

## **V.I.H./SIDA: Perspectivas actuales de vacunas.**

**Boris Renjifo. MD, MS. PhD.,** Universidad de Harvard, EE.UU.

Aunque han pasado casi 20 años desde la identificación del VIH-1 como el virus causante del SIDA, la epidemia continúa expandiéndose a una rapidez y amplitud sin precedentes en el mundo. El entusiasmo inicial por desarrollar una vacuna con la ayuda de la tecnología molecular se perdió rápidamente al encontrarse que el VIH-1 posee una inmensa variabilidad y plasticidad genética. A pesar del desarrollo de terapias antirretrovirales que mejoraron y prolongaron la vida de pacientes infectados, la incapacidad de tener acceso a estas drogas en regiones con recursos económicos y médicos limitados ha hecho que resurja la idea de desarrollar una vacuna preventiva.

En la década pasada se adquirieron un gran número de conocimientos virológicos, inmunológicos, clínicos y epidemiológicos que apoyan el concepto que la inmunidad celular y humoral podrían controlar la infección y evitar el desarrollo de enfermedad. Sin embargo no se sabe con exactitud qué tipo de respuesta inmune o contra qué antígeno se necesita para ser protegido de enfermedad. El hecho que personas infectadas con VIH-2 sean menos susceptibles a ser infectadas por VIH-1 sugiere que podría existir reacción cruzada entre VIH-1 de diferentes subtipos.

Se describió que alrededor del 5% de pacientes infectados por más de diez años continúan asintomáticos, con cargas virales indetectables y con un número normal de células CD4 en sangre periférica. Estos pacientes denominados “no progresores” han sido sujetos a múltiples estudios para tratar de entender los marcadores virológicos e inmunológicos responsables de la no progresión a SIDA. Se describió que tienen un número alto de células CD8 con actividad citotóxicas contra antígenos virales así como anticuerpos capaces de neutralizar virus homólogos. Estos hallazgos han sido confirmados en el modelo animal de simio, en el cual se ha podido comprobar que la respuesta inmune celular fue el parámetro asociado con bajos niveles de virus en sangre y que la generación de virus con mutaciones en el epítipo de reconocimiento por las células CD8 citotóxicas se asoció con desarrollo de enfermedad.

El desarrollo de modelos animales no solamente ha sido necesario para el estudio de marcadores inmunológicos y virales sino también para el ensayo de la inmunogenicidad y seguridad de nuevas preparaciones antigénicas. Aunque se han desarrollado modelos que utilizan desde ratones hasta chimpancés, hoy en día no existe un modelo animal que imite en su totalidad el curso de la infección por VIH-1 en humanos. La infección de Rhesus macaques con virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) o con virus híbridos entre SIV y VIH-1 (SHIV) produce una infección e inmunodeficiencia similar a la observada en humanos aunque el tiempo para la aparición del SIDA en los monos es bastante más corto comparado con los humanos.

Para tener una vacuna efectiva, no solamente se deben tener los antígenos apropiados sino también los sistemas de transporte de los antígenos. Hoy en día se han diseñado sistemas

basados en vectores virales, bacterianos, péptidos sintéticos y plásmidos de DNA (Tabla 1). Dentro de los vectores virales se encuentran virus de la familia Poxviridae (Vaccinia), Alfaviridae (Semliki Forest, Encefalitis Equina Venezolana), Adenoviridae (Adenovirus tipo 5), Rhabdoviridae (Stomatitis Vesicular), Picornaviridae (Poliovirus), Ortomixoviridae (Influenza) y Herpesviridae (Citomegalovirus, Herpes tipo 1 y tipo 2). Bacterias como la *Listeria monocitogenesis*, el Bacilo Calmette-Guerin (BCG) y cepas atenuadas de *Shigela* o *Salmonela* o la toxina del Ántrax están siendo investigadas en su capacidad de expresar antígenos del VIH-1. Los péptidos sintéticos o las proteínas expresadas y purificadas en el laboratorio fueron unos de los primeros sistemas utilizados y ensayados en estudios clínicos. La única vacuna bajo investigación que se encuentra en fase III de investigación clínica corresponde a la gp120 obtenida de clones moleculares del VIH-1 subtipo B y CRF01\_AE. Se espera que en los finales del año 2002 se conozca definitivamente su capacidad de prevenir la infección por VIH-1 en poblaciones de Estados Unidos y Tailandia respectivamente. Las vacunas DNA están basadas en la inoculación de un plásmido que codifica por la proteína viral y se ha demostrado que inducen títulos de respuesta inmune celular. Sin embargo los títulos, así como la duración de la respuesta inmune en humanos, parecen ser bajos y temporales. Hoy en día se están utilizando varias técnicas moleculares para optimizar las bases nucleótidas en cada codon y obtener una expresión más alta de la proteína viral I; igual, las vacunas DNA se están utilizando en forma conjugada con otras formas de presentación de antígenos.

Es cada vez más evidente que las interacciones entre el virus y la respuesta inmune del huésped en las etapas tempranas de la infección tienen repercusiones importantes sobre el pronóstico clínico del paciente. Igualmente, en la actualidad está ampliamente aceptado que una vacuna efectiva contra VIH-1 debe inducir tanto anticuerpos neutralizantes, células CD4+Th1, así como células CD8 con actividad citotóxica.

