

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA/SIDA

Vaccines Against Human Immune Deficiency Virus / AIDS

José ALCAMÍ

Instituto de Salud Carlos III, Madrid

RESUMEN

En el momento actual no disponemos de una vacuna frente a VIH. Esto es debido a los mecanismos de escape que el virus ha desarrollado frente a los distintos mecanismos de defensa inmune. La variabilidad viral, la estructura de la proteína que recubre el virus, la rapidez con que infecta y se esconde en nuestras células y su capacidad para destruir los linfocitos CD4 del paciente representan los grandes obstáculos para el desarrollo de una vacuna. A estas dificultades debidas a la biología de este virus se suma la inexistencia de modelos experimentales en los que ensayar las vacunas y a que desconocemos en parte los parámetros o marcadores surrogados de respuesta inmune que nos indican que un prototipo de vacuna es realmente eficaz. Por último, el desarrollo de una vacuna frente a VIH plantea problemas como son la definición de los criterios de eficacia que deben alcanzarse, la creación de infraestructuras sanitarias en países en vías de desarrollo y la garantía de los derechos de los individuos en los que se ensayarán estas vacunas.

LA RESPUESTA INMUNE FRENTE AL VIH EN EL PACIENTE INFECTADO Y SUS IMPLICACIONES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS

Respuesta humoral. La infección por el VIH induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas reguladoras y estructurales del VIH. Algunos de estos anticuerpos, especialmente los dirigidos frente a gp41 y frente a determinados dominios de la gp120, tienen capacidad neutralizante *in vitro*

y en experimentos de inmunoterapia adoptiva *in vivo*). Sin embargo, la producción de anticuerpos con alta capacidad neutralizante es escasa y muy rápidamente se observa un escape viral a estos. Por otra parte, en los modelos de inmunización desarrollados hasta el momento no se obtienen, de forma consistente, niveles elevados de anticuerpos neutralizantes, y su presencia no se asocia con protección de forma sistemática. Probablemente esto se debe a que las partes expuestas y más inmunógenas de la proteína gp160 son regiones altamente variables que inducen la síntesis de anticuerpos frente a los que el escape viral es sencillo mediante la mutación de los epítomos reconocidos. Por el contrario, los epítomos de interacción con los receptores CD4 y CXCR4/CCR5 que están mucho más conservados y que en teoría inducirían anticuerpos neutralizantes de amplio espectro, están ocultos en la estructura nativa de la gp120 como el dominio de interacción con CD4, o solo se exponen cuando la proteína se despliega por la unión a CD4 (epítomos inducidos por la unión a CD4 o de interacción con los coreceptores).

Sin embargo, en los últimos años se ha identificado un grupo de pacientes con infección crónica que presentan anticuerpos neutralizantes de amplio espectro. Estos pacientes, denominados «neutralizadores de élite» tienen en su suero anticuerpos que neutralizan con alta eficacia un espectro amplio de variantes virales, en ocasiones subtipos de VIH diferentes al que se encuentran infectados. La caracterización de la estructura de estos anticuerpos, su mecanismo de acción y los epítomos de neutralización en el virus han aportado datos que cambian el paradigma actual según el cual la inducción de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro es una tarea difícilmente alcanzable. El estudio de los pacientes neutralizadores de élite muestra en primer lugar que la generación de anticuerpos de amplio espectro no es tan excepcional como pensábamos, ya que hasta el 25% de pacientes con infección crónica generan este tipo de anticuerpos. En segundo lugar, la capacidad neutralizante de estos sueros es debida a un limitado número de anticuerpos dirigidos frente a una diana más que a un amplio espectro de anticuerpos frente a múltiples dianas. Las dianas identificadas con más frecuencia son regiones más conservadas del dominio V3 y el dominio de unión a CD4. En concreto se han identificado dos anticuerpos dirigidos frente al dominio de interacción con CD4, frente a la región externa de la gp41, dominios de la región V3 o estructuras glicano en la envuelta viral. El estudio de los neutralizadores de élite ha permitido identificar otros anticuerpos frente a nuevas dianas situadas en la región externa de la gp120 en su forma trimérica. Estos anticuerpos identifican un epítomo cuaternario formado en la superficie del virión por la estructura trimérica de la gp160 que tiene un alto grado de conservación, lo que le permite neutralizar un 80% de los aislados virales. Estos avances tienen una gran importancia para comprender los mecanismos de neutralización y definir las características que deben poseer los anticuerpos para ser eficaces y neutralizar un amplio espectro de variantes virales.

