

VIH - TRATAMIENTO

La vacuna del VIH se resiste 25 años después

Science publica hoy una revisión, realizada por Bruce Walker, de la Facultad de Medicina de Harvard, y por Dennis Burton, del Instituto de Investigación Scripps, ambos en Estados Unidos, con motivo de los 25 años en investigación para el desarrollo de una vacuna contra el VIH. A pesar de los avances logrados, aún no hay ninguna vacuna candidata que haya logrado proteger contra la infección.

DM 09/05/2008

Hace 25 años un artículo publicado en Science sobre el descubrimiento de un retrovirus humano patógeno produjo un gran optimismo porque se vio cercana la solución a una epidemia emergente letal: el sida. La rapidez de los primeros hallazgos provocó que la por entonces Secretaria de Salud estadounidense, Margaret Heckler, proclamara públicamente en 1984 que en los siguientes dos años contaríamos con una vacuna preventiva contra el VIH.

Un cuarto de siglo después, el VIH continúa causando estragos a escala global, y aunque cada año se inviertan cerca de un millón de dólares en la investigación del VIH, a día de hoy no hay ninguna vacuna candidata contra este virus. La vacuna ensayada más recientemente, resultado de la colaboración entre la farmacéutica Merck (MSD) y los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses, es sólo la segunda vacuna candidata en completar los test de eficacia en humanos. Los resultados han sido peores que un simple fallo.

No sólo no protege contra la infección, ni evita la replicación viral en quienes ya están infectados, sino que parece aumentar la susceptibilidad a la infección en personas que tienen anticuerpos preexistentes para el vector de adenovirus utilizado para repartir los antígenos de la vacuna del VIH.

Retos únicos

La dificultad para lograr una vacuna eficaz contra el VIH estriba en las características propias del virus. Entre ellas destaca su enorme diversidad secuencial. Existen tres grupos diferentes de VIH (M, N y O) y el M está compuesto además por nueve subtipos distintos y numerosas formas recombinantes circulantes. Hasta la diversidad de VIH en un único individuo puede exceder la variabilidad generada a lo largo del curso global de la epidemia de gripe. Con más de 33 millones de personas infectadas por el VIH, la diversidad de la secuencia viral representa por sí sola un reto asombroso.

Otro obstáculo para el desarrollo de una vacuna es que el VIH es una infección del sistema inmune que afecta específicamente a los linfocitos T CD4. Además, el VIH ha desarrollado estrategias para evitar la eliminación inmune y es capaz de establecer rápidamente un reservorio latente de linfocitos infectados mediante la integración de su material genético en el cromosoma huésped. La estabilidad de este reservorio significa que la infección perdura en el huésped, incluso cuando el paciente se somete a un potente tratamiento antirretroviral.

Todos estos rasgos del virus hacen que una vacuna óptima del VIH necesite reconocer una amplia colección de virus, y con la suficiente rapidez para prevenir el establecimiento de un reservorio latente. Si esto falla, será necesario aumentar la respuesta inmune natural para prevenir la destrucción a gran escala de la población de células CD4 y la supresión inmunológica de virus en el individuo, sin permitir el escape inmune. Estos grandes retos son aún más importantes por la escasez de conocimientos sobre las respuestas inmunes que pueden controlar la replicación viral.

Uno de los grandes vacíos en el desarrollo de una vacuna contra el VIH es el fallo en la consecución de inmunógeno que obtenga anticuerpos neutralizadores efectivos. Hasta el momento sólo se ha ensayado con una vacuna contra el sida basada en anticuerpos, utilizando la proteína gp120 como un inmunógeno. Sin embargo, esta vacuna candidata no obtuvo yacimientos de anticuerpos neutralizadores aislados del VIH, no previno la infección y no afectó a la subsecuente carga viral.

