



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

LA VACUNA PARA EL SIDA

Autor: Raúl Jiménez Tizón

D.N.I.: 47496317-Y

Tutor: Luis Miguel Bedoya del Olmo

Convocatoria: Febrero 2016

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS.....	8
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
Factores virológicos de evasión del sistema inmune del VIH-1	9
Factores inmunológicos claves en la respuesta a la infección	10
Estrategias de inmunoterapia e inmunoprofilaxis	13
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

El SIDA, último estadio de la infección del VIH, es una terrible enfermedad que se ha cobrado millones de muertes desde su descubrimiento. Las características del virus y la inmunopatogénesis del proceso infeccioso, muy compleja, han sido muy estudiados. Gracias al ahínco de los científicos, a día de hoy ya se cuenta con métodos diagnósticos y tratamientos farmacológicos que permiten controlar el progreso hacia el SIDA, pero el verdadero reto consiste en crear una vacuna efectiva que proteja frente al VIH. Con esta revisión bibliográfica se pretende dar a entender la dificultad que conlleva esta tarea, debido a las propiedades del virus y la inoperancia de la respuesta inmunitaria contra él, así como exponer las múltiples estrategias de inmunoprofilaxis e inmunoterapia que se han propuesto hasta hoy. De los pacientes que, de manera natural, no desarrollan el SIDA, se ha extraído que la respuesta celular citotóxica y los anticuerpos ampliamente neutralizantes son claves en el control de la infección. La inmunización pasiva con estos últimos parece muy prometedora en la inmunoterapia anti-VIH. Por otro lado, la inmunización activa con vacunas incluye diferentes técnicas que buscan estimular la respuesta humoral y/o celular, siendo destacables los regímenes de sensibilización-refuerzo. Actualmente no se ha conseguido aún una vacuna que permita la erradicación del VIH y el SIDA.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA o *AIDS* en inglés), es una inmunodeficiencia secundaria que cursa con una profunda depresión del sistema inmunitario y que, en consecuencia, abre las puertas a múltiples infecciones capaces de comprometer la vida de los afectados por este cuadro clínico. La enfermedad se descubrió en 1981 en los Ángeles, EEUU, y en 1984 Robert Gallo y Luc Montagnier aislaron por primera vez el que parecía ser el agente causante, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH o *HIV* en inglés)¹, que pronto pasaría a distinguirse como VIH-1 tras el posterior descubrimiento en 1986 de un segundo tipo de VIH: el VIH-2, menos relevante por su menor patogenicidad. En ambos el origen sugiere hallarse en simios africanos portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Simiana (VIS o *SIV*).

El VIH-1 es un virus de la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*. Estructuralmente nos encontramos con un virión de un tamaño aproximado de 80-110nm, cubierto por una envoltura lipídica adquirida en su ciclo viral. En el interior de su cápside encontramos dos hebras idénticas de RNA monocatenario y el enzima transcriptasa inversa o retrotranscriptasa, característico de los retrovirus. La envoltura lipídica presenta una serie de espículas (*spikes*), que son glicoproteínas *Env* constituidas por un hetero-trímero gp160 que se forma de tres monómeros gp120 superficiales y tres monómeros gp41 transmembranales² (**Figura 1**).

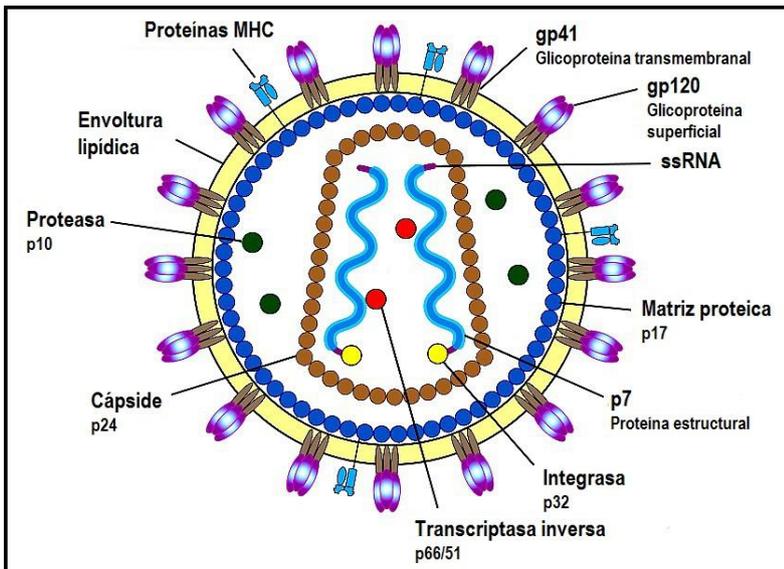


Figura 1. Virión VIH-1. El virus consta de una cápsida icosaédrica troncocónica que contiene dos hebras idénticas de RNA monocatenario (ssRNA) y parte de la maquinaria de replicación (integrasa y transcriptasa inversa o retrotranscriptasa). La proteasa se encuentra fuera de la cápsida. Las hebras de ssRNA se rodean de p7, una proteína estructural que se adhiere a las cadenas de ácido nucleico. Rodeando a la cápsida, el virión presenta una matriz proteica cubierta por la envoltura lipídica, en la cual se insertan una media de 14 espículas, además de presentar proteínas MHC de clase I y II procedentes de la membrana de la célula hospedadora. Fuente: *Infirmus.es [Internet]. España: Infirmus. La web de la enfermedad y la salud; [actualizado 9 Dic 2014; citado 15 Ene 2016]. Disponible en: www.infirmus.es/vih-infeccion-aguda-2/*

Todas las proteínas estructurales del virus son codificadas a partir de genes implícitos en su genoma: *Gag* (codifica las proteínas que rodean al ssRNA y las proteínas de la cápside y la matriz proteica), *Env* (codifica las glicoproteínas gp41 y gp120 de la envoltura), y *Pol* (codifica la maquinaria de replicación: retrotranscriptasa, integrasa y proteasa). Además, presenta genes que codifican proteínas reguladoras de la expresión vírica (*Tat*, *Rev*) y genes que codifican proteínas accesorias necesarias para la maduración del virión (*Nef*, *Vpu*, *Vif*, *Vpr*)³.

En su ciclo viral el VIH-1 tiene como diana primordial la molécula CD4, una proteína de membrana presente principalmente en los linfocitos T CD4⁺ (LT CD4⁺), coordinadores esenciales de la respuesta inmunitaria adaptativa. Otras células CD4⁺ son los macrófagos o las células dendríticas (DC). En la fase temprana del ciclo el virus se une a CD4 a través de gp120, lo que lleva a que esta glicoproteína sufra cambios conformacionales en su estructura que exponen su dominio V3. Esto le posibilita unirse a un correceptor para facilitar su entrada: CCR5 o CXCR4, hablándose de cepas R5 o cepas X4 en función de que se unan con preferencia a uno u otro, respectivamente. Esta segunda unión activa un cambio estructural, esta vez en gp41, que muestra un dominio altamente hidrofóbico que se ancla a la membrana celular, permitiendo así la aproximación y fusión de la envoltura lipídica del virus con ésta. De este modo la nucleocápsida entra en el citoplasma celular, donde se decapsida y libera el ssRNA y la maquinaria de replicación del virus. La retrotranscriptasa, a partir del ssRNA, sintetiza dsDNA, que se integra en el DNA de la célula hospedadora gracias al enzima integrasa, quedando el VIH-1 en forma de provirus latente. Posteriormente este provirus entra en la fase tardía del ciclo viral: se activa y comienza a transcribirse en cadenas de ssRNA para componer los nuevos genomas, y en mRNA para la síntesis de nuevas proteínas estructurales, que son procesadas por la proteasa para dar plena funcionalidad a las nuevas partículas víricas ensambladas. Los viriones recién formados se liberan

del hospedador, adquiriendo su envoltura lipídica a partir de la membrana celular, donde se insertan previamente las nuevas espículas procesadas^{4,5,6,7}. La consecuente destrucción de la célula CD4⁺ por efecto citopático directo cierra el ciclo.

