestiones básicas

- Entender el control de la replicación viral

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.

VIH, lo que ayuda a interpretar sus respuestas inmunitarias frente al mismo. Sin embargo, el nivel de exposición al VIH entre las trabajadoras sexuales en países con alta prevalencia del virus es generalmente mayor, ya que tienen más parejas sexuales y el uso de preservativos es menor, lo que hace que estas mujeres constituyan una cohorte más fiable para estudiar el fenómeno de las personas seronegativas expuestas.

Los estudios llevados a cabo con esas dos cohortes han examinado detenidamente diversas respuestas inmunitarias frente al VIH en SNE y han descubierto numerosos factores que podrían desempeñar un papel en su aparente resistencia al virus. Los hallazgos han examinado sus respuestas inmunitarias innatas (la primera línea de defensa frente a un virus invasor), así como las adaptativas, que se generan frente a un patógeno específico, como el VIH.

Sin embargo, hasta ahora no existen pruebas que sugieran que ninguno de estos factores (o una combinación de ellos) sea responsable realmente de la capacidad que tienen algunas personas para resistirse a la infección por VIH de forma persistente. Muchas de las posibles relaciones entre los distintos tipos de respuestas inmunitarias observadas en los SNE y la resistencia al VIH han acabado por ser refutadas. Para complicar más la cosa, está el hecho de que varios de estos supuestos factores de protección se encontraron también en personas sin VIH. Con todo, no está claro si estaban presentes en el momento de la infección por VIH o aparecieron sólo con posterioridad.

"Es probable que la protección frente a la transmisión del VIH dependa de varios factores", afirmó Wim Jennes, un experto en microbiología que trabaja en el Instituto de Medicina Tropical en Bélgica, que ha estado estudiando los casos de SNE en África durante casi una década. "Puede que haya distintos factores que tengan algo que ver. Algunos de ellos pueden tener un impacto menor o aparecer en un reducido número de personas, mientras que otros aparecerían en mayor proporción. Por este motivo, es importante seguir con estos estudios", señaló el investigador.

La interpretación de los ensayos con personas seronegativas expuestas se ha visto dificultada por distintas limitaciones, incluyendo el reducido tamaño de la población de estudio o la ausencia de unos grupos de control adecuados.

En otras ocasiones, se carecía de las herramientas tecnológicas para detectar unas respuestas inmunitarias que estuvieran presentes en unos niveles más bajos y que podrían realmente estar contribuyendo a la resistencia al VIH. Como resultado, muchos de los estudios con SNE no han podido ser reproducidos y no se han validado los hallazgos.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC, en sus siglas en inglés) llevaron a cabo un análisis en 2003 de todos los artículos publicados relacionados con

«Cada persona tiene sus propias teorías y no se llega a un consenso sobre cuál puede ser la correcta.»

Larry Corey

el estudio de seronegativos persistentes con alto grado de exposición (HEPS, en sus siglas en inglés), es decir, personas expuestas repetidamente al VIH que tienen unos niveles de anticuerpos frente al virus indetectables por las pruebas estándar y que, por tanto, se consideran no infectados. Los investigadores descubrieron que algunos de los datos más convincentes apuntan a la existencia de una relación entre las respuestas inmunitarias celulares en estas personas y la resistencia a la infección por VIH. En particular, las respuestas más sólidamente relacionadas con la aparente resistencia al virus en cohortes de trabajadoras sexuales y parejas serodiscordantes son los linfocitos T citotóxicos (LTC), o células T asesinas, que pueden eliminar las células humanas infectadas por los virus. Con todo, no existe un amplio consenso respecto a que esto sea la clave para desvelar el enigma de las personas SNE.

Barbara Shacklett abandonó su investigación con las personas SNE principalmente por motivos logísticos, al dejar el Centro Aaron Diamond para la Investigación sobre el Sida en la ciudad de Nueva York (EE UU), pero también admite estar perdiendo la esperanza de que la investigación con SNE

vaya a llegar a ninguna conclusión. Shacklett afirma que el estudio sobre transmisión del VIH en el que estaba trabajando descubrió lo que parece ser una respuesta de LTC en algunas de las 16 mujeres sin VIH que fueron calificadas como seronegativas expuestas. "Pero me pareció que era un poco forzado", declara al reflexionar sobre los resultados preliminares. "La magnitud y amplitud de las respuestas no fue tan impresionante, por lo que era difícil determinar si realmente tuvieron un efecto protector", concluye.

