

Nuevas correlaciones de protección inmune contra el VIH/SIDA

SILVIO ARANGO-JARAMILLO, DVM, MSc, PHD.

Departamento de Microbiología Molecular & Inmunología
Universidad de Johns Hopkins. Baltimore, Maryland, USA.

Un aspecto fundamental en la problemática del VIH/SIDA, sigue siendo la carencia de pruebas, análisis de laboratorio o sistemas que permitan establecer una correlación confiable con el estado de protección o el desarrollo de inmunidad protectora. Existen hasta el momento sólo mediciones de respuestas de reacción inmunitaria al virus, pero éstas no son garantía de la presencia de inmunidad protectora. Esto sigue siendo un serio problema para la evaluación de la eficacia de vacunas experimentales y de la terapia antirretroviral altamente activa o de alta potencia. La disminución de los niveles de carga viral, determinada por el número de copias de genoma RNA viral en plasma, es considerado actualmente como el mejor indicador de la supresión del VIH *in vivo* y por consiguiente el mejor método predictivo pronóstico hacia el avance de la infección hasta SIDA o desde el punto de vista de expectativa de sobrevivencia.

La falta de estos marcadores que correlacionen con protección o pruebas de laboratorio que puedan percibirla o medirla, sigue ocasionando serios trastornos en el avance hacia el control de la epidemia. Corrientemente en el caso de otras infecciones virales, se acude a las diversas pruebas tanto rutinarias como sofisticadas que el laboratorio provee, para la medición de diversos aspectos de la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos o por células de la maquinaria inmunológica, o por ambas. En el caso del VIH, la presencia de anticuerpos en sangre periférica en general no indica protección, sino solamente una reacción al invasor, aun sean estos anticuerpos neutralizantes *in vitro*.

Uno de los análisis de laboratorio que ha tenido más consenso en cuanto a su acercamiento a la correlación con protección es la determinación de la presencia de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos, principalmente de tipo CD8+. Sin embargo, el hecho de hallar este tipo de células con actividad lítica, no es rigurosamente un indicativo indispensable y/o constante de inmunidad protectora para todas las ocasiones, ya que se encuentran este tipo de células en algunas personas infectadas que avanzan hacia SIDA a pesar de poseerlas. La prueba en sí de laboratorio es muy compleja y delicada de realizar y por tanto presenta limitaciones de orden logístico muy serias. En la actualidad se está acudiendo a nuevos sistemas de hallazgo de esta actividad de CTLs para evitar la engorrosa técnica clásica, aunque el nuevo sistema es aún relativamente sofisticado. Otro problema es que la actividad CTL dependiente de CD8+ es restringida para el tipo de presentación antigénica compatible sólo con moléculas MHC-clase I. O sea para el caso de evaluación de

vacunas basadas en antígenos, o inmunógenos no replicativos que no se sintetizan intracelularmente, no hay un procesamiento citosólico o por la vía endógena y por tanto no se presentan dichos antígenos procesados en el interior de la célula en combinación con moléculas MHC clase I, para que sea factible su reconocimiento por parte de la subpoblación de linfocitos T CD8+. Dichas vacunas por consiguiente no estimulan la actividad citotóxica o de CTLs CD8+, típica de las infecciones intracelulares o de las vacunas vivas replicativas o de aquellas que utilizan vectores replicativos.

Recientemente ha venido tomando mayor importancia la posibilidad que respuestas de linfoproliferación de células T CD4+ específicas contra antígenos del VIH, pudieran reflejar formas de resistencia o protección que correlacionen con disminución de la carga viral. Sin embargo, esta área es aún muy controvertida a pesar de la publicación de Rosenberg y colaboradores en la revista Science, describiendo casos de este tipo de respuestas, particularmente contra la proteína p24 del VIH, en pacientes VIH-1 positivos sobrevivientes por largo período, sin evolucionar a SIDA y también en grupos de pacientes bajo terapia HAART.