El VIH-1 desarrolla su ciclo viral mayoritaria y más eficazmente en LT CD4⁺ activados. Esto parece explicarse porque la replicación viral requiere dos condiciones celulares principales: altos niveles de nucleótidos y ATP para la retrosíntesis de dsDNA, y el factor nuclear celular NFκB activado para la reactivación y transcripción del provirus. Ninguno de los dos requisitos se dan en los LT CD4⁺ *naive* o *resting*, lo que dificulta la replicación del VIH-1⁷.

La infección por el VIH-1 conlleva tres estadios clínicos principalmente: primoinfección, periodo de latencia clínica y SIDA. En primer lugar la primoinfección, en la que el paciente puede ser asintomático o presentar el Síndrome Retrovítico Agudo (SRA), similar al síndrome mononucleósico. El sistema inmune (SI) responde, de tal manera que consigue contener la viremia inicial y entrar en un largo periodo de latencia clínica (asintomático), asociado o no a linfadenopatías generalizadas persistentes, en el que el virus encarna una continua lucha contra el SI. Poco a poco, el VIH-1 supera los esfuerzos inmunitarios, desarrollándose así, en una media de unos 10 años, el último estadio: el SIDA. Esta última etapa supone una depresión inmunitaria muy marcada, lo que facilita el desarrollo de múltiples infecciones sistémicas (tuberculosis, neumonías...) e, incluso, neoplasias (sarcoma de Kaposi). En este estado, los pacientes terminan falleciendo en un tiempo máximo de 3 años. El virus puede ser transmitido en cualquiera de los tres estadios clínicos a través de fluidos corporales infectados, principalmente sangre y semen. En consecuencia, la infección ocurre por vía parenteral y por vía sexual (se considera una ETS). Además, el VIH-1 tiene la capacidad de transmitirse por vía vertical transplacentaria, perinatal o a través de la leche materna. No hay evidencia de que se contagie por secreciones respiratorias, por vía fecal-oral o por contacto no sexual (abrazos o besos)^{4,5,8}.

Por tanto, el VIH-1 puede entrar al organismo vía mucosas o vía sanguínea. En la transmisión sexual, el virus, libre o preferentemente asociado a una célula infectada, puede atravesar la mucosa genital mediante transcitosis o aprovechando los posibles deterioros que haya en esta primera barrera⁹. Llega así al tejido linfoide asociado al intestino (GALT), donde establece la infección inicial. Este órgano linfoide se encuentra en contacto continuo con múltiples patógenos, por lo que suele presentar abundantes LT CD4⁺ activados (incluyendo células de memoria), además de DCs y macrófagos. Esos LT CD4⁺ activados constituyen el primer objetivo del VIH-1, comenzando así la replicación y diseminación local por el tejido linfoide⁷. En este contexto, las células de Langerhans (LC) inmaduras, un tipo de DCs presentes en la epidermis y mucosas como la digestiva, internalizan las partículas víricas a través de lectinas tipo C, como DC-SIGN o

langerina. La unión del virus a DC-SIGN conlleva su incorporación en un compartimento no lisosomal de las LCs, donde mantiene su capacidad infectiva y no es procesado. Si la transmisión es parenteral, el VIH-1 es principalmente captado por DCs plasmacitoides circulantes (pDC). En ambos casos el virus puede llegar a infectar productivamente las DCs (expresan CCR5/CXCR4 y bajos niveles de CD4), aunque con menor efectividad que a los LT CD4⁺ activados¹⁰.

En cualquier caso, ya sea porque transporten el virión en su interior o en su superficie, o porque estén infectadas, las LCs o pDCs maduran y diseminan el VIH-1 hacia los ganglios linfoides periféricos, donde interactúan con los LT CD4⁺. En este contacto se establece una sinapsis virológica que facilita el paso del VIH-1 a las células T a través del proceso conocido como transinfección, o cis-infección si la DC había desarrollado previamente la infección. Por tanto, lejos de estimular la respuesta linfocitaria T, este contacto DC-linfocito lleva a la muerte de ambas células^{10,11}. Sin embargo, en la infección por VIH-1 se ha visto que hay linfocitos T activados específicos del virus. Cabe pensar entonces en cómo se generan si las DCs no pueden procesar el virión internalizado, además de que, si desarrollan infección, muestran una capacidad de captura, procesamiento y presentación antigénica deteriorada¹⁰. Parece ser que esta activación linfocitaria es realizada por DCs sanas, que presentan antígenos del VIH-1 procedentes de células T infectadas apoptóticas, de virus opsonizados por anticuerpos o el complemento, o de viriones defectuosos no infectivos generados durante la replicación viral. Estos antígenos son presentados a través de proteínas MHC clase II y I a los LT CD4⁺ y CD8⁺ respectivamente, lo que permite estimular la respuesta celular específica anti-VIH-1¹¹. Como factor virológico, también se ha visto que la proteína vírica *Tat* liberada de las células infectadas puede activar LT CD4⁺ no infectados¹².

Resultado de todo este proceso, rápido se detecta el virus en sangre (**Figura 2**). Se produce una destrucción masiva de LT CD4⁺ activados, especialmente en el sistema GALT. El SI innato en mucosas y periferia intenta placar la replicación viral, con nulos resultados. Por tanto, en la primoinfección, la ausencia de una respuesta adaptativa permite un aumento exponencial de la viremia. En este panorama tan adverso, las DCs, nexos de unión entre el SI innato y adaptativo, activan los LT CD4⁺, que estimulan una respuesta celular y humoral. Se produce así, en unas pocas semanas, una expansión clonal de LT CD8⁺ citotóxicos, y los linfocitos B desarrollan todo un arsenal de anticuerpos contra el virus (ocurre la seroconversión). Con ello se consigue un control casi completo sobre el VIH-1, habiendo una caída brusca y relativa estabilización de la viremia, así como una pequeña recuperación en la población linfocitaria. El paciente entra en la fase de latencia clínica, caracterizada por la confrontación continua entre el SI y el VIH-1. El problema es que el VIH-1 está muy capacitado para evadir la inmunidad, tiene una alta tasa de mutación antigénica, y destruye las principales células CD4⁺ inmunitarias. Además, el paciente

desarrolla un estado de hiperactivación inmune crónico: se generan continuamente poblaciones linfocitarias antivirales a raíz de la sobrecarga antigénica extrema que supone la infección. Esto conlleva un “envejecimiento” precoz del SI, siendo cada vez menos efectivas las respuestas celulares. Se piensa que la translocación bacteriana debida al profundo daño en GALT es uno de los motivos de la hiperactivación crónica, que acelera la progresión al SIDA⁷.

Esta situación lleva a un paulatino declive de la capacidad del SI para controlar la infección. Las poblaciones linfocitarias disminuyen y la viremia se impone, lo que deteriora cada vez más la respuesta humoral/celular. El recuento menor de 200 LT CD4⁺/μL de sangre marca el fin de la lucha, en el que se establece el SIDA^{4,5} y el SI queda como un yermo, incapaz de combatir las variadas infecciones oportunistas que terminan acabando con la vida del paciente.