Respuestas celulares. En la infección por el VIH se produce una respuesta celular antiviral en distintas poblaciones: linfocitos CD4 colaboradores, linfocitos CD8 citotóxicos (CTL) y células de estirpe NK. Sin embargo, la mayoría de los trabajos coinciden en que la respuesta CD4 y CD8 constituye probablemente el mecanismo más importante de protección frente al VIH. El estudio de la respuesta citotóxica *in vitro* (CTL) ha demostrado que en los pacientes seropositivos existe una expansión clonal de linfocitos CD8 con actividad citotóxica. Esta respuesta celular es especialmente marcada en pacientes en estadio de primoinfección y en controladores de élite y su intensidad se correlaciona con el control de la replicación viral.

DIFICULTADES PARA OBTENER UNA VACUNA FRENTE AL VIH

El desarrollo de una vacuna frente a VIH es la gran asignatura pendiente de la investigación sobre el SIDA. En el momento actual la obtención de una vacuna preventiva eficaz frente a VIH es una empresa llena de riesgos e incertidumbres, pero en los últimos 5 años hemos aprendido mucho sobre los mecanismos de interacción entre el VIH y el sistema inmune que explican por qué es tan difícil conseguir una vacuna.

- La caracterización de los determinantes mayores de inmunogenicidad. No todas las proteínas virales o sus fracciones son útiles como vacunas. Aquellas que son eficaces se denominan «determinantes o epitopos mayores de inmunogenicidad», y constituyen las dianas virales por excelencia ya que, por una parte, se encuentran conservadas en todas las variantes y, por otra, inducen una potente respuesta inmune. Su identificación es, por lo tanto, clave. En el caso del VIH solo trabajos muy recientes permiten definir algunos de dichos determinantes, aunque persiste la duda de si los epitopos inmunodominantes identificados difieren entre las distintas variantes virales, lo que representa una limitación importante para preparar una vacuna universal.
- La definición de parámetros de protección inmune eficaz. En el paciente infectado por VIH se ha descrito una respuesta inmune intensa que abarca prácticamente todos los mecanismos efectores del sistema inmune, pero desconocemos cuáles de estos mecanismos son realmente eficaces para protegernos y controlar la infección.
- Mecanismos de escape a la respuesta inmune.
 - *Variabilidad genética.* La tasa de variabilidad del VIH es debida a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa (una sustitución por 10^{-3} a 10^{-4} nucleótidos y ronda de copia). Esta falta de fidelidad tiene una

doble consecuencia: por una parte, se produce una gran proporción de virus defectivos y, por otra, se genera una alta diversidad en las proteínas del virus que le permiten escapar al control de la respuesta inmune específica. A la variabilidad debida a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa se añaden otros mecanismos, como la recombinación génica que origina nuevos subtipos y virus «mosaico» entre distintos subtipos. Algunos autores sugieren que esta variabilidad de subtipos supone un obstáculo de gran importancia para el desarrollo de una vacuna universal y que deberían fabricarse vacunas *ad hoc* basadas en los subtipos circulantes en cada región, aunque este es un tema todavía muy debatido. Otros datos muestran que las respuestas celulares y humorales inducidas por la vacunación y los anticuerpos de pacientes neutralizadores de élite son capaces de neutralizar otros subtipos, lo que plantea la posibilidad de conseguir una vacuna universal a pesar del alto grado de variabilidad del VIH.

