

modo de hacerlo: es decir, utilizando la citoquina interleuquina 6, que tiene muchas actividades, entre las cuales la estimulación del crecimiento de los T linfocitos (como el IL 2) y de su actividad. El IL6 además, estimula los monocitos, su diferenciación, la secreción anticuerpos por parte de las células B, la síntesis del complemento y tiene, además, muchas propiedades que podrían ser utilizadas como in-munoestimulantes en el SIDA. Estamos estudiando con empeño esta interleuquina 6.

Explicaré ahora la diferenciación de los monocitos. Se ha dicho precedentemente que los monocitos pueden ser infectados por el HIV. El IL6 puede provocar la diferenciación de los monocitos leucémicos en macrófa-

gos completamente activos y con actividad fagocítica, tal como ha sido demostrado por el uptake de gránulos de látex contrariamente a las células de control. Puede verse un gran aumento del número de gránulos de látex fagocitados, que demuestra la activación de los macrófagos debida a la diferenciación. Hay además un aumento del antígeno MAC 1 sobre la superficie de estos monocitos. Por lo tanto, podría ser posible, suministrando interleuquina 6, estimular la reanudación de las actividades de los macrófagos, bloqueadas por la infección HIV. Nos prometemos que combinando las varias citoquinas de las que he hablado, será posible ayudar a quienes han desarrollado la enfermedad. Debemos recordar que, aun-

que tengamos una vacuna, la vacuna no es la respuesta completa. Tenemos aún muchos casos —especialmente los más difíciles— de pacientes refractarios que han contraído la enfermedad a pesar de la vacuna, y para estos últimos debemos concebir nuevas terapéuticas. Creo que tratamientos de combinación de las citoquinas, como el interferón alfa, interferón beta, interleuquina 6 y anti-TNF junto con los productos antivirales como el AZT y otros (de los que oiremos hablar mañana) representan el momento de una rama importante de la investigación sobre el SIDA. Gracias.

Prof. MICHEL REVEL
Jefe del Departamento de Virología
del Instituto de Ciencias « Weizmann »
Rehovot, Israel



la situación acerca del SIDA en la investigación de la vacuna*

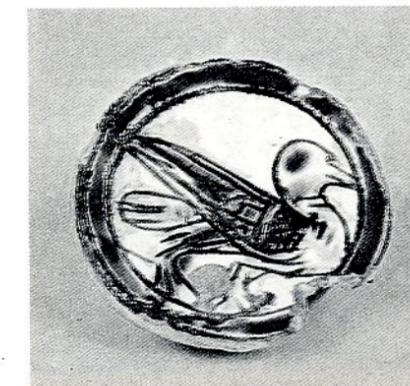
PROF. DANIEL ZAGURY

Todos sabemos que para protegerse contra numerosas enfermedades infecciosas, sean de origen bacterico como la difteria, el tétanos, la tuberculosis, o sean de origen viral como la viruela, la hepatitis B o la gripe, existen vacunas. Estas vacunas actúan aumentando los mecanismos de defensa inmunitaria específicos frente a gérmenes patógenos correspondientes. En esta perspectiva, el objetivo de una vacuna anti-SIDA debe ser el de promover los mecanismos de defensa inmunitaria frente al virus responsable de la enfermedad, el HIV, con dos tendencias, dos aplicaciones posibles: impedir la infección de los individuos seronegativos no infectados, e impedir la diseminación del HIV en el organismo de los individuos ya infectados o enfermos, para bloquear la evolución de la enfermedad SIDA. Numerosos grupos en los Estados Unidos, en Inglaterra, en Suiza, en Francia y en el Zaire se han comprometido en este camino de búsqueda de una vacuna anti-SIDA en el hombre. Esta tarde quisiera hablarles de nuestras investigaciones hechas en el marco de una cooperación internacional que reúne diferentes grupos en los Estados Unidos, con el Profesor Gallo, el Profesor Bolognesi y el Profesor Koprowski, del Wistar Institute; en el Zaire, el médico general Salin y el Profesor Lourouma; en fin, en Francia, el Doctor Picard y mi grupo; así voy a presentar a ustedes las diferentes etapas que pueden conducir a una vacuna anti-SIDA.