En vista que la peor epidemia de VIH-1 registrada en el mundo desde el descubrimiento del VIH-1 está en el Subsahara Africano, en donde prevalencias de más del 50% en mujeres embarazadas se han detectado en países como Botswana, el Instituto de SIDA de Harvard actualmente está llevando a cabo varias líneas de investigación con el objetivo de desarrollar una vacuna para el VIH-1 subtipo C. Estos programas incluyen la caracterización molecular de los virus subtipo C circulantes en esta población, la construcción de clones moleculares infecciosos de VIH-1 subtipo C, así como de SHIV con el gen de la envoltura del subtipo C para ensayos de inmunogenicidad y patogenicidad, la caracterización de los haplotipos de la población en Botswana, la identificación de epítopes reconocidos por estos haplotipos y el desarrollo de vectores DNA y toxina de Ántrax con los epítopes del subtipo C.

**Tabla 1**

Principio	Ejemplo	Seguridad	Costo	Antigenicidad	Antígeno original	Adyuvante	Respuesta celular
Virus atenuado	Delecion de nef	-	++	+++	Si	No	Si
Virus inactivado	env	++++	++	+	Si/No	Si	No
Vector Bacteria	BCG	+++	+	+/-	No	No	Si
Vector Viral	Poxviridae	++	++	++	Si	No	Si
Subunidad Proteica	gp120/160	+++	++	+	Si/No	Si	No
Peptido Sintetico	V3	+++	++	-	No	SI	No
Vector DNA	Plasmido env/gag	++	+	+	Si/No	No	Si

## REFERENCIAS

En Anual Review del año 2001 de la revista AIDS se encuentran varios artículos de revisiones sobre diferentes aspectos en el desarrollo de la vacuna para VIH-1. Estos incluyen AIDS 2001;Suppl 5:S49-57

-Tatt ID, Barlow KL, Nicoll A, Clewley JP. 2001. The public health significance of HIV-1 subtypes. AIDS. 15 Suppl 5:S59-71.

-Esparza J, Burke D. 2001. Epidemiological considerations in planning HIV preventive vaccine trials. AIDS. 15 Suppl 5:S49-57.

-Schultz AM, Bradac JA. 2001. The HIV vaccine pipeline, from preclinical to phase III. AIDS. 15 Suppl 5:S147-58.

-Sutter G, Haas J. 2001. Novel vaccine delivery systems: solutions to HIV vaccine dilemmas? AIDS. 15 Suppl 5:S139-45.

-Allen TM, Watkins DI. 2001. New insights into evaluating effective T-cell responses to HIV. AIDS. 15 Suppl 5:S117-26.

-Stamatatos L, Davis D. 2001. New insights into protective humoral responses and HIV vaccines. AIDS. 15 Suppl 5:S105-15

-Landay A, Heeney JL. 2001. Vaccines and immunology. Recent advances in HIV/AIDS vaccine development. AIDS. 15 Suppl 5:S101-3.

### Algunos estudios desarrollados en el HAI enfocados en la vacuna para VIH-1 subtipo C

-Cao H, Agrawal D, Kushner N, et al. 2002. Delivery of exogenous protein antigens to major histocompatibility complex class I pathway in cytosol. J Infect Dis. 185:244-51.

- Ndung'u T, Lu Y, Renjifo B, et al. 2001. Infectious simian/human immunodeficiency virus with human immunodeficiency virus type 1 subtype C from an African isolate: rhesus macaque model. *J Virol.* 75:11417-25.
- Novitsky V, Rybak N, McLane MF, et al. 2001. Identification of human immunodeficiency virus type 1 subtype C Gag-, Tat-, Rev-, and Nef-specific elispot-based cytotoxic T-lymphocyte responses for AIDS vaccine design. *J Virol.* 2001 Oct;75(19):9210-28.
- Ndung'u T, Renjifo B, Essex M. 2001. Construction and analysis of an infectious human Immunodeficiency virus type 1 subtype C molecular clone. *J Virol.* 75:4964-72.
- Novitsky V, Flores-Villanueva PO, Chigwedere P, et al. 2001. Identification of most frequent HLA class I antigen specificities in Botswana: relevance for HIV vaccine design. *Hum Immunol.* 2001 Feb;62(2):146-56.
- Ndung'u T, Renjifo B, Novitsky VA, et al. 2000. Molecular cloning and biological characterization of full-length HIV-1 subtype C from Botswana. *Virology.* 278:390-9.
- Montano MA, Nixon CP, Ndung'u T, et al. 2000. Elevated tumor necrosis factor-alpha activation of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in Southern Africa is associated with an NF-kappaB enhancer gain-of-function. *J Infect Dis.* 181:76-81.
- Kokkotou EG, Sankale JL, Mani I, et al. 2000. In vitro correlates of HIV-2-mediated HIV-1 protection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:6797-802.
- Travers KU, Eisen GE, Marlink RG, et al. 1998. Protection from HIV-1 infection by HIV-2. *AIDS.* 1998 Jan 22;12(2):224-5.

#### En el Internet

-<http://hiv-web.lanl.gov/>

Este es el banco de datos del Laboratorio Nacional de Los Alamos, USA. Este es un sitio extremadamente útil para el estudio de VIH y es un sitio de referencia utilizado a través del mundo. En esta dirección se puede entrar a los bancos de secuencias de retrovirus, bancos de resistencia a drogas antirretrovirales, banco de inmunología de retrovirus y banco de programas de vacunación.

En el banco de secuencias se pueden obtener secuencias de nucleótidos o aminoácidos de fragmentos o genomas completos, programas interactivos para el análisis de secuencias, acceso al compendio de revisiones de temas de interés sobre VIH y retrovirus en general incluyendo evolución, clasificación, vacunas entre otros.

<http://www.iavi.org/gnav/gnav.asp>

Esta es la dirección del "International AIDS Vaccine Initiative" (IAVI) la cual es una organización que está trabajando para acelerar el desarrollo y a la distribución de una vacuna para VIH-1.