- *Enmascaramiento de epítomos de neutralización.* La estructura de la envuelta viral en su forma nativa oculta los dominios de interacción con los correceptores virales. Este enmascaramiento se produce por un doble mecanismo: por una parte, la envuelta viral en la superficie del virión es una estructura trimérica y su propia disposición oculta dominios conservados; por otra parte, los dominios de interacción con los receptores virales únicamente son expuestos cuando se produce la unión a CD4. Este doble enmascaramiento de los epítomos de neutralización explicaría la dificultad no solo para generar anticuerpos frente a determinantes comunes de la envuelta, sino la dificultad de dichos anticuerpos para acceder a sus dominios de neutralización, que solo son expuestos en el estrecho contacto de interacción entre la membrana viral y la plasmática. A estos mecanismos se añade la glicosilación de los residuos aminoácidos de los epítomos reconocidos por los anticuerpos neutralizantes que forman estructuras complejas de carbohidrato –escudos glicano– que protegen del acceso de los anticuerpos. Todos estos mecanismos demuestran que la envuelta se halla dotada de una gran flexibilidad y variabilidad estructural y, por tanto, de una extraordinaria capacidad de escape. Esto hace su neutralización por anticuerpos extremadamente difícil, lo que representa uno de los mayores obstáculos para obtener una vacuna preventiva eficaz.
- *Rapidez en el establecimiento de la infección.* Después de su inoculación en el organismo, en muy pocos días el virus se acantona en «reservorios» celulares en los que persiste a pesar de la respuesta inmune.

SITUACIÓN ACTUAL EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA FRENTE A VIH

Todos los abordajes realizados en estos 20 años han fracasado tanto en modelos experimentales como en ensayos en humanos. Los modelos clásicos similares a los de otras vacunas y basados en virus atenuados, inactivados o inmunización con la proteína de la envuelta han fracasado. La utilización de virus atenuados se encuentra expresamente prohibida por las autoridades reguladoras dado el riesgo de que estas preparaciones provoquen SIDA. Las preparaciones de virus inactivados se han utilizado, sobre todo, en vacunas terapéuticas y no han demostrado eficacia en los ensayos realizados. Los estudios que utilizan proteínas recombinantes (gp120/gp160) son los únicos que han alcanzado la fase III, pero los resultados no han mostrado ningún beneficio en la protección frente a la infección.

Debido a estos fracasos, a partir de los años 90 se generaron nuevos prototipos de vacunas basados en la modificación genética de otros virus en los que se introducen genes del VIH para que al expresarlos induzcan una potente respuesta inmune celular. Así, se han utilizado vectores de poxvirus y adenovirus combinados con ADN viral y potenciadores de la respuesta inmune. Desgraciadamente, los datos publicados de estos ensayos muestran que estas vacunas no son protectoras en animales y que la inducción de una respuesta celular en humanos es débil y se produce en un porcentaje muy reducido de pacientes. Por último los resultados del estudio STEP en los que se utilizó como vacuna un adenovirus recombinante en que se introdujeron genes del VIH mostraron una mayor tasa de infección en un subgrupo de pacientes vacunados que en el grupo control. Estos resultados han supuesto de hecho un freno en los estudios clínicos con estos prototipos de vacunas.

A partir de los resultados del ensayo STEP resurge en la comunidad científica el paradigma de que una vacuna eficaz tiene que ser capaz de generar vacunas inductoras de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro. Generar este tipo de anticuerpos representa un gran desafío dados los mecanismos de escape viral a este tipo de respuesta inmune. Como se ha comentado previamente investigaciones recientes en pacientes cuyo suero presenta la capacidad de neutralización de una gran variedad de cepas virales ha permitido definir la estructura y dianas virales de estos anticuerpos en la envuelta viral. Estos hallazgos permiten seleccionar los epitopos virales que deben utilizarse en las futuras vacunas para inducir una respuesta de anticuerpos de amplio espectro capaces de bloquear la infección.

ALGUNAS PREGUNTAS PLANTEADAS EN EL MOMENTO ACTUAL

- ¿Por qué es tan difícil saber si obtendremos una vacuna frente al SIDA? En la mayoría de las vacunas la respuesta inmune inducida no impide la infección sino el establecimiento de la misma y el desarrollo de enfermedad: el germen infecta, pero la respuesta inmune impide su

propagación y destruye las células infectadas, erradicando así la infección. En el caso de la infección por VIH sabemos que, tras el primer inóculo, la infección se establece en un periodo muy corto de tiempo infectando un reservorio importante de células en el sistema inmune. Por lo tanto, es posible que, a pesar de la respuesta inmune inducida por una vacuna, el virus pueda «establecerse» en los reservorios y desde allí replicar de forma persistente. Por este motivo, la inducción de una respuesta inmune que erradique un retrovirus es un desafío nuevo en el desarrollo de vacunas, lo que hace difícil predecir si la obtención de una vacuna frente a VIH será posible.