Aunque lento, este fulminante proceso infeccioso ha sido motivo de múltiples investigaciones desde 1981. A día de hoy ya se cuenta con diversos métodos de diagnóstico basados principalmente en la detección de anticuerpos o la carga viral plasmática que permiten revelar a tiempo la infección, así como con eficaces tratamientos farmacológicos antirretrovíricos, como el TARGA (*HAART* en inglés), que permiten mantener la viremia en un nivel que puede ser controlado por el SI y evitar así la progresión de la enfermedad^{4,5}. Del mismo modo, diferentes estrategias preventivas se han ido desarrollando: (I) métodos profilácticos generales como el uso de preservativos o el análisis de control de las donaciones de sangre y órganos^{4,5}; (II) profilaxis farmacoterapéutica (preexposición y postexposición) en contactos frecuentes o de alto riesgo (respectivamente), más asociada a países desarrollados¹³; y (III) microbicidas tópicos para evitar el riesgo de transmisión sexual, más asociado a países en vías de desarrollo^{14,15}.

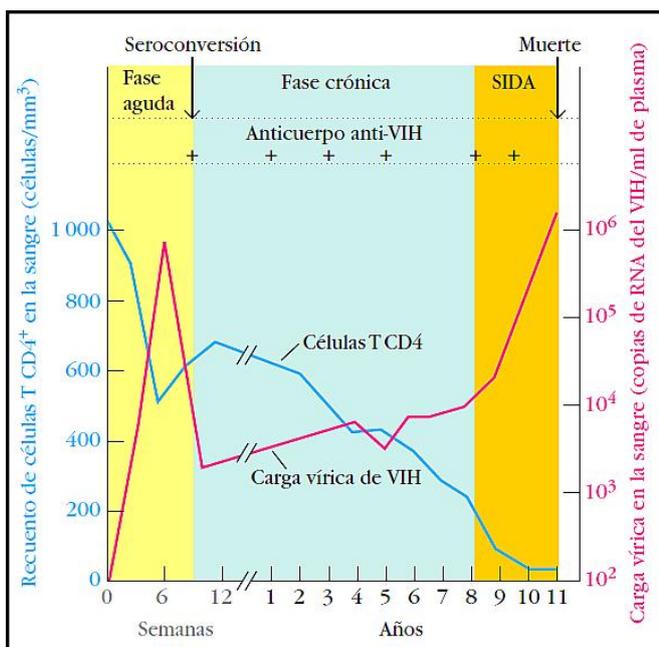


Figura 2. Evolución de la infección por el VIH-1. Fuente: Thomas JK, Richard AG, Barbara AO. *Inmunología de Kuby*. 6ª Ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2007.

Pero el gran desafío, que aún no se ha conseguido superar, es el desarrollo de una vacuna eficaz frente al VIH, ya que nos encontramos ante un virus muy bien diseñado para esquivar y hacer inútiles los factores inmunitarios que se pretenden estimular. Muchos han sido los experimentos fallidos. En el primer ensayo clínico de fase I, en 1987, se probó una vacuna con la subunidad gp160 del virus, que indujo anticuerpos incapaces de neutralizar el virus. Más adelante, la industria VaxGen, en dos estudios de fase III (ensayos AIDSVAX),

incorporó como antígeno vacunal gp120 recombinante, sin resultados positivos. Posteriormente, viendo que la inducción de anticuerpos no parecía eficaz, se optó por estimular la respuesta celular, como en el ensayo STEP de fase IIb, basado en una vacuna recombinante vectorizada con el adenovirus tipo 5. Falló estrepitosamente, habiendo incluso mayor infección entre los vacunados que en el grupo placebo. El ensayo RV144 de fase III fue, sin embargo, un punto de inflexión. Con el fin de estimular tanto la respuesta humoral como la celular, se usaron dos inmunizaciones consecutivas: una primera vacuna “*prime*” (sensibilizante) recombinante vectorizada con Canarypox y una segunda vacuna “*boost*” (refuerzo) con la misma gp120 recombinante de los ensayos AIDSVAX. En contra de lo esperado, la eficacia protectora fue del 31%, muy significativa. Junto al posterior descubrimiento de anticuerpos ampliamente neutralizantes en algunos individuos infectados, el ensayo RV144 renovó las esperanzas por conseguir una vacuna eficaz contra el VIH-1¹⁶. Así, actualmente, en un panorama en el que la pandemia del VIH se ha cobrado en su haber la vida de más de 25 millones de personas⁵, los científicos continúan luchando sin descanso por hallar la definitiva vacuna para el SIDA.

2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este estudio son:

- Comprender los factores virológicos implicados en la evasión del sistema inmunitario que dificultan el desarrollo de una vacuna eficaz.
- Entender los factores inmunológicos clave en la infección del VIH-1, con el fin de una mejor intelección de las tácticas inmunitarias frente al virus.
- Conocer las múltiples estrategias, propuestas hasta el momento, de inmunoterapia e inmunoprofilaxis.
- Conocer los nuevos avances en la vacunología frente al VIH/SIDA.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo se ha realizado bajo una amplia revisión bibliográfica guiada y tutorizada. Los conocimientos más básicos sobre el VIH/SIDA han sido extraídos de libros (microbiología, inmunología y virología), páginas web de referencia (CDC, NIH), tesis y guías científicas. Para el abordaje en profundidad de la inmunopatogenia del virus y los objetivos propuestos, se ha tenido como principal fuente de información casos clínicos y artículos de revisión sobre el VIH/SIDA de revistas científicas, recogidos, en su mayoría, de la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed de la *National Library of Medicine* (NLM).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Factores virológicos de evasión del sistema inmune del VIH-1

El VIH-1 es un virus que, desde que se aisló, ha dejado perplejos a los investigadores en más de una ocasión. Las estrategias vacunales habituales, como la inducción de anticuerpos, resultan ser inútiles contra este patógeno. Esto es debido a que el VIH-1 cuenta con diversos factores virológicos que le permiten burlar las defensas inmunitarias y, por tanto, obstaculizar el desarrollo de vacunas: (I) durante su ciclo viral puede quedar integrado como provirus latente en el DNA celular. Incluso el propio virión puede volverse latente en vacuolas dentro del hospedador. En ambos casos se establece un reservorio en el que el virus permanece invisible al SI, pudiendo persistir fundamentalmente en LT CD4⁺ de memoria en estado de reposo; (II) la retrotranscriptasa suele introducir numerosos errores en el genoma, lo que se traduce en una alta tasa de mutaciones antigénicas de las proteínas víricas. En consecuencia, el SI tiene que intentar adaptarse en todo momento a las continuas variantes del VIH-1, haciéndose más difícil su eliminación; y (III) el virus se desplaza directamente de una célula infectada a una sana al establecer sinapsis virológicas. Se produce prácticamente una fusión entre ambas células que permite a los viriones evitar la exposición a los anticuerpos neutralizantes⁷.

La glicoproteína *Env* también es un elemento muy importante de evasión del SI. La subunidad gp120 presenta en su zona exterior 5 regiones hipervariables (V1-V5) que confieren a la envoltura gran versatilidad. También se encuentra altamente glicosilada, formando un escudo de glicanos que impide la unión de los anticuerpos a los epítomos neutralizantes. Además, una de las regiones más vulnerables de *Env*, el sitio de unión con los correceptores, está oculta conformacionalmente. Es decir, no se expone este dominio en la glicoproteína superficial hasta que no interacciona gp120 con CD4 y sufre una reorganización espacial, lo que dificulta mucho la acción humoral².

El VIH-1 también cuenta con la ayuda de sus proteínas virales. Aquí entran en juego *Vif*, *Vpu* y *Nef*. La proteína *Vif* es capaz de anular APOBEC3G, un elemento de defensa antiviral innata, mientras que *Vpu* disminuye la expresión del factor de restricción Tetherina, cuyo papel es tratar de impedir la liberación de las partículas víricas formadas en el ciclo viral. *Nef* reduce la actividad MHC clase I en la superficie de células infectadas, evitando en consecuencia el ataque de los LT CD8⁺ citotóxicos⁷. Por otro lado, durante la infección del virus, se ha descubierto que hay una secuencia peptídica en gp41 responsable de la expresión del ligando NKp44L en LT CD4⁺ (sanos o no), el cual puede ser reconocido por las células *Natural Killer* (NK), que presentan su receptor (NKp44), provocando la lisis del linfocito. *Nef* puede bloquear esa expresión de NKp44L en los LT CD4⁺ infectados, haciéndolos resistentes a la lisis por las células NK¹².