En efecto, en trabajos fundamentales que hemos realizado con Robert Gallo, hemos visto, como han dicho los oradores esta mañana, que el virus integrado en la célula linfocitaria permanecía silencioso, sin señal exterior. Cuando es activado por el anti-

gen, este linfocito podrá diferenciarse para producir sustancias inmunológicas como el IL 2 o el interferón gamma. Pero igualmente, por el hecho de la integración del virus, producirá virus. Y esta producción de virus *representada aquí* va a introducir un nuevo ciclo de infección, nuevas células T4, nuevos linfocitos. Así *vemos* el ciclo infernal que diseminará el virus en todo el organismo hasta desembocar en la enfermedad SIDA. Para impedir ese ciclo infernal, hemos comprendido inmediatamente, con Robert Gallo, que era necesario destruir la célula infectada.

Para destruir una célula infectada, para reaccionar contra el virus en el organismo, los mecanismos inmuni-



tarios pueden ser de dos órdenes. Son inducidos, ya por señales que proceden del mismo virus, *como se muestra aquí*, o también por células que han sido infectadas por el virus y que, cuando las células son activadas, muestran señales del virus en superficie. Hemos optado por desarrollar esa inmunidad celular, por las siguientes razones: primero, la administración directa de proteínas del virus puede ser peligrosa por ser inmuno-supresora, porque va a paralizar las defensas inmunitarias y así impedir reaccionar al organismo. Por otra parte, la administración de esos productos del virus a animales ha mostrado que tales productos inducían una reacción que es específica del virus inyectado. Quiero explicarme. Ustedes han oído hace poco que este virus tenía un poder de mutación importante, que había numerosos virus: A, B, C, D, Z. Cuando se inmuniza con el virus de los productos del virus B, es cierto que se pueden tener anticuerpos contra B, pero no contra C, D, Z. Tercera razón: actuando por la vía alternativa celular, de una parte se va a inducir células T helper, que van a aumentar la respuesta humoral que podrá hacerse más amplia y concierne a los virus B, C, Z. Y por otra parte, va a desencadenarse otra arma que posee el organismo, es decir, la aparición, la generación de células asesinas, que destruyen las células portadoras de una señal viral. Así pues, nos hemos empeñado en esta vía.

¿Acaso es posible ese tipo de inmunización celular? Los trabajos fundamentales que hemos realizado también con el grupo del N.C.I. han mostrado que cuando se activaba una célula infectada que está silenciosa,

que no muestra en su tegumento, en su membrana, las señales de la infección y que es, en ese estadio, intocable, que no es reconocida, cuando se activaba esa célula, se llegaba después de etapas de diferenciación a la expresión del virus y la muerte celular, pero demasiado tarde. Demasiado tarde porque los virus ya se han producido y podrán infectar una nueva tanda de células vírgenes. Pero nos hemos dado cuenta de que durante esa diferenciación, antes de la tregua viral, existía un estadio que *pueden ver aquí*, en el que el virus, cuyos productos están *representados en rojo*, aparecía al nivel de la célula infectada y por lo tanto había señales antigénicas que eran fundamentales, cruciales para la reacción de la defensa inmunitaria, cruciales para movilizar, para inducir las células de defensa a diferenciarse, y cruciales en el estadio efectivo para destruir esas células. Porque las células de defensa pueden reconocer y matar esa célula, pero no a aquellas que no muestran señales.

Así pues, hemos utilizado como estrategia todos los medios que nos permitían hacer aparecer señales del virus al nivel de las membranas de las células. Y esto pudimos realizarlo, en primer lugar, por la infección de células de un organismo tomadas *in vitro*, en el laboratorio, con virus que expresan las señales de HIV, utilizando ya sea virus HIV, ya virus de la vacuna a los que se ha añadido un gene del HIV, de manera que las células infectadas muestren señales de este virus. Otra alternativa es hacer, *in vivo*, en los organismos mismos esta experiencia de laboratorio e inyectar la vacuna portadora de las señales de HIV, a la que llamaremos vacuna « recombinante », y en el organismo esta vacuna que infecta las células hará de manera que esas células muestren las señales del HIV. Así hemos comprobado que, *in vivo*, en el animal, primero en los monos cercopitecos y después en los chimpancés, esos preparados inmunizadores, de vacuna, sea la vacuna recombinante, o las células infectadas *in vitro* y previamente infectadas y fijadas para que mantengan la señal sin por ello multiplicarse, hemos visto que esos preparados eran inofensivos y que provocaban en los monos o en los primates no humanos una reacción inmunitaria.

Así se abría la etapa en el hombre. Por supuesto, la primera cuestión era: ¿esos preparados inofensivos en el

animal lo serían también en el hombre? Y es así que, con el médico general Salin, el Profesor Lourouma y yo mismo, hemos decidido llevar a cabo una primera experiencia con doce voluntarios que han recibido la vacuna recombinante como primera vacuna. Como esta vacuna recombinante ha inducido una reacción inmunitaria bastante ligera, débil, hemos decidido realizar una repetición, esta vez dividiendo a los voluntarios en cuatro grupos *representados aquí* y en particular hemos dado al individuo DZ células otológicas, células infectadas por la vacuna recombinante fijada.

