

Artículo de Revisión

# Una vacuna preventiva frente al VIH. Situación actual y perspectivas

José Alcamí Pertejo

Profesor de Investigación. Instituto de Salud Carlos III, Director Científico; Unidad VIH, Hospital Clinic. Barcelona; ppalcami@isciii.es; <https://orcid.org/0000-0003-0023-7377>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.2.235>

Recibido: 13/11/2020; Aceptado: 25/11/2020; Publicado: 30/11/2020

**Resumen:** En este artículo se analizan las distintas etapas y estrategias seguidas para conseguir una vacuna, y se intenta explicar los motivos por los que todos los prototipos ensayados han fracasado, el nuevo paradigma en el que se está trabajando y cuáles son los nuevos abordajes planteados en el momento actual. Probablemente el motivo del fracaso es haber utilizado modelos clásicos y simplistas frente a un virus complejo que tiene unos mecanismos de escape diferentes a los de cualquier otro virus [1].

**Palabras Clave:** VIH; Vacunas; Prevención.

**Abstract:** This article discusses the different stages and strategies followed to obtain a vaccine, and attempts are made to explain why all the prototypes tested have failed, the new paradigm in which is being worked and what new approaches are raised at the present time. Probably the reason for failure is to have used classic and simplistic models against a complex virus that has different escape mechanisms than any other virus [1].

**Key words:** HIV; vaccine; prevention.

## 1. Introducción

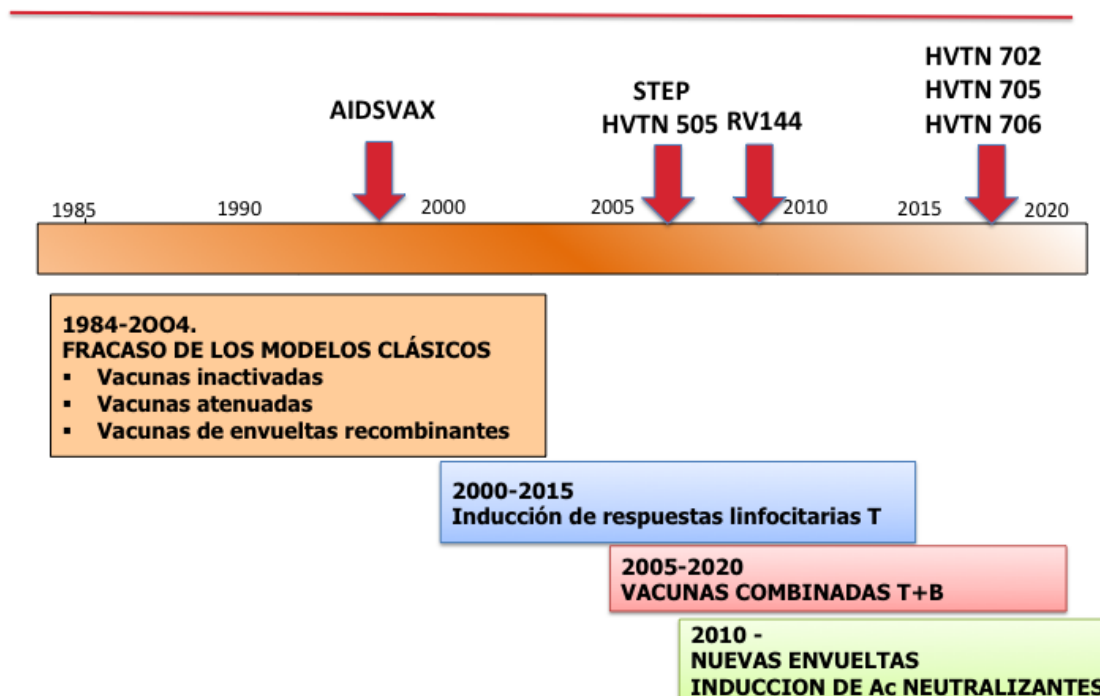
El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue identificado en 1981 y en 1983 se aisló el agente causal, el VIH, en el Instituto Pasteur de París. Han transcurrido casi 40 años desde entonces y, a pesar de del intenso esfuerzo de investigación realizado, todavía no disponemos de una vacuna preventiva frente a la infección por el VIH. La pregunta recurrente en todos los medios y conferencias de prensa en todas las reuniones científicas es: “¿Cuándo tendremos una vacuna frente al VIH?”. Desde 1984 numerosos investigadores han puesto plazo y fecha a esta pregunta y todos sin excepción se han equivocado. Porque la pregunta, incluso en el momento actual, no es: “¿Cuándo tendremos una vacuna frente al VIH?” sino “¿Es posible una vacuna frente al VIH?”. Y la única respuesta que puede dar la ciencia es: “No lo sabemos”.