Factores inmunológicos claves en la respuesta a la infección

Como en cualquier otra patología infecciosa, la primoinfección del VIH-1 estimula una respuesta inmune innata precedente a la adaptativa. La activación de células inmunes, especialmente pDC, lleva a la producción de citoquinas antivirales, incluyendo IFN α , que aumenta los factores de restricción antivirales: APOBEC3G (provoca la degradación del DNA proviral) y TRIM-5 α (inhibe la decapsidación del virus tras su entrada al hospedador). Existen otros factores de la inmunidad innata importantes, como *p21* (reduce la susceptibilidad de los LT CD4⁺ activados y macrófagos a ser infectados al inhibir la transcripción del DNA proviral), *t-bet* (estimula la expresión de IFN γ , granzima B y perforina por parte de los LT CD8⁺), e *IL-27* (participa en el desarrollo de la respuesta Th1). La infección aguda resulta también en la activación y expansión de células NK, que tratan de controlar la replicación del virus a través de la lisis de células infectadas. El IFN α está implicado en esta activación¹². Las DCs estimulan la producción de IFN γ (que activa macrófagos) de las células NK y éstas, por su lado, impulsan la maduración de las DCs (mejorando así la inducción de la respuesta citotóxica). La infección por el VIH-1 altera esta interrelación DC-NK, mermando el potencial defensivo de esta estrategia inmune¹⁰.

En las mucosas actúan ciertos factores de defensa innata contra el VIH-1. SLPI (*Secretory Leukocyte Protease Inhibitor*) es una proteína que puede proteger a los LT CD4⁺ activados de la infección por el virus. Principalmente escuda frente a las cepas R5, más relacionadas con la invasión inicial en las mucosas, ya que las cepas X4 están más asociadas a la progresión de la enfermedad. Otro elemento es la lactoferrina, una proteína quelante de hierro libre presente en el tracto genital y en la leche materna, que ha demostrado *in vitro* que tiene capacidad para inhibir al VIH en estadios tempranos. Destacan igualmente las β -defensinas, péptidos que inhiben especialmente las cepas X4 y que pueden suponer un puente entre la respuesta innata y la adaptativa mediante la inducción de la maduración de las DCs. No menos reseñable, el ambiente ácido propio de la mucosa vaginal también dificulta la actividad viral⁹.

La respuesta inmune innata por lo general es ineficaz en la eliminación del VIH-1, por lo que la coactuación de la inmunidad adaptativa suele ser necesaria. Esta incluye principalmente los LT CD4⁺ y LT CD8⁺ citotóxicos específicos (respuesta celular), y los anticuerpos producidos por los linfocitos B (respuesta humoral). Los LT CD4⁺ son los coordinadores oficiales del SI, ya que activan macrófagos, LT CD8⁺ y linfocitos B para que ejerzan sus funciones efectoras. A medida que avanza la infección esta labor merma, siendo cada vez menos eficiente la acción estimuladora de los LT CD4⁺^{4,5}.

Los LT CD8⁺ citotóxicos (CTL) específicos del virus han demostrado ser claves en el control de la replicación viral. Mediante el reconocimiento de antígenos en el contexto MHC clase I, los

CTL destruyen células infectadas por el VIH-1, con el fin de suprimir la replicación activa del virus. Pueden actuar vía citolítica a través de la exocitosis de perforinas y granzimas (predominantemente granzima B), o la activación Fas-FasL de la cascada de caspasas, aunque domina el primero en el control de la infección. En ambos casos terminan induciendo la apoptosis de la célula hospedadora. Así mismo, los CTL tienen la posibilidad de ejercer una vía no citolítica mediante la liberación de las β -quimiocinas RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β ¹⁷. Los correceptores a los que el virus se une en su ciclo viral son receptores de quimiocinas. Por tanto, sus ligandos naturales son capaces de inhibir competitivamente la unión de la partícula vírica, obstaculizando su entrada a la célula. Las β -quimiocinas se unen a CCR5, por lo que dificultan la infección de las cepas R5. En la respuesta inmunitaria también se ha visto que está implicada una α -quimiocina, SDF-1, que se une a CXCR4, antagonizando las cepas X4 del virus⁹.

Por otra parte se hallan los anticuerpos (Ab) anti-VIH secretados por los linfocitos B (LB). Los Abs anti-*Env* han sido muy estudiados, ya que podrían ser una importante diana vacunal. Se distinguen tres tipos de Abs anti-*Env*: no neutralizantes, neutralizantes cepa-específicos, y ampliamente neutralizantes. La neutralización hace alusión a la pérdida de infectividad del virus¹⁸.

Los anticuerpos no neutralizantes, aprovechando la naturaleza relativamente inestable de la glicoproteína *Env*, se unen a espículas defectuosas del virión o restos de éstas procedentes de las células infectadas. Al no ser funcionales, los Abs que se unen a este tipo de *spikes* no logran la neutralización del VIH-1. Sin embargo, mediante la unión de su fragmento Fc a receptores Fc γ R presentes en células del SI innato, pueden contribuir al control de la infección al desencadenar una respuesta celular citotóxica anticuerpo-dependiente (ADCC) y una fagocitosis celular mediada por anticuerpos (ADCP). La respuesta ADCC es mediada por células NK, mientras que la vía ADCP es mediada por monocitos, macrófagos o DCs. Estas actividades son dependientes, entre otros factores, de la glicosilación de la región Fc. Cabe señalar que los Abs neutralizantes también ejercen esta función mediada por el dominio Fc. Además, Abs no neutralizantes como IgG e IgA se ha visto que pueden estar presentes en las mucosas, agregando los viriones e interactuando con las secreciones para atrapar y limpiar de partículas víricas estas áreas. Por su lado, IgA puede prevenir la transcitosis del virus a través de las células epiteliales, y los Abs de capas subepiteliales o submucosas podrían mediar procesos ADCC/ADCP^{12,18}.

Los anticuerpos neutralizantes cepa-específicos se unen a epítomos de vulnerabilidad variables de la espícula funcional del virión, por lo que neutralizan virus autólogos, es decir, las pocas cepas que coincidan en los epítomos. Suelen ser ineficaces debido a la alta tasa mutagénica del VIH-1, que escapa continuamente de estos Abs al modificar esas regiones. Se ha planteado la hipótesis de que la acumulación de Abs neutralizantes cepa-específicos puede conducir a la formación de una

respuesta policlonal capaz de combatir un extenso número de cepas virales. En lo que a amplitud de respuesta se refiere son más importantes los Abs ampliamente neutralizantes¹⁸.

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bnAbs, del inglés *broadly neutralizing antibodies*) se unen a epítomos de vulnerabilidad conservados de *Env*, por lo que neutralizan virus heterólogos, es decir, múltiples cepas que presentan los mismos determinantes antigénicos. Esto explica su amplio espectro neutralizante y su relación con el control de la enfermedad. Las actividades mediadas por el receptor Fc también son importantes en la actividad protectora de los bnAbs¹⁸. A lo largo de la infección hay una co-evolución Ab-virus en la que el VIH-1 muta continuamente para evadir el SI y los Abs, en respuesta a ello, van madurando en su afinidad hacia los epítomos virales para ser cada vez más eficaces en la neutralización de los viriones. Los bnAbs se ha visto que requieren una afinidad muy madurada hacia los epítomos de vulnerabilidad conservados. La maduración de la afinidad de los Abs se debe a procesos de hipermutación somática (SHM) dados en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, donde los LB son sometidos a múltiples ciclos de proliferación, mutación somática y selección clonal. Los bnAbs muestran altos niveles de SHM, relacionándose su amplitud neutralizante con mutaciones concretas que no se dan en los Abs normalmente. Aparte de la madurada afinidad y la elevada hipermutación somática, algunos bnAbs presentan una región CDR H3 larga que les permite penetrar el escudo de glicanos de *Env*. Por otro lado, la mayoría de los nuevos bnAbs caracterizados parecen ser más afines por el virus al mostrar una baja polirreactividad (capacidad de unirse a diferentes antígenos con baja afinidad)^{19,20}.