En este primer paso, el estudio clínico y biológico ha mostrado que todas esas inmunizaciones hechas en esos doce voluntarios no aportaban señal alguna, ningún desorden. En particular, las células T4, tan importantes en los mecanismos de defensa, durante toda la inmunización del individuo DZ y de los otros, eran totalmente normales y aun ligeramente aumentadas, así como la producción del factor de crecimiento.

Ahora la cuestión era saber si esa inmunización, ciertamente inofensiva, ha aportado reacciones inmunitarias que permitirían elevar las defensas del organismo de modo que lo protejan contra la infección natural y, desde



luego, contra el virus B de inmunización y contra los otros virus HIV, es decir, específicas de grupo. *Veremos en la serie de diapositivas siguientes* que de esta manera hemos podido identificar un candidato-vacuna prototipo. Y esto gracias a análisis de laboratorio, análisis que tenían por objeto estudiar la reacción inmunitaria, primero las respuestas serológicas, la presencia de anticuerpos, y después las respuestas celulares.

Ven ustedes que la respuesta anticuerpos, en el test Elisa representado aquí, muestra que la aparición de anticuerpos ha sucedido inmediatamente después de la primera inyección de llamada y que después de la segunda y de la tercera es muy elevada. Y en función del tiempo vemos que los anticuerpos se hacen cada vez más fuertes y, actualmente, después de dos años y medio de inmunización, puede decirse que el individuo DZ posee aún anticuerpos anti-membrana de HIV.

Estos anticuerpos son protectores; esto quiere decir que, *in vitro*, en el laboratorio, cuando se infecta linfocitos T4 con virus, se produce una infección. Pues bien, esta infección será frenada cuando se pre-trata, cuando se trata los virus antes con suero de DZ, como se ve aquí, incluso con proporciones de suero centesimales, lo que es una fuerte reacción.

Igualmente la infección de los macrófagos ha disminuido netamente cuando se pre-trata los virus con suero de DZ, como se ve por las cifras bajas, 6-9, 2-8, con respecto al 51 de los seronegativos-control.

Junto a la respuesta anticuerpos tenemos una respuesta celular. Esto quiere decir que las células que en el laboratorio son puestas en contacto con el HIV y la cepa B inmunizante, van a proliferar, como ven en esta figura que muestra en ordenadas el índice de proliferación. Pero también se ve que esta respuesta proliferadora existe para la cepa RF, muy distante de la cepa B e incluso, en grado menor, pero significativamente, netamente para el HIV 2, del que el Señor Montagnier ha hablado hace poco.

Al lado de esta respuesta celular proliferadora, hay una respuesta celular asesina. Esto significa que, cuando se pone células del individuo DZ en presencia de sus propias células, recubiertas con antígenos de virus, aquí el antígeno P18, se obtiene una fuerte destrucción de esas células blanco que expresan la señal del HIV. Por supuesto, los controles no mues-

tran nada. (Clisé, si les parece) Aun *in vivo*, cuando damos 20 microgramos en intradérmica al individuo DZ inmunizado, se tiene una respuesta de hipersensibilidad inmediata, que ciertamente no existe en los individuos-control no inmunizados, y esa respuesta inmediata es duplicada por una respuesta de hipersensibilidad retardada, algo menos importante, pero muy clara.

Si consideramos que una vacuna-candidato es una preparación inofensiva que aporta una evidencia de respuesta inmunitaria, específica de grupo, concierne a todas las cepas de HIV, podemos decir que la preparación, el protocolo primero de vacunación con vacuna recombinante más llamada con células infectadas por el recombinante y fijadas, es un candidato-vacuna. Es evidente que esa candidato-vacuna difícilmente puede ser administrado a miles de individuos porque no es concebible tomar de miles de individuos sus células, tratarlas y reinyectarlas. Pero sabemos que es posible tener un candidato-vacuna que ofrece niveles de protección contra el HIV *in vitro*.