## 2. Etapas en el desarrollo de una vacuna frente al VIH (figura 1)

### 2.1. El fracaso de los modelos clásicos (1984-2004)

En la década de los 80 se aplicaron los modelos de vacunas existentes: vacunas de virus inactivados, vacunas de virus atenuados, y vacunas de proteínas recombinante. Las vacunas de virus inactivados se revelaron ineficaces en el control de la prevención y progresión de la enfermedad debido a la baja intensidad de la respuesta inmune inducida. A pesar de la expectación que despertaron las vacunas atenuadas en los experimentos con macacos en que se obtenía una protección

casi absoluta a corto plazo [2] fueron rápidamente descartadas. En estas vacunas, los virus atenuados mataban macacos neonatos [3] se integraban en el genoma, replicando a bajo nivel y produciendo partículas defectivas, pero a medio plazo el SIV atenuado recobraba la virulencia matando a los animales vacunados [4].

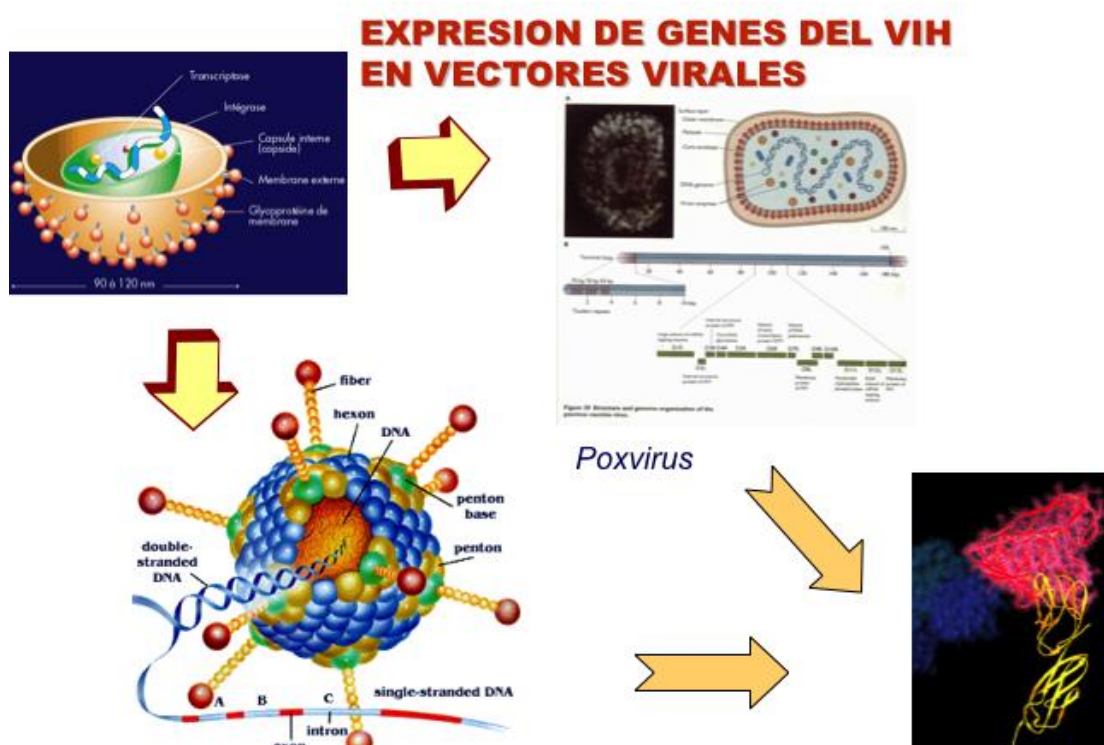


**Figura 1** Etapas en el desarrollo de vacunas frente al VIH y principales ensayos

En aquella década la vacuna de la hepatitis B basada en la inmunización con la proteína recombinante de la envuelta obtuvo excelentes resultados y fue finalmente el modelo planteado en el desarrollo clínico de una vacuna. Se diseñó un prototipo basado en la proteína gp120 de la envuelta del VIH que se llevó a un gran ensayo clínico denominado AIDSVAX [5]. Este ensayo fue muy controvertido porque en los ensayos preliminares se observó en voluntarios sanos vacunados la inducción de anticuerpos neutralizantes con un espectro muy limitado. Los anticuerpos inducidos sólo neutralizaban el virus utilizado en la vacunación pero ninguna otra variante. A pesar de estas dudas y en contra de la opinión de una gran parte de la comunidad científica se realizó un gran ensayo clínico en Tailandia en el que se vacunaron más de 1000 personas por rama. Los resultados fueron decepcionantes ya que no se observó ninguna protección en los pacientes vacunados respecto al grupo control [5]. Fue la “crónica de una muerte anunciada”.