Los principales epítomos de los bnAbs son el lugar de unión a CD4 (CD4bs, del inglés *CD4 binding site*) en gp120, el glicano N160 del lazo V1/V2 (*V1/V2 loop*) y el glicano N332 de la base del lazo V3 (*glycan-V3*), ambos en gp120, y la región externa próxima a la membrana (MPER) en gp41. Ya se han caracterizado muchos bnAbs que se unen a alguna de estas cuatro dianas, así como otros que no se sabe muy bien todavía con qué determinantes antigénicos interactúan para conseguir esa amplia neutralización (**Figura 3**). Tampoco se conoce con qué frecuencia los bnAbs se unen a cada uno de esos cuatro epítomos durante la infección, ni en qué combinación lo hacen para desarrollar una respuesta serológica amplia y potente contra el VIH-1¹⁹.

CD4 binding site		Glycan-V3	V1/V2 loop	gp41	Others
b12	1NC9	PGT121-PGT123	PG9/PG16	4E10	8ANC195
HJ16	12A12, 12A21	10-1074	PGT141-145	2F5	2G12
NIH45-46, 45-46 ^{G54W}	8ANC131, 8ANC134	PGT125-128,130,131	CH01-CH04	10E8	3BC176/ 3BC315
VRC01-03, VRC06	CH30-CH34	PGT135-137		HK20	
3BNC117, 3BNC60	VRC23	VRC24		Z13	
VRC-PG04	CH103				

Figura 3. Anticuerpos ampliamente neutralizantes. Fuente: Klein F, Nussenzweig M et al. *Antibodies in HIV-1 vaccine. Development and Therapy. Science. 2013; 341: 1199-1204.*

Estrategias de inmunoterapia e inmunoprolifaxis

El reto final de estos estudios es conseguir una vacuna efectiva y segura que le permita al paciente estar totalmente inmunizado a largo plazo frente al mayor número posible de cepas del VIH-1 (y, si cabe, del VIH-2 también), una meta nada sencilla que lleva más de 30 años siendo un quebradero de cabeza para los científicos. Los modelos animales que se han utilizado principalmente para esta tarea, por la mayor semejanza en el desarrollo de la enfermedad, son los primates no humanos (NHM), a los que se les infecta con el SHIV, un VIS que expresa la glicoproteína *Env* del VIH-1. Así mismo son frecuentes los ratones humanizados, en los que se replica la respuesta inmunitaria humana. A día de hoy la investigación en NHM está prohibida, lo que suscita la búsqueda de métodos alternativos de estudio.

El primer patrón en el desarrollo una vacuna eficaz es la respuesta inmunitaria generada por individuos capaces de prevenir o controlar la infección del VIH-1. Aquí surge la primera adversidad, puesto que no hay ninguna inmunidad natural que proteja totalmente contra el virus¹². Sin embargo, hay dos perfiles muy poco frecuentes de pacientes que, aun infectados, permanecen prácticamente asintomáticos y progresan muy lentamente o no progresan hacia el SIDA, manteniéndose estables sus niveles de LT CD4⁺ sin necesidad de terapia antirretrovírica. Hablamos de los controladores de élite (EC) y de los no progresores a largo plazo (LTNP del inglés *Long Term Non Progressors*). Tanto LTNP como EC parecen desarrollar bnAbs (aunque los ECs lo hacen en menor cantidad). Además, en ambos, la actividad de las células NK es mayor, reprimen fuertemente la expresión del ligando NKp44L en LT CD4⁺ (evitando la depleción de células no infectadas)¹², y pueden presentar un perfil de glicosilación en los Abs que favorece las actividades ADCC/ADCP¹⁸. Por su parte, los EC exhiben una potente respuesta inmune celular, destacando la acción de sus LT CD8⁺ específicos, esenciales en el control de la replicación viral. En relación con el SI innato, los EC presentan niveles más altos del inhibidor p21¹².

Existen personas que gozan de una resistencia natural al VIH como resultado de una mutación del correceptor CCR5 (no se expresa en la superficie celular), polimorfismos genéticos que implican genes como IRF1 o Rac2, la activa participación de las proteínas innatas antivirales APOBEC3G y TRIM-5 α , la efectividad de los LT CD8⁺ en la contención de la expansión inicial del virus y/o la posible inmunidad esterilizante por bnAbs¹².

En base a todos estos perfiles, parece ser que la diana fundamental en el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH es la inducción de bnAbs y la respuesta celular¹². Dada la dificultad de esta meta, la transferencia pasiva de Abs monoclonales, obtenidos a partir de personas infectadas que controlan su viremia de manera natural, está empezando a ser considerada importante para la prevención, disminución de la transmisión, terapia y cura de la infección.

De hecho, la inmunización pasiva con bnAbs podría sustituir al TARGA, un tratamiento farmacológico crónico, de necesidad diaria, y no del todo resolutivo con la enfermedad. Los bnAbs, aunque serían más caros, tienen una vida media más larga y pueden destruir células infectadas y mejorar el SI mediante la participación de los receptores Fc.²¹ Los bnAbs de 1ª generación (*b12*, *2G12*, *2F5* y *4E10*) fueron los primeros en ensayarse. Se probaron combinaciones de estos Abs tanto en ratones humanizados como en humanos infectados con VIH-1, pero fallaron en el control de la viremia. Se llegó a la conclusión de que los Abs de 1ª generación no eran eficaces contra el VIH-1 debido al escape del virus a través de la selección de variantes resistentes. Posteriormente se descubrieron los bnAbs de 2ª generación (*PGT121*, *3BCN117*, *45-46^{G54W}*, *10-1074*...), más interesantes por tener una potencia 2-3 veces mayor que los primeros. En ratones humanizados inmunodeficientes infectados con una cepa de VIH-1 difícil de neutralizar se comprobó que, con la combinación de al menos tres de estos Abs, se conseguía un control de la viremia a largo plazo (60 días)¹⁹. En otros estudios, también en ratones humanizados, se ha visto que la mezcla de estos Abs con agentes que activen los virus latentes puede interferir con los reservorios del VIH-1²¹.

En un estudio con monos *Rhesus* infectados con SHIV se demostró la eficacia terapéutica de *PGT121* solo o en combinación con *3BCN117* o *b12*. Al parecer, estos Abs lograron reducir rápidamente la viremia a niveles indetectables, mejorar la respuesta linfocitaria T anti-*Gag*, disminuir el DNA proviral y evitar el desarrollo de resistencias²². En un ensayo clínico de fase I en personas infectadas por el VIH-1, el Ab *3BCN117* resultó ser seguro y efectivo en la reducción de la carga viral, pero no permitió un control completo de la infección debido a la aparición de resistencias. Se sugirió entonces la necesidad de combinar diferentes bnAbs, o éstos con fármacos, para conseguir una eficacia completa²¹. Usados como inmunoprolifáticos, los bnAbs han demostrado ser eficaces en la prevención de infección por SHIV en macacos^{12,16}.