Otros parámetros han sido objeto de análisis a este respecto como posibles candidatos de correlación con inmunidad protectora, pero no ha sido posible establecerlos como tales. Entre ellos, cabe mencionar el famoso factor celular antiviral (CAF) descubierto por Levy y colaboradores en la Universidad de California en San Francisco, hace ya más de una década, al igual que la citotoxicidad mediada por células pero dependiente de anticuerpos (ADCC), o bien la producción de determinados niveles de citoquinas y quimioquinas que pudieran bloquear la replicación viral.

Desde hace ya algún tiempo, nuestro grupo acá en la Universidad de Johns Hopkins iniciado por el doctor David Schwartz, ha venido propugnando por un sistema de laboratorio que sirva de correlación con la protección inmune. Como la carga viral no puede utilizarse como parámetro de validación de ambos grupos de personas vacunadas, infectadas y no infectadas, se presenta esta alternativa que es válida para los dos casos y la denominamos la prueba de susceptibilidad y/o resistencia *in vitro* a la descarga o desafío con cepas de VIH.

Previamente, publicamos en el Journal of Infectious Diseases, una correlación entre los resultados de este ensayo de medición de resistencia de las células de las diversas personas, a una descarga con cepas de VIH, de tal forma que tanto el control de su virus endógeno como su resistencia al exógeno administrado en el desafío *in vitro*, correlacionaron con bajos niveles de viremia en plasma en voluntarios VIH-1 positivos. En este momento estamos sometiendo para publicación, una validación de este ensayo en grupos de alto riesgo de infección por el VIH-1, personas resistentes al virus en el laboratorio no infectados pero expuestas e incluyendo algunas infectadas solamente con el VIH-2. Así mismo examinamos la habilidad de una vacuna preparada en un vector replicativo de viruela de canario, la cual expresa diferentes productos del genoma viral, para conferir

resistencia *in vitro* y correlacionar esto con la presencia o ausencia de precursores de actividad CTL en un grupo selecto de vacunados y placebos.

Varios estudios han indicado cómo la infección por el VIH-2 induce una enfermedad un poco menos agresiva con menor inmunosupresión. Kanki y colaboradores publicaron resultados con mujeres VIH-2 positivas quienes presentaron un riesgo relativo de seroconversión menor al VIH-1 que aquellas negativas para el VIH-2. Nosotros hemos concluido en dicho artículo, pendiente de aceptación para publicación, que células sanguíneas mononucleares periféricas provenientes de personas expuestas al VIH-1 pero aún no infectadas y aquellas VIH-2 positivas también expuestas pero no infectadas por el VIH-1, muestran resistencia a la cepa trópica para macrófagos y prototipo de aislados primarios comunes en la transmisión del virus en poblaciones, denominado VIH-1_{Bal}. La resistencia *in vitro* a esta misma cepa y al VIH-1_{MN}, trópico para células T, entre un grupo de personas inmunizadas con una vacuna experimental con base en VIH-1_{MN}, constituye la primera evidencia correlativa de resistencia de amplio tropismo inducida por vacuna. Encontramos una correlación incompleta entre la resistencia inducida por dicha vacuna con actividad CTL. Esto puede deberse a las limitaciones para hallazgo de CTL y a la presencia de efectores no líticos en la inmunidad inducida por la vacuna. Este ensayo de resistencia *in vitro* entre cohortes de personas a alto riesgo de infección, debe servir como un criterio para el establecimiento de la eficacia potencial de vacunas experimentales VIH.

Algunas referencias

Schwartz D.A., Castillo R.C., Arango-Jaramillo S., Sharma U.K., Song H.F. and Sridharan G. *Journal of Infectious Disease*. 176:1168-1174, 1997.

Rosenberg E.S., Bilingsley J.M., Caliendo A.M., Boswell S.L., Sax P.E., Kalams S.A. and Walker B.D. *Science*, 278:1447-1450, 1997.