También se ha estudiado la posible existencia de una relación entre unas proteínas anti-VIH conocidas como anticuerpos que están presentes en tejidos mucosales (como los que recubren el tracto genital, que es donde se produce la transmisión del VIH en el caso de las trabajadoras sexuales) y la resistencia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En un reciente estudio, Rupert Kaul, responsable de la investigación en VIH en la Universidad de Toronto (Canadá), junto a un equipo de colaboradores detectó unos anticuerpos que podrían neutralizar el VIH en el tracto genital de una cohorte de trabajadoras sexuales kenianas consideradas SNE.

Sin embargo, es probable que este estudio no ponga fin al debate respecto a qué es lo que protege de la infección por VIH a las personas seronegativas expuestas. "Me parece que no existe una teoría suficientemente sólida", afirma Larry Corey, investigador principal de la Red de Ensayos de Vacunas para el VIH (HVTN, en sus siglas en inglés). "Cada persona tiene sus propias teorías y no se llega a un consenso sobre cuál puede ser la correcta", añade.

Unos pocos afortunados

Para entender mejor este fenómeno, hay quien propone la necesidad de un enfoque similar al del estudio de los controladores de élite del VIH, un esfuerzo en colaboración para estudiar a un subgrupo de los no progresores a largo plazo que, a pesar de estar infectados por VIH, son capaces de controlar el virus sin ayuda de terapia antirretroviral, de modo que su nivel es indetectable por las pruebas convencionales. El estudio de Controladores de Élite, conducido por Bruce Walker, director del Centro de Investigación del Sida Partners, del Hospital General de

Massachusetts (EE UU), pretende inscribir una cohorte de 1.000 controladores de élite para realizar un análisis genético de estas personas, con la esperanza de descubrir algún factor que pueda estar relacionado con su capacidad para controlar la infección por VIH.

En opinión de Walker, el mejor grupo de SNE para estudiar serían las personas con hemofilia que se expusieron al VIH por transfusiones de sangre con el virus, ya que sólo en ese caso existiría una documentación clara de la exposición al patógeno. Aunque el número de hemofílicos expuestos al virus es pequeño en comparación con otros grupos de riesgo, su nivel de exposición fue el más alto debido a que el VIH se transmite con más eficiencia cuando se inyecta directamente en el flujo sanguíneo. Jacques Fellay, un investigador adjunto al Centro de IGSP para Genómica y Farmacogenética de la Población de la Universidad Duke, afirma que una única transfusión o inyección de un producto sanguíneo que contenga el VIH supone un riesgo estimado de infección superior al 95%, frente a la estimación de riesgo del 1-3% cuando la exposición se produce con una aguja con el virus.

Más de la mitad de las 20.000 personas estadounidenses con hemofilia se infectaron por VIH entre 1979 y 1985, cuando finalmente se desarrolló una prueba del VIH y los bancos de sangre empezaron a proteger sus suministros mediante el análisis rutinario de todas las existencias. Uno de los casos más famosos fue el del adolescente Ryan White, diagnosticado de VIH en 1984 y que se convirtió en un símbolo internacional de la lucha contra el sida antes de su muerte, en 1991.

A pesar de recibir regularmente unas inyecciones de productos que contenían VIH, algunas de las personas hemofílicas nunca se llegaron a infectar. Un número reducido de éstas son consideradas SNE y en este grupo se basa ahora un estudio que está realizando el Centro de Inmunología para Vacunas contra el VIH/Sida (CHAVI, en sus siglas en inglés), con el fin de identificar cualquier determinante genético clave que pueda ser responsable de la aparente resistencia al VIH.

Los responsables del ensayo de CHAVI efectuarán análisis genéticos a cerca de 800 personas hemofílicas expuestas al VIH y no infectadas y los compararán con los de un grupo control de aproximadamente 1.000 personas con el virus (especialmente no

hemofílicos) inscritos en otros estudios de CHAVI. David Goldstein, un experto en inmunología de la Universidad Duke que lidera el estudio mencionado, afirma que la tecnología empleada para realizar la secuenciación de la información genética de estas personas SNE ofrecerá una cantidad de datos sin precedentes, que servirán para rastrear cualquier factor genético que pueda tener que ver con la capacidad de resistir a la infección por VIH.