- ¿Qué objetivos debe alcanzar una vacuna frente al SIDA? Un aspecto muy debatido es el «objetivo final» que debe alcanzar la vacuna. Algunos científicos proponen que, si no es posible inducir una «inmunidad completa» que erradique la infección, puede bastar una respuesta inmunitaria capaz de controlar el nivel de replicación viral a niveles lo suficientemente bajos para que no se produzca la destrucción del sistema inmune. El objetivo no sería tanto evitar la infección como atenuarla, de manera que los pacientes infectados se transformen en sujetos capaces de convivir con el virus. Sin embargo, es dudoso que a medio o largo plazo la «atenuación de la infección» sea un fenómeno definitivo. Otro aspecto debatido es el nivel de protección que debe «exigirse» a la vacuna. Frente a la alta eficacia de protección de la mayoría de las vacunas (superior al 90%) en distintos foros se consideran «suficientes» tasas de protección situadas en torno al 25%. La eficacia de estas vacunas parcialmente protectoras es una incógnita. Quizás, en países o poblaciones de riesgo con altas tasas de prevalencia, una vacuna de este tipo pueda conseguir un beneficio, pero desconocemos a medio plazo su impacto real en la evolución de la epidemia. No hay que olvidar que uno de los mecanismos de eficacia de las vacunas es el derivado de su «impacto poblacional» al disminuir la prevalencia de la infección y la posibilidad de transmisión del germen en la población general. Este factor poblacional no existiría con las tasas de protección propuestas.
- ¿Vacuna universal o vacuna «a la carta»? Algunos autores sugieren que la variabilidad entre subtipos representa un obstáculo para el desarrollo de una vacuna universal y que deben fabricarse vacunas basadas en los subtipos circulantes en cada región. Sin embargo, los nuevos prototipos de vacunas utilizan como dianas genes virales que tienen una variabilidad mucho menor que la envuelta. De hecho,

distintos trabajos demuestran que la respuesta inmune inducida por la vacunación frente a un subtipo del VIH es activa frente a otros subtipos.

CONCLUSIÓN

Hasta el momento actual no hemos conseguido una vacuna eficaz frente al VIH. Sin embargo los estudios realizados nos han permitido conocer por una parte los motivos por los que los ensayos realizados han fracasado y por otra revelar los «talones de Aquiles» del virus o dianas susceptibles a la neutralización por anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Letvin NL. Progress and obstacles in the development of an AIDS vaccine. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6:930-939.
- Whitney JB, Ruprecht RM. Live attenuated HIV vaccines: pitfalls and prospects. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17:17-26.
- González N, Alvarez A, Alcamí J. Broadly Neutralizing Antibodies and their Significance for HIV-1 Vaccines. *Curr HIV Res.* 2010; 8:602-612.
- Flynn NM, Forthal DN, Harro CD et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2005; 191:654-665.
- Barouch DH, Korber B. HIV-1 vaccine development after STEP. *Annu Rev Med* 2010; 61:153-167.
- Mascola JR, Montefiori DC. The role of antibodies in HIV vaccines. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28:413-444.
- Plotkin SA. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 401-409.
- Reks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med.* 2009; 361:2209-2220.
- Montefiori D, Sattentau Q, Flores J, Esparza J, Mascola J. Antibody-based HIV-1 vaccines: recent developments and future directions. *PLoS Med.* 2007; 4(12):e348.
- Pantophlet R, Burton DR. GP120: target for neutralizing HIV-1 antibodies. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24:739-769.
- Zolla-Pazner S, Cardozo T. Structure-function relationships of HIV-1 envelope sequence-variable regions refocus vaccine design. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10:527-535.