Los bnAbs son muy prometedores en la inmunoterapia anti-VIH pero, administrados pasivamente, no confieren al paciente la capacidad para que controle por sí mismo la infección, siendo menos interesantes en la inmunoprofilaxis. El verdadero reto consiste en el diseño de inmunógenos vacunales que puedan inducir estos Abs para que el individuo esté protegido natural, eficaz y totalmente frente al VIH. El problema reside en que los bnAbs están asociados a etapas avanzadas de la enfermedad debido al proceso co-evolutivo que se ha explicado anteriormente. Se requiere un tiempo, normalmente de 2 a 4 años, de interacción entre los Abs y el virus para que se generen esos bnAbs¹⁶. Un inmunógeno vacunal capaz de activar LB *naïve* con características genéticas favorables podría desencadenar una respuesta precoz de bnAbs pero, aun así, seguiría siendo necesaria esa co-evolución para que hubiese un conjunto refinado de ellos. Los avances en

el diseño de inmunógenos del VIH-1 han revelado que si el antígeno vacunal tiene una forma adecuada, presenta sitios de vulnerabilidad y pocos epítomos no neutralizantes, y está estabilizado estructuralmente, puede mejorar drásticamente su inmunogenicidad. Se ha optado, por ejemplo, por hacer una réplica de la espícula original del VIH-1 en su forma previa a la fusión con la célula hospedadora, que ha permitido la unión de bnAbs y pocos o ningún Ab no neutralizante²⁰.

La pregunta es ¿cómo se podría inducir ese conjunto de bnAbs maduros resultantes de la co-evolución Ab-virus? Se han propuesto tres estrategias. (I) Inmunización basada en la ontogenia de los bnAbs. Consiste en una primera administración de proteínas virales modificadas que activen específicamente LB que expresen precursores germinales de bnAbs. Tras ello se inoculan secuencialmente las mismas proteínas, pero mutadas, a las que no se unan los Abs germinales, para inducir paulatinamente Abs más afines y así se terminen formando los bnAbs. (II) Inmunización basada en mimetizar la co-evolución natural Ab-virus. Se administran sucesivamente inmunógenos heterólogos de aparición cada vez más tardía en la enfermedad, obtenidos a partir de proteínas *Env* del VIH-1 de un individuo que presente un suero ampliamente neutralizante, para que se vayan desarrollando los bnAbs. (III) Inmunización basada en la diversidad viral. Es una estrategia similar a la anterior, con la diferencia de que los inmunógenos proceden de antígenos de varios pacientes, no de uno sólo, lo que supone una mayor variedad antigénica viral^{19,20}.

La miscelánea de técnicas planteadas para conseguir una plena y eficaz protección frente al VIH es muy heterogénea, y no solo se va a dirigir a estimular los bnAbs, sino también a inducir una respuesta celular (**Tabla 1**). Además las combinaciones vacunales mediante el régimen *prime-boost* han ganado mucha importancia. Consiste en la administración de una primera dosis vacunal como sensibilizante o cebador (“*prime*”), y una segunda dosis vacunal como refuerzo (“*boost*”). Con respecto a las vacunas vivas atenuadas, han resultado ser eficaces en NHP, pero la poca seguridad de esta práctica, por la posible reversión del propio virus vacunal, ha supuesto su desaprobación en ensayos clínicos en humanos¹².

Las vacunas inactivadas a partir de VIS o SHIV presentan una inmunogenicidad moderada. Son más interesantes las partículas similares a virus (VLPs, del inglés *virus-like particles*). Las VLPs son formas no infectivas de vectores virales que no contienen material genético, por lo que no pueden replicarse²³. Se utilizan para que porten solo el núcleo viral y las proteínas de la envoltura del VIH-1. La inmunogenicidad de estos VLPs también es moderada, de hecho, parece que no inducen bnAbs. La respuesta podría mejorarse al asociar los VLPs con una vacuna de DNA sensibilizante. Así mismo, los VLPs con una proteína *Env* modificada y con una flagelina bacteriana podrían inducir una respuesta inmune celular amplia contra el VIH-1¹².

Tabla 1. Estrategias vacunales contra el VIH¹².

ESTRATEGIA	EJEMPLO	EFICACIA
Partículas similares a virus (VLPs)	VLP con una proteína <i>Env</i> modificada y una flagelina bacteriana como adyuvante	Mejora la moderada inmunogenicidad de las VLPs, y podría inducir una respuesta celular
Vacunas de subunidades	Antígenos mosaico	Buena estimulación celular y humoral demostrada en NHP
	Proteína <i>Tat</i>	Útil en el refuerzo del TARGA
Vacunas DNA	Plásmido optimizado codificante de <i>Gag</i> , <i>Pol</i> , <i>Env</i> , <i>Nef</i> y <i>Tat</i> del VIS administrado mediante electroporación	Potente estimulación celular y humoral contra los antígenos vacunales, y reducción de la viremia en monos <i>Rhesus</i>
Vacunas vivas recombinantes	Vector MVA con genes codificantes de <i>Gag</i> , <i>Pol</i> y <i>Env</i> del VIH-1	Inducción de una respuesta celular y humoral (basada en procesos ADCC, no neutralizantes) en un ensayo clínico de fase I
Vacuna DNA <i>prime</i> + vacuna viva recombinante <i>boost</i>	DNA + MVA codificantes de <i>Gag</i> , <i>Pol</i> y <i>Env</i> del VIH-1	Inducción de la actividad celular T CD4 ⁺ y CD8 ⁺ mediada por IFN γ e IL-2 en un ensayo clínico de fase I
Vacuna viva recombinante <i>prime</i> + vacuna viva recombinante <i>boost</i>	MVA + Ad26 codificantes de <i>Gag</i> , <i>Pol</i> y <i>Env</i> del VIS	Mayor estimulación de la respuesta celular y humoral específica que los regímenes MVA-MVA y DNA-MVA en monos <i>Rhesus</i>
Vacuna viva recombinante <i>prime</i> + vacuna de subunidad <i>boost</i>	rAd5hr (codificante de <i>Gag</i> , <i>Env</i> y <i>Nef</i> del VIH) + gp140	Inducción de Abs no neutralizantes con actividad ADCC y bloqueo de la transcitosiis a través de la mucosa rectal en monos
Vacuna DNA <i>prime</i> + vacuna de subunidad <i>boost</i>	DNA + <i>Env/Nef/Tat</i> de VIH	Estimulación de una respuesta celular y humoral en NHP

Las primeras vacunas de subunidades contenían moléculas *Env* nativas del VIH-1. Se empezó ensayando con monómeros gp160, pero luego se optó por utilizar gp120 o gp140 (gp160 sin los dominios transmembrana e intracitoplasmáticos de gp41). Éstos, junto a un adyuvante, indujeron Abs neutralizantes cepa-específicos en chimpancés. En humanos las vacunas *Env* nativas no dieron muy buenos resultados. Los ensayos AIDSVAX probaron el uso de gp120 recombinante (rgp120), pero no mostró una reducción significativa de la tasa de infección por el VIH. A partir de estos estudios se empezaron a desarrollar diferentes métodos para crear moléculas *Env* modificadas que estimularan una mayor respuesta de Abs anti-VIH neutralizantes. Por ejemplo moléculas triméricas gp140 despojadas de algunos aminoácidos del lazo V2 (Δ V2-gp140), moléculas triméricas gp140 estabilizadas internamente mediante puentes disulfuro entre gp120 y gp41 (proteínas SOS), combinaciones de inmunógenos *Env* derivados de cepas de VIH prevalentes a nivel mundial, o antígenos mosaico. A pesar de estas múltiples estrategias, no se han conseguido aún inmunógenos que estimulen eficazmente niveles altos de bnAbs¹².