También hay en marcha diversas colaboraciones para intentar arrojar algo de luz necesaria para el estudio de las SNE mediante la realización de estudios caso-control en cohortes de mayor tamaño, aplicando unos métodos de evaluación de laboratorio más sensibles y desarrollando una definición más clara de lo que se considera una persona seronegativa expuesta.

Junto con el estudio de las personas hemofílicas citado anteriormente, el CHAVI puso marcha el año pasado un ensayo (que cuenta con una de las cohortes de SNE más grandes jamás evaluada) para abordar los datos contradictorios y no concluyentes que existen en torno a estas personas. Este estudio emplea pruebas ultrasensibles para intentar determinar si las 700 personas SNE de las cohortes de parejas serodiscordantes de Uganda y el Reino Unido albergan alguna cantidad detectable de VIH en su organismo. Aunque por las mediciones convencionales no se considera que estén infectadas por el virus, el ser capaz de determinar cantidades extremadamente pequeñas del VIH y en estas personas podría indicar que hay algún factor (probablemente una respuesta inmunitaria eficaz frente al virus) que está evitando que el VIH establezca una infección productiva en las mismas. Esto, a su vez, podría ofrecer pistas a los diseñadores de vacunas contra el sida respecto a los tipos de respuestas que se deberían inducir en última instancia.

Si el estudio de CHAVI descubre que las diferencias entre las personas sin infección no expuestas y aquéllas sin infección con alto grado de exposición son pequeñas, supondría un argumento más débil en favor de las respuestas inmunitarias específicas al VIH como factor de protección de estas personas frente a la infección. Pero Andrew McMichael, un especialista en inmunología de la Universidad de Oxford que investiga con CHAVI, cree que los resultados del estudio de CHAVI ayudarán a despejar parte del escepticismo respec-

to a las personas seronegativas expuestas. "Estamos descubriendo algunas respuestas positivas", afirma. "Puede que tengamos algo ahí, pero el estudio aún mantiene el protocolo ciego", concluye.

—Regina McEnery



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

El gobierno brasileño renueva su Plan para las Vacunas contra el Sida

El gobierno de Brasil se ha comprometido recientemente a destinar 14 millones de dólares a la investigación de vacunas contra el sida, con el fin de reforzar los esfuerzos del país para investigar, probar, fabricar y proporcionar acceso a una vacuna contra el sida segura y eficaz. Se espera que este compromiso económico ayude a alcanzar los objetivos especificados en el Plan de Brasil para las Vacunas contra el Sida 2008-2012, el tercer plan que adopta el gobierno de este país desde 1992, en el que se insta a integrar aún más los esfuerzos científicos y tecnológicos brasileños dentro de la estrategia mundial para el desarrollo de una vacuna contra el sida.

El Plan Nacional sobre el Sida de Brasil supervisará los fondos y, a mediados del próximo año, probablemente distribuirá las solicitudes de propuestas de los científicos del país. Brasil cuenta con un amplio historial en la investigación y promoción de las vacunas contra el sida. El país contó con sedes de ensayo que participaron en la investigación de fase IIb de prueba de concepto conocida como estudio STEP, organizado por Merck y el

Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID, en sus siglas en inglés) en diversas localizaciones de toda América y Australia, hasta el último mes de septiembre, cuando se interrumpieron las inmunizaciones al descubrirse que la candidata a vacuna no era eficaz.

Peggy Johnston, directora del departamento de Investigación en Vacunas y Prevención del Sida en NIAID, asistió al lanzamiento de la iniciativa brasileña que tuvo lugar el pasado mes en la capital del país, Brasilia. Alan Bernstein, director ejecutivo de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH, intervino en la sesión a través de vídeo. Estas personas, junto con otras de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el Sida (IAVI, en sus siglas en inglés), pusieron de relieve la importancia de las colaboraciones internacionales en la investigación y el desarrollo de vacunas para el sida.