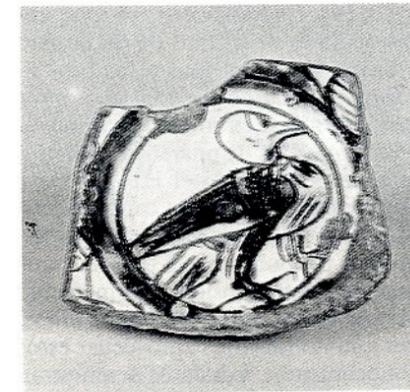
Entonces, ¿es posible tener un candidato-vacuna para uso de masas? Es decir, un candidato-vacuna que recapitule la misma respuesta inmunitaria de DZ, pero que sea fácil de administrar. Al cabo de dieciocho meses, con Robert Gallo, Bolognesi, Kropowski y el Doctor Picard, hemos dispuesto una prueba-piloto en el Hospital Saint-Antoine de París y hoy estamos en condiciones de decir que podemos tener un candidato-vacuna para uso de masas. Ese candidato-vacuna debe comportar como señal principal del virus los antígenos de membrana, pero también debe utilizar las demás proteínas del HIV que tienen un papel importante, primero para aumentar la respuesta global inmunitaria y, después, para aportar nuevas células asesinas para destruir los blancos que expresen HIV. Nos hallamos en ese estadio en que buscamos, hoy, hacer óptima esta reacción inmunitaria, hacer óptimo ese candidato-vacuna para uso de masas.

Pero cuando hayamos hecho óptimo ese candidato-vacuna para uso de masas, queda por hacer una prueba clínica concierne a un gran número de individuos, para saber si el nivel de protección inmunitaria aportado por ese candidato-vacuna

será suficiente para proteger contra la infección natural.

Antes de iniciar una prueba clínica de masa sobre unos cientos de individuos, se requieren obligaciones científicas administrativas. En el plano científico, por supuesto, debemos estar seguros de lo que hacemos, que los anticuerpos producidos por el candidato-vacuna sean protectores, a la vez, de una infección contra los linfocitos, pero también de los monocitos macrófagos, como se ha subrayado en las exposiciones de esta mañana. También queremos asegurarnos de que contamos con un suficiente contingente de células asesinas de células infectadas por el HIV y queremos asegurarnos de que en los primates, los chimpancés con el HIV 1, y también los macacos que hoy representan un modelo animal que puede ser infectado por un virus vecino, el SIV, nuestro preparado, nuestro candidato-vacuna, protege contra la infección retroviral.

Por otra parte, es evidente que es necesario encontrar, en poco tiempo si se quiere, algo así como uno o dos años, la seguridad de que el candidato-vacuna tiene efectos protectores, es una vacuna: para ello hay que utilizar voluntarios cuyo nivel de infección sea elevado. Hemos identificado una población de individuos



bien disciplinada, bien seguida médicamente y que tiene un alto porcentaje, un porcentaje elevado de infección HIV. Esa población es indicada, es apropiada para una prueba clínica.

Naturalmente, al lado de las necesidades de obligaciones científicas, están las condiciones administrativas indispensables. Primero, tal ensayo se realizará en el seno de una cooperación internacional, cuyo núcleo existe hoy. En segundo lugar, si una prueba tiene lugar al nivel de una población africana, un ensayo concomitante debe realizarse en Francia, pero desde luego con total acuerdo, con la ayuda y participación de las autoridades locales. Es evidente que ese tipo de prueba, que es una operación importante, como todas las pruebas anteriores que hemos realizado en el hombre, debe ser objeto de una aprobación de los comités de ética nacionales correspondientes en Francia o en Africa. Y desde el momento que la WHO, la Organización Mundial de la Salud, ha adquirido conciencia del problema del SIDA, es evidente que su apoyo será indispensable para esta operación.

Para terminar sobre este plano científico, las modalidades son de orden técnico, un grupo placebo, un grupo control que recibirá el preparado, voluntarios que habrán firmado su consentimiento ilustrado con recomendaciones de prevención, incluida la eventual distribución de medios profilácticos, y esto irá acompañado de una vigilancia de la infección viral por medios clásicos de análisis.

Quisiera agradecerle, Monseñor, el que haya etablado esta manifestación sobre el SIDA, en su totalidad en el plano médico, humano, social, moral. Porque el SIDA —y estamos seguros del asentimiento de todos— es nuestro único blanco que debe ser dominado. Y no lo haremos sino mediante la solidaridad y en el respeto de la identidad de todas las culturas. Porque el SIDA es un problema mundial que, si no es dominado en todas partes, no lo será en ninguna.

Prof. DANIEL ZAGURY
Director del Laboratorio de Fisiología
Celular de la Universidad Pierre et
Marie Curie, París

* Esta Conferencia ha sido tomada en registración magnética y no ha sido revisada por su autor.