

¿Dónde están las vacunas?

En el pasado número de LO+POSITIVO os introdujimos al mundo de las vacunas del VIH mediante un breve repaso a los obstáculos con que se enfrenta su desarrollo y a los requisitos que habría de cumplir la vacuna anti-VIH ideal. En las páginas que siguen os

ofrecemos una apretada descripción de los diferentes prototipos de vacunas en estudio, señalando su momento actual de desarrollo. [Ver *Lo que siempre quisiste saber sobre los ensayos clínicos en LO+POSITIVO 12* para más información sobre las fases de investigación en medicina].

36

Si hacemos una multiplicación básica [1], resulta que, hoy en día, el número de diseños de vacunas, sean éstas preventivas o terapéuticas, podría acercarse al millar: **11 estrategias** diferentes de construcción de vacunas x **9 antígenos** del VIH utilizables x **más de 10 subtipos** del VIH existentes en el planeta. La terca realidad, sin embargo, parece ignorar tales cálculos: sólo 30 prototipos han llegado a ensayos clínicos y únicamente uno de ellos ha alcanzado la fase III de desarrollo. Encima, la inmensa mayoría de la investigación en vacunas se ha centrado en el subtipo B del VIH, dejando de lado los subtipos responsables de un 75% de las infecciones del planeta (pobre, por cierto). De no darse las circunstancias que permitan acelerar los procesos de investigación y aprobación de vacunas [2], cualquier prototipo en experimentación preclínica puede tardar entre 16 y 20 años en llegar a ser una realidad sanitaria, si es que llega. Sin duda, resulta crucial que el esfuerzo extra de todas las partes implicadas se concentre en conseguir que al menos alguno de los prototipos de vacunas anti-VIH que listamos a continuación lo consiga con mayor rapidez.

De subunidades recombinantes: son vacunas genéticamente manipuladas para producir uno o más genes, en este caso del VIH. La vacuna experimental de la compañía biotecnológica VaxGen, AIDSVAX, se basa en este principio: está hecha de un trozo o subunidad de la cubierta del VIH llamado glicoproteína120 (gp120), que es el 'gancho' utilizado por el VIH para comenzar su fusión con las células a infectar, y por tanto, una de las dianas de los anticuerpos que neutralizan o previenen la infección por VIH. La exitosa vacuna contra la hepatitis B es un ejemplo ya conseguido de este tipo de vacunas. **Candidatas en ensayos clínicos:** AIDSVAX es la primera vacuna preventiva anti-VIH que ha llegado a ensayos clínicos de eficacia (fase III de desarrollo), y ello con dos prototipos diferentes: uno elaborado con gp120 del subtipo genético B del VIH (el predominante en occidente) y que se estudia en docenas de centros de Estados Unidos y

Canadá (además de en Amsterdam como único sitio europeo), y el elaborado con gp120 de los subtipos B y E, que se investiga con voluntari@s en Tailandia. Según las previsiones iniciales, esta fase III se prolongaría hasta el próximo año, aunque se espera disponer de datos preliminares antes de fin de 2001. Por otra parte, existen prototipos a base de gp140 y de p24 en fase I de investigación clínica.

De ADN: su diseño aplica las tecnologías más novedosas y se cree que podrían ser bastante más fáciles de fabricar que otros prototipos. Básicamente, usan pedazos de ADN de VIH incorporados en un plásmido de bacteria [Ver GLOSARIO], que, al inyectarse en la piel o músculo, pasan a formar parte del material genético de las células del huésped. Cuando al reproducirse éstas comienzan a producir proteínas del VIH, alertarán al sistema inmune y provocarán su respuesta. **Candidatas en ensayos clínicos:** el concepto de vacunas de 'ADN desnudo' se ha mostrado prometedor en estudios preclínicos con otras enfermedades y, de hecho, dos prototipos diferentes anti-VIH se encuentran en fase I de investigación clínica: uno desarrollado por Merk Sharp & Dohme y otro por Wyeth.

De vector viral vivo recombinante: estas vacunas se basan en la inserción de material genético del VIH en virus inofensivos (los vectores o conductores) que después 'presentan' los pedazos de proteínas del VIH que producen al sistema inmune del huésped, lo que habría de conducir al desarrollo de respuestas específicas contra el VIH. La ventaja potencial de esta estrategia sería conseguir la eficacia de las vacunas vivas atenuadas [ver más abajo] pero con mucha más seguridad. La complejidad de los genes de VIH utilizados ha ido creciendo con el tiempo, y hoy en día existen varios prototipos, mayormente en fases tempranas de investigación: de vectores de alfavirus (el de la encefalitis equina, por ejemplo), de adenovirus, de virus adeno-asociados y de virus de la viruela (por ejemplo, el conocido por afectar a los canarios o canarypox o el vaccinia, que es otro virus de la viruela). El gran número de modelos en estudio y lo difícil de decidir qué genes del VIH utilizar en el vector y en qué subtipo del VIH basar estas vacunas refleja muy bien la urgente necesidad de estrategias científicas que consigan dar prioridad a las más prometedoras, con el fin de que lleguen aceleradamente a ensayos de eficacia (fase III). En

este sentido, parece posible que las vacunas con vector canarypox sean las próximas en alcanzar tales ensayos clínicos a gran escala con seres humanos. **Candidatas en ensayos clínicos:** por frustrante que resulte reconocerlo, lo cierto es que a pesar de la significativa actividad de varios de los prototipos de vector viral vivo registrada en los estudios preclínicos, tan sólo dos de ellos se encuentran en investigación clínica, o sea, con seres humanos. Concretamente, existen prototipos de vector canarypox en fase II de desarrollo y de vaccinia en fase I.