—Regina McEnergy

Nueva red centrada en el género y el VIH

Una nueva red de investigación centrada exclusivamente en cuestiones de género, sexualidad y VIH espera convertirse en un vehículo de conexión para investigadores, programadores, artífices de políticas, organizacio-

nes de la sociedad civil y otros agentes sociales clave que trabajan en comunidades muy afectadas por el sida. La Red de Investigación sobre Género, Sexualidad y VIH, presentada el mes pasado durante la XVII Conferencia Internacional sobre el Sida en la Ciudad de México, surge de una colaboración entre el Centro Internacional para la Investigación sobre la Mujer, en Washington, y la Fundación del Sida de San Francisco (ambos de EE UU). Los principales objetivos de la red son abordar las actuales lagunas presentes en la investigación, así como identificar futuras prioridades de la misma que ayuden a crear unas intervenciones eficaces capaces de afrontar los problemas de género y sexualidad.

La red ha decidido empezar centrándose en las dinámicas de la concurrencia de parejas sexuales (cuando una persona tiene dos parejas sexuales o más al mismo tiempo) y su relación con las mayores tasas de VIH/sida. Es difícil establecer tendencias epidemiológicas en estas poblaciones de alto riesgo, ya que la concurrencia puede referirse desde al hecho de tener varias parejas de forma consecutiva en un corto periodo de tiempo hasta a los matrimonios polígamos; pero la red espera que, al centrarse en este tema en particular, se aliente el debate entre la comunidad investigadora.

—Regina McEnergy

CUESTIONES BÁSICAS: Entender el control de la replicación viral

¿Qué pueden aprender los investigadores de estudiar cómo algunas especies de primates son capaces de controlar la infección por VIS?

El desarrollo de una vacuna contra el sida se ha visto entorpecido por la falta de claridad respecto a qué respuestas inmunitarias son necesarias para prevenir la transmisión del VIH o para proteger frente al progreso de la infección. A las respuestas inmunitarias específicas que protegen frente a un patógeno como el VIH se las conoce como correlaciones inmunitarias de protección (véase 'Cuestiones Básicas'

de los VAX de noviembre y diciembre de 2006 sobre 'Entender las correlaciones inmunitarias de protección', partes I y II). A menudo, incluso cuando la vacuna se usa de forma generalizada, se desconoce con exactitud cuáles son realmente las respuestas inmunitarias inducidas por la misma responsables de la protección.

Con todo, se sabe que casi todas las vacunas existentes protegen frente a la enfermedad induciendo la producción de anticuerpos (proteínas con forma de Y que se adhieren al organismo causante de la enfermedad y lo inutilizan). Hasta ahora, ninguna de las candidatas a vacuna contra el sida en desarrollo ha sido capaz de inducir

anticuerpos contra el VIH capaces de neutralizar el virus. Por tanto, se está intentando reunir toda la información posible respecto al tipo de respuestas inmunitarias que podrían ofrecer protección frente al virus o, al menos, desempeñar un papel de control de la infección cuando ya se ha producido. Parte de esta información proviene del estudio tanto de humanos como de primates que, una vez infectados por el VIH o el virus de la inmunodeficiencia simiaca (VIS, el equivalente al VIH en los monos), son capaces de mantener el virus a raya. Se espera que si se descifran las respuestas inmunitarias que permiten que estas personas y animales controlen con éxito el VIH o el VIS,

se obtendrán pistas que servirán para diseñar mejores candidatas a vacunas contra el sida.

Controladores del VIH

Existen dos categorías de personas que son cruciales en esta tarea: las no progresoras a largo plazo y las seronegativas expuestas. Las no progresoras a largo plazo son personas que tienen el VIH, pero que son capaces de controlarlo durante un periodo prolongado de tiempo sin necesidad de terapia antirretroviral (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de septiembre de 2006 sobre 'Entender los no progresores a largo plazo'). Las personas seronegativas expuestas son aquellas que no se infectan por el VIH a pesar de que consta que se han expuesto al mismo, y en algunos casos de forma repetida (véase 'Lo más destacado' en este número del VAX). Actualmente, están en marcha ensayos a gran escala para estudiar estas categorías de personas, y se espera que los resultados que se obtengan ofrezcan una mejor comprensión sobre qué respuestas inmunitarias desempeñan un papel en el control del VIH o en la resistencia a la infección.