Los antígenos mosaico son secuencias genéticas de proteínas del VIH-1 diseñadas *in silico* (mediante un programa informático). Se confeccionan con mutaciones concretas y características específicas para que codifiquen un antígeno seguro y que induzcan bnAbs con una amplia cobertura de cepas virales. Posteriormente esas secuencias se expresan y se clonan en vectores

adecuados (como citomegalovirus), con los que se infecta una línea celular estable para que se formen las proteínas virales y puedan ser aisladas y purificadas para su uso vacunal²⁴. Estos antígenos han demostrado en NHP ser prometedores en la estimulación de una potente respuesta inmunitaria tanto humoral como celular^{24,25,26}.

También se han estado desarrollando vacunas de subunidades basadas en la proteína vírica *Tat*, ya que aparece precozmente en el ciclo viral del VIH-1 y contribuye bastante a la patogénesis vírica. Una respuesta inmune contra ella, por tanto, podría contener la infección. Además se ha visto que los Abs anti-*Tat* se relacionan con una reducción de la viremia y una progresión lenta hacia el SIDA. Las vacunas inmunoproliféricas con *Tat* han dado resultados controversos en monos. Parece ser que la combinación de esta proteína con otros antígenos del VIH-1 tiene mayor potencial como vacuna que su uso aislado¹². Por otra parte, una vacuna con *Tat* podría ser útil en el refuerzo del TARGA al inducir Abs anti-*Tat*, restaurar la homeostasis inmune y proporcionar una respuesta antiviral efectiva contra los reservorios del virus²⁷. Si se cesa el tratamiento antirretrovírico, la inmunización con *Tat* no parece mantener el control de la viremia²⁸.

Debido a la dificultad para estimular bnAbs, se ha dado importancia a la inducción de la respuesta celular, especialmente citotóxica, por su implicación clave en la inmunidad frente al VIH-1. Para ello se han diseñado las vacunas DNA y las vacunas vivas recombinantes, que se piensa que no van a poder proteger frente a la infección, pero sí controlarla una vez esté establecida. Las vacunas DNA contienen plásmidos de secuencias genómicas del VIH-1. Al ser administradas expresan el antígeno correspondiente *in situ*, induciendo una respuesta celular citotóxica. Al principio no dieron muy buen resultado en humanos y primates, pero se han perfeccionado para que den una mejor respuesta mediante el uso de genes sintéticos con codones optimizados, plásmidos adyuvantes que expresen citoquinas potenciadoras de la respuesta inmune, o métodos mejores de administración. Se ha probado una vacuna DNA con dos plásmidos, uno codificante de *Gag* y otro de IL-15, formulada en una nanopartícula que, administrada por vía tópica, permite la llegada a las células de Langerhans. El resultado fue bueno, ya que hubo una mejora de la estimulación de células T de memoria específicas de *Gag*¹².

Las vacunas vivas recombinantes constan de un vector viral o bacteriano vivo no replicativo diseñado para que transporte los genes codificantes de los antígenos deseados del VIH-1. Estos antígenos son expresados en el citoplasma celular, donde son procesados para ser presentados en el contexto MHC clase I y así inducir LT CD8⁺ citotóxicos. Los vectores más estudiados son los poxvirus (MVA, NYVAC, Fowlpox y Canarypox/ALVAC) y los adenovirus. Estas vacunas en su mayoría generan una respuesta celular (mayoritariamente citotóxica), pero dependen de la inmunidad previa existente en el paciente frente al vector, que puede disminuir la inducción de la

respuesta linfocitaria T. En el ensayo clínico STEP se usó como vector el adenovirus tipo 5 (Ad5) con genes codificantes de *Gag*, *Pol* y *Nef* del VIH. El resultado fue impactante, ya que no solo la vacuna era ineficaz sino que, además, los sujetos con Abs anti-Ad5 preexistentes se infectaron en mayor proporción que los individuos no vacunados. Por ello se han buscado nuevos vectores adenovirus ante los que haya menor inmunidad preexistente en la población, como Ad26 y Ad35¹².

Los regímenes *prime-boost* parecen ser lo más prometedor en la vacunación contra el VIH-1. (I) Vacuna DNA *prime* + vacuna viva recombinante *boost*. La combinación DNA-Ad5 es muy interesante, ya que ni siquiera la preexistencia de Abs anti-Ad5 afecta a la respuesta que se genera. En diversos ensayos clínicos de fase I y II se ha visto que induce una actividad antiviral mediada por LT CD8⁺ contra bastantes cepas del VIH. (II) Vacuna viva recombinante *prime* + vacuna viva recombinante *boost*. Parece ser que el uso de dos vectores diferentes, como Ad5-poxvirus (MVA o ALVAC), desencadena una mejor respuesta inmune que el uso del mismo vector (Ad26-Ad5 o, peor aún, Ad5-Ad5). La combinación Ad26-MVA ha demostrado ser incluso más efectiva que las vacunas DNA-MVA. Los regímenes Ad26-Ad5 y Ad26-Ad35 también han dado buenos resultados en animales, por lo que se están ensayando en humanos. (III) Vacuna viva recombinante *prime* + vacuna de subunidad proteica *boost*. Con esta amalgama se pretende estimular a la par la inmunidad celular y humoral. Aquí se incluye el famoso ensayo RV144, que utilizó la combinación ALVAC-rgp120. El vector contenía los genes codificantes de *Gag*, *Pol* y *Env*, y la subunidad proteica fue la utilizada en los ensayos AIDSVAX. Las vacunas por separado mostraban una pobre inmunogenicidad, pero juntas mostraron una protección del 31%, todo un logro. No se sabe muy bien qué tipo de respuesta estimuló la vacuna ALVAC-rgp120, aunque se piensa que principalmente debió inducir procesos ADCC y ADCP por Abs no neutralizantes. (IV) Vacuna DNA *prime* + vacuna de subunidad proteica *boost*. También se pretende generar una respuesta humoral y celular. En un ensayo clínico de fase I la combinación DNA-gp120 estimuló altos niveles de Abs neutralizantes contra diferentes cepas del VIH-1¹².

Más allá de todas estas estrategias, existen otras igualmente atractivas. (I) Lipopéptidos. Son moléculas híbridas que comprenden largos fragmentos peptídicos sintéticos de proteínas del VIH-1, con múltiples epítomos. Se unen covalentemente a un resto lipídico que facilita su entrada a las DCs, lo que podría mejorar la inducción de la respuesta inmune celular²⁹. (II) Inmunización de las mucosas susceptibles de infección. Tiene como objetivo prevenir la entrada y diseminación del virus. Una vacuna de virosomas, basada en la inserción de rgp41 trimérico y un péptido MPER de gp41 en liposomas, protegió a monos Rhesus hembras de la infección intravaginal por SHIV. Se asoció a una respuesta no neutralizante de Abs IgA bloqueantes de la transcitosis y de Abs IgG con actividad ADCC en las secreciones vaginales.

(III) Prevención de la pérdida de LT CD4⁺. Se basa en prevenir la inmunodeficiencia en pacientes infectados por el VIH-1 sin interferir en la replicación del virus. Se probó en macacos una vacuna con la secuencia peptídica en gp41 (denominada 3S) responsable de la aparición de NKp44L en LT CD4⁺, que resultó en una disminución de la depleción linfocitaria T CD4⁺ asociada a la generación de anticuerpos anti-3S³⁰. (IV) Vacunas de células dendríticas. Pueden ayudar a disminuir la necesidad de un tratamiento antirretroviral crónico. Esta estrategia se basa en la administración de DCs derivadas de monocitos autólogos cargadas *ex vivo*, mediante electroporación, con DNA codificante de antígenos virales. Se considera un enfoque prometedor en la inmunoterapia de la infección crónica del VIH-1^{31,32}.