segura que la de las vacunas vivas atenuadas, pero su desarrollo en el campo del VIH se ha visto frenado por los problemas técnicos inherentes a la producción de virus de VIH que mantengan su integridad al tiempo que son física y químicamente inactivados. **Candidatas:** ninguno de los prototipos de vacunas inactivadas enteras ha llegado a probarse con humanos, aunque los experimentos más recientes con cepas primarias (frente a las adaptadas en el laboratorio), indican que comienzan a afianzarse alternativas más seguras y eficaces que sí podrían conseguirlo.



De combinación: asumiendo que la protección frente al VIH parece exigir un amplio espectro de respuestas inmunes que incluyan la humoral (anticuerpos neutralizadores), y la celular (citoquinas, quimioquinas y linfocitos T citotóxicos), las estrategias combinadas optan por diseñar regímenes basados en dos o más de las aproximaciones descritas más arriba. **Candidatas:** existen agentes basados en la combinación del vector canarypox con la proteína gp120 en Fase II de desarrollo clínico.

De péptidos sintéticos: se basan en la elección de pedazos muy cortos (péptidos) de las proteínas antígenas del VIH, que ya han demostrado extensamente en el laboratorio que son capaces de provocar respuestas protectoras si se presentan adecuadamente al sistema inmune. **Candidatas:** existen varios prototipos (de péptido p17, de lipopéptidos y del péptido V3) en fase I de desarrollo.

De vector bacteriano vivo recombinante: análogas a las anteriores en cuanto a concepto, en estas vacunas la manipulación genética se efectúa en bacterias en lugar de virus. La idea es que los vectores bacterianos podrían resultar más baratos, y además permitirían fabricar vacunas de toma oral, siempre más convenientes y más aún si se piensa en su uso en zonas empobrecidas. La salmonela o la listeria son algunas de las bacterias en estudio. **Candidatas:** con la excepción de un vector de salmonela que ha llegado a ensayos clínicos de fase I, ningún otro inmunógeno de esta clase ha pasado de las fases preclínicas de investigación.

Vivas atenuadas: Muchas vacunas, como la del doctor Sabin contra la polio o la del sarampión, consisten en virus vivos que pueden infectar las células del huésped y replicarse pero que están demasiado debilitados (atenuados) como para causar enfermedad. Al aprender a reconocer y combatir al virus debilitado, se espera que el sistema inmunitario proteja al organismo en caso de verse expuesto a cepas de virulencia 'normal'. Sabemos que la inoculación de virus de la inmunodeficiencia simia (VIS) atenuados en monos ha conseguido su protección en la mayor parte de los casos, pero la ocurrencia de SIDA en un pequeño porcentaje de los mismos nos recuerda que la seguridad de este tipo de vacunas ha de afianzarse, demostrando que la vacuna atenuada no es capaz de revertir a formas más virulentas del VIH que puedan causar SIDA. **Candidatas:** así las cosas, ningún prototipo de este tipo de vacunas ha llegado aún a autorizarse para su investigación con seres humanos.

Inactivadas enteras: la vacuna antipolio del doctor Salk o la de la hepatitis A son algunos ejemplos bien conocidos de esta tradicional estrategia de vacunación. En nuestro caso, su ventaja sería presentar el espectro completo de las proteínas del VIH en la forma de virus inactivados y por tanto incapaces de infectar y replicarse. En principio, se trata de una estrategia más

Vacunas 'jennerianas': Hace más de 200 años, el médico rural inglés Edward Jenner, intrigado al observar que las lecheras parecían sistemáticamente libres de la entonces temible viruela, llevó a cabo un experimento de ética y seguridad más que dudosas: inoculó a un niño de 8 años con un virus de la viruela de las vacas, similar al de la viruela humana pero mucho menos patogénico, y al cabo de seis semanas le inoculó con el de la viruela. El muchacho se salvó de sufrir la enfermedad, y Jenner figura desde entonces como el pionero de las estrategias inmunogénicas basadas en el uso de virus 'similares' a aquel frente al que se desea generar inmunidad. **Candidatas:** el concepto 'jenneriano' se está explorando con el virus de la inmunodeficiencia simia y con algún lentivirus de otras especies (de las cabras, por ejemplo), pero ninguno ha pasado de los estudios preclínicos.

Otros diseños de vacunas: aunque tampoco hayan salido aún del laboratorio, estos dos últimos diseños de prototipos podrían tener un futuro en el mundo de las vacunas anti-VIH: **de partículas similares a virus** (virus incompletos producidos por células infectadas con partículas o partes del ADN de VIH) y los llamados **vacunas complejas** (que dirigen las respuestas inmunitarias hacia los receptores del huésped, por ejemplo, tratando de bloquear los receptores CD4 o CCR5 de las células T para así impedir que el VIH se una a éstas y las infecte).

[1] International AIDS Vaccine Initiative (IAVI); *Scientific Blueprint 2000*, pág. 15. www.iavi.org

[2] De acuerdo con la estrategia de acción propuesta por IAVI (*Scientific Blueprint 2000*, pág. 27), este período temporal podría acortarse hasta los 8-10 años.