Huéspedes naturales

Mientras tanto, se están estudiando también las respuestas inmunitarias en primates no humanos (incluyendo algunas especies que supondrían el equivalente en monos a los no progresores a largo plazo) para intentar obtener más indicios sobre las características de las respuestas inmunitarias que son eficaces en el control de la infección por VIS.

El VIH infecta y produce enfermedades exclusivamente en humanos, aunque los estudios con modelos animales constituyen un componente crítico del desarrollo preclínico de las candidatas a vacunas contra el sida (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de octu-

bre de 2006 sobre 'Comprender el desarrollo preclínico de la vacuna del sida'). Para estudiar las candidatas a vacunas contra sida en primates no humanos, se hacen pruebas con el VIS. Con mucha frecuencia, estos estudios se realizan en macacos *rhesus*, ya que, cuando se infectan por VIH, responden de forma similar a como lo hacen los humanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los macacos *rhesus* con VIS muestran unos niveles de virus en sangre muy elevados - superiores incluso a las cargas virales de VIH observadas en humanos-, presentan un pronunciado descenso del número de linfocitos-T CD4 (las principales células diana tanto del VIS como del VIH) y, con el tiempo, desarrollan una versión similar al sida en humanos. Muchas de las respuestas inmunitarias frente al VIS en los macacos son similares también a las observadas durante la infección por VIH. Esto hace que el modelo macaco *rhesus*/VIS constituya la mejor aproximación al estudio de la infección por VIH en humanos.

No obstante, hay otras especies de primates no humanos (incluyendo específicamente los mangabeyes grises, los monos verdes africanos y los mandriles) que no desarrollan el sida símico ni sufren ninguna consecuencia nociva tras la infección por VIS, lo que les asemeja a los no progresores a largo plazo humanos. Por ejemplo, los mangabeyes grises con VIS son capaces de mantener niveles normales de células-T CD4 sin mostrar ningún signo de progresión de la infección.

Sin embargo, estos monos presentan niveles elevados de VIS en sangre, a diferencia de los no progresores a largo plazo, que son clasificados por su capacidad para controlar la replicación del VIH. Los elevados niveles de VIS observados en los mangabeyes grises indican que el virus se replica con eficacia y rapidez en estos animales, a pesar de lo cual no desarrollan la variante en monos del sida.

Se ignora exactamente cómo estos monos son capaces de evitar el sida a pesar del elevado nivel de replicación del VIS, pero se han observado algunas diferencias clave. Cuando estos primates tienen el VIS, no experimentan una activación inmunitaria crónica en respuesta al virus, a diferencia de los macacos *rhesus* y de las personas con VIH. Tras una infección por VIH, el sistema inmunitario entra en un estado de alerta elevada y rápidamente se activan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas frente al virus. En su respuesta al VIH, el sistema inmunitario produce más células para luchar contra la infección, incluyendo los linfocitos-T CD4, lo que, a su vez, facilita más dianas para el virus. Aunque la activación del sistema inmunitario es clave para rechazar las infecciones, durante una enfermedad crónica como el VIH el hecho de que este sistema esté en constante estado de alerta también tiene varios efectos perjudiciales.

Los estudios han revelado, además, que otra diferencia clave entre los mangabeyes grises y otras especies de primates no humanos es que tienen una menor cantidad de CCR5, una proteína receptora empleada por el VIS y el VIH para penetrar e infectar células como los linfocitos-T CD4. Si bien esto no bloquea completamente la replicación del virus, sí que pone trabas a ésta. Se cree que estos monos pueden haber desarrollado algunos mecanismos para manipular los CCR5 y protegerse contra el VIS, lo que les permite vivir con el virus sin enfermar.

Los esfuerzos por desentrañar los mecanismos que controlan la activación inmunitaria en los mangabeyes grises y en otros huéspedes naturales del VIS (así como de cualquier respuesta inmunitaria que monten contra este virus relacionado con el VIH) podrían ayudar a diseñar unas mejores candidatas a vacunas contra el sida, capaces de controlar el virus.