La “vacuna para el SIDA”, a día de hoy, sigue siendo inalcanzable, siendo muchos los ensayos y estudios que han fallado en su consecución. Sin embargo, las estrategias que mejores resultados han dado (como el ensayo RV144) pueden ser pistas para el desarrollo de una vacuna eficaz, y el uso de métodos potenciadores de la inmunogenicidad, como los adyuvantes³³, puede ser crucial. La meta debe establecerse en la erradicación del VIH para evitar la aparición de la infección en la población mundial, así como en el tratamiento de aquellas personas que, por desgracia, ya han sido contagiadas con el virus. Por ello, es tan importante la búsqueda de técnicas inmunoproliféricas eficaces como la búsqueda de técnicas inmunoterapéuticas efectivas. La inmunización activa con vacunas es prioritaria, pero la inmunización pasiva con anticuerpos también tiene mucho que aportar a la total eliminación del VIH y el SIDA en el mundo. Nunca hay que perder la esperanza.

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se han obtenido tras esta revisión bibliográfica son:

- El VIH-1 cuenta con diversos mecanismos y proteínas virales que le permiten evadir fácilmente el sistema inmune, lo que dificulta el desarrollo de una vacuna eficaz.
- La respuesta inmunitaria que se desarrolla durante la infección pocas veces es capaz de neutralizar la replicación viral en ausencia de un tratamiento antirretrovírico, excepto en algunos pacientes, los conocidos como controladores de élite y LTNP.
- La inmunización pasiva con anticuerpos ampliamente neutralizantes podría ser muy efectiva como inmunoterapia.
- La inmunización activa con vacunas pretende inducir principalmente anticuerpos ampliamente neutralizantes y una respuesta citotóxica, por ser los factores inmunológicos más relacionados con el control de la infección.
- Aunque existen múltiples estrategias, a día de hoy aún no se ha logrado desarrollar una vacuna completamente eficaz contra el VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gallo RC, Montagnier L. *El descubrimiento del VIH como causa de SIDA*. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. 2004; 23(2): 88-91.
- ² Delgado R. *Características virológicas del VIH*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(1): 58-65.
- ³ Cabrera Navarro C. *Inhibición de las etapas tempranas del ciclo replicativo del VIH-1; Mecanismo de acción y posible estrategia terapéutica*. España. Universidad Autónoma de Barcelona; 2001.
- ⁴ Tortora G, Funke B, Case C. *Introducción a la microbiología*. 9ª Ed. Argentina: Edit. Médica Panamericana; 2007.
- ⁵ Prats G. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Madrid: Edit. Médica Panamericana; 2013.
- ⁶ Llano Montero A. *Factores del huésped que afectan a la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1)*. España. Universidad Autónoma de Barcelona; 2004.
- ⁷ Alcamí J, Coiras M. *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(3): 216-226.
- ⁸ [Collins S, Walker C. *HIV testing and risks of sexual transmission*. Reino Unido, HIV i-Base] Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH). *Transmisión sexual del VIH. Guía para entender las pruebas de detección y el riesgo en las prácticas sexuales*. Barcelona. Adaptación al español; 2013.
- ⁹ Iqbal SM, Kaul R. *Mucosal Innate Immunity as a Determinant of HIV Susceptibility*. Am J Reprod Immunol. 2008; 59(1): 44-54.
- ¹⁰ Seghal M, Khan ZK, Talal AH, Jain P. *Dendritic Cells in HIV-1 and HCV Infection: Can They Help Win the Battle?* Virology (Auckl). 2013; 4: 1-25.
- ¹¹ Montoya CJ, Piedrahita LD. *Las células dendríticas en la infección por el VIH-1*. Colomb Med. 2007; 38: 421-432.
- ¹² Girard MP, Osmanov S, Assossou OM, Kiény MP. *Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: A review*. Vaccine. 2011; 6191-6218.
- ¹³ CDC.gov [Internet]. EEUU: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; [actualizado 19 Feb 2014; citado 3 Dic 2015]. Disponible en: www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/index.html
- ¹⁴ Ruiz C, Torres V, Cianelli R, Ferrer L. *Microbicidas. Método de prevención en VIH/SIDA controlado por mujeres*. Hispanic Health Care International. 2009; 7(1): 35-48.
- ¹⁵ infoSIDA.nih.gov [Internet]. EEUU: National Institutes of Health; [revisado 5 Nov 2015; citado 4 Dic 2015]. Disponible en: infosida.nih.gov/drugs/272/Tenofovir—microbicida-0/patient
- ¹⁶ Fauci AS, Marston HD. *Toward an HIV vaccine: A scientific journey*. Science. 2015; 349(6246): 386-387.
- ¹⁷ Saeidi A et al. *Regulation of CD8+ T-cell cytotoxicity in HIV-1 infection*. Cell Immunol. 2015; 298(1-2): 126-133.
- ¹⁸ Burton D, Mascola J. *Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection*. Nature immunology. 2015; 16(6): 571-576.
- ¹⁹ Nussenzweig MC et al. *Antibodies in HIV-1 vaccine. Development and Therapy*. Science. 2013; 341: 1199-1204.
- ²⁰ Doria-Rose N.A., Joyce M.G. *Strategies to guide the antibody affinity maturation process*. Curr Opin Virol. 2015; 11: 137-147.
- ²¹ Caskey M et al. *Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117*. Nature. 2015; 522(7557): 487-491.
- ²² Barouch D.H. et al. *Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys*. Nature. 2013; 503: 224-228.
- ²³ Bowick G, McAuley A. *Vaccine and adjuvant design for emerging viruses*. Bioeng Bugs. 2011; 2(3): 129-135.
- ²⁴ Nkolola JP et al. *Characterization and Immunogenicity of a Novel Mosaic M HIV-1 gp140 Trimer*. J Virol. 2014; 88(17): 9538-9552.
- ²⁵ Barouch DH et al. *Protective Efficacy of a Global HIV-1 Mosaic Vaccine Against Heterologous SHIV Challenges in Rhesus Monkeys*. Cell. 2013; 155(3): 1-16.
- ²⁶ Hulot SL et al. *Comparison of Immunogenicity in Rhesus Macaques of Transmitted-Founder, HIV-1 Group M Consensus, and Trivalent Mosaic Envelope Vaccines Formulated as a DNA Prime, NYVAC, and Envelope Protein Boost*. J Virol. 2015; 89(12): 6462-6480.
- ²⁷ Ensoli F et al. *HIV-1 Tat immunization restores immune homeostasis and attacks the HAART-resistant blood HIV DNA: results of a randomized phase II exploratory clinical trial*. Retrovirology. 2015; 12(33): 1-28.
- ²⁸ Goldstein G et al. *HIV-1 Tat B-cell epitope vaccination was ineffectual in preventing viral rebound after ART cessation*. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8(10): 1425-1430.
- ²⁹ Durier C, Launay O et al. *Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults*. AIDS. 2006; 20(7): 1039-1049.
- ³⁰ Vieillard V, Le Grand R, Dausset J, Debré P. *A vaccine strategy against AIDS: An HIV gp41 peptide immunization prevents NKp44L expression and CD4+ T cell depletion in SHIV-infected macaques*. PNAS. 2008; 105(6): 2100-2104.
- ³¹ García F, Routy JP. *Challenges in dendritic cells-based therapeutic vaccination in HIV-1 infection. Workshop in dendritic cell-based vaccine clinical trials in HIV-1*. Vaccine. 2011; 29(38): 6454-6463.
- ³² Routy JP et al. *Immunologic activity and safety of autologous HIV RNA-electroporated dendritic cells in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral therapy*. Clin Immunol. 2010; 134: 140-147.
- ³³ Moody MA. *Modulation of HIV-1 immunity by adjuvants*. Curr Opin HIV AIDS. 2014; 9(3): 242-249.