Células T

El segundo gran vacío en el desarrollo de una vacuna contra el VIH es el fallo en la identificación de la naturaleza de la respuesta de las células T que podría contribuir a la protección vacunal contra el VIH. Para la evolución del campo de la vacunación contra el VIH son cruciales los estudios que han mostrado una fuerte protección mediante vacunas basadas en células T en un modelo particular de monos, el SHIV 89.6P.

Basado en los resultados de modelos con monos, el ensayo STEP, el primero en evaluar la eficacia de una vacuna basada en células T, se inició en 2004 utilizando adenovirus recombinantes para expresar las proteínas Gag, Pol y Nef del VIH. Las razones por las que la vacuna no logró protección han sido ampliamente debatidas.

Pero la explicación es simple: la respuesta de los linfocitos T citotóxicos inducidos por la vacuna no tenían la amplitud suficiente para impactar de forma sustancial en la replicación del VIH en humanos.

Los retos únicos planteados por el VIH y los fallos de las vacunas ya ensayadas muestran que el camino hacia una vacuna efectiva no es sencillo. Sin embargo, hay lugar para el optimismo porque, por ejemplo, algunas vacunas han logrado la protección contra la infección del VIH en modelos animales, aunque mediante vacunas del virus del sida atenuados considerados demasiado peligrosos para su uso en humanos.

Para acelerar el desarrollo de una vacuna efectiva se debe resolver el problema del anticuerpo neutralizador, definir la correlación del control mediado por las células T del VIH, determinar los mecanismos de control del VIH en los casos en que esto ocurra, definir el papel de la inmunidad innata en la contención viral, hacer un mejor uso de los modelos animales, especialmente de los monos, aclarar los mecanismos de acción de vacunas humanas exitosas, explorar acercamientos alternativos de vacunación, realizar test de eficacia de vacunas candidatas en humanos sólo cuando se acuerden criterios bien diseñados y en cohortes pequeñas y, por último, apoyar la innovación, la investigación interdisciplinar y sangre científica nueva.

Con pocas excepciones, incluso los científicos más críticos y escépticos, que han remarcado las dificultades para el desarrollo de una vacuna contra el VIH, no creen que haya que cesar en el empeño. El camino que hay que seguir es, sin lugar a dudas, muy difícil, y las posibilidades de errar son altas, pero la necesidad global es absolutamente desesperada y es un esfuerzo que se debe llevar a cabo ahora con mayor pasión que nunca.

Cambio en las propiedades de prevención

De acuerdo con un análisis realizado por científicos de las facultades de Salud Pública de las universidades de Harvard y de California en Berkeley, las estrategias de prevención del VIH más comunes (el uso de preservativos, test del VIH, tratamiento de otras enfermedades de transmisión sexual, investigación en vacunas y microbicidas y la fidelidad y la abstinencia sexual) están teniendo un impacto limitado en las epidemias predominantemente heterosexuales que existen en África. Además, algunas de las suposiciones que subyacen a estas estrategias, como la pobreza o la guerra como causas mayores del sida en África, no se soportan por pruebas científicas rigurosas.

De esta manera, la revisión dirigida por Malcolm Potts argumenta que dos intervenciones a las que se está prestando menos atención y recursos -la circuncisión y la reducción del número de parejas sexuales- podrían tener un mayor impacto en el control de la pandemia de sida y podrían constituir la piedra angular de los esfuerzos de prevención en las zonas de África con mayor prevalencia del virus. Varios estudios en las últimas dos décadas han mostrado que la circuncisión reduce significativamente el riesgo de infección por VIH en heterosexuales (60 por ciento). En África occidental, donde la circuncisión está muy extendida, la prevalencia del sida continúa siendo relativamente baja, en comparación con otros países del continente. De forma similar, la reducción del número de parejas sexuales parece jugar un papel primario en la disminución de las tasas de VIH en Uganda, Kenia, Zimbabue, Malawi y Etiopía. Así, los autores del artículo piden que se preste una especial atención a estas dos medidas de prevención.

(Science 2008; 320: 749-750).