## 2.2. Inducción de respuestas linfocitarias T. Vacunas celulares

Antes la dificultad de generar vacunas inductores de cuerpos neutralizantes de amplio espectro, la investigación se dirigió a generar vacunas que indujera respuestas celulares como un mecanismo de control de la infección. Éstos datos se basaban en las observaciones realizadas en pacientes controladores de élite que tienen potentes respuestas celulares capaces de controlar la infección [6,7] y en modelos animales que demostraban como el bloqueo de los linfocitos CD8 mediante anticuerpos causaba un aumento en la replicación viral [8]. Estas vacunas utilizaron vectores virales como vehículo en el que se insertaban fragmentos genéticos del VIH, siendo los más utilizados adenovirus y poxvirus [9,10] (figura 2).



**Figura 2** Estrategias de desarrollo de vacunas inductoras de inmunidad celular

Los resultados en modelos animales no mostraron protección frente a la infección, pero si una disminución en los niveles de carga viral en los macacos vacunados, un mantenimiento de los niveles de linfocitos CD4 y una mejor supervivencia. El objetivo para estas vacunas fue reorientado no a prevenir la infección sino a que los individuos vacunados pudieran controlarla y se transformaran en “controladores de élite”.

El primer gran ensayo con este tipo de estrategia fue el STEP/HVTN50. Se vacunaron 1.500 pacientes por rama (vacuna y placebo) utilizando un vector adenoviral (adenovirus 5) que contenía secuencias de los genes gag, pol y nef del VIH. Dado que la infección por adenovirus 5 es frecuente en la población, se estratificó por los títulos de anticuerpos frente a adenovirus 5. Los resultados fueron no sólo decepcionantes sino muy preocupantes ya que se infectaron más pacientes en el grupo vacunado que en el placebo [11]. La tasa de infección se incrementó entre los vacunados de manera proporcional a los niveles de inmunidad pre-existente frente a adenovirus 5 [12]. Un segundo ensayo (Phambilli/ HVTN 505) arrojó resultados similares con 41 casos de infección en el grupo vacunado frente a 30 en el placebo [13]. ¿Por qué se produjo este efecto? No parece que la vacunación facilitara la infección debido a un incremento en la activación linfocitaria, sino que el hecho de realizar una potente respuesta memoria frente al vector adenoviral disminuyó la respuesta frente a los insertos génicos del VIH [14]. Estos resultados han enterrado estos abordajes en el desarrollo de vacunas preventivas frente al VIH.

### 2.3. Vacunas combinadas de respuestas humorales y celulares

Ante el fracaso de las estrategias previas se intentó un ensayo combinando dos fracasos: un vector poxviral que había inducido respuestas mínimas en ensayos en fase I, un poxvirus del canario, junto con la proteína recombinante gp 120 del VIH. Se realizó un gran ensayo en fase III también en Tailandia denominado RV 144. Por primera vez se obtuvieron resultados positivos aunque muy modestos y estadísticamente muy discutibles. La tasa de protección en los pacientes vacunados fue el 30% con una significación estadística límite [15]. Estos datos fueron muy criticados porque para alcanzar la significación estadística fue necesario realizar un “análisis modificado”. Cuando se intentó encontrar un marcador surrogado de protección se encontró que los sujetos protegidos mediante la vacuna tenían niveles elevados de anticuerpos frente al dominio V1V2 de la gp120 [16].

Sorprendentemente los anticuerpos no fueron neutralizantes y se supone actúan vía citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC).

Este ensayo se ha intentado replicar posteriormente en Sudáfrica (Estudio HVTN 702) vacunando a 5.400 mujeres en alto riesgo de infección. En un comunicado de prensa emitido el 4 de febrero de 2020 UNAIDS, la agencia contral el SIDA de la OMS- detiene el ensayo al no observarse ningún beneficio de la vacunación tras la inclusión y seguimiento a 18 meses del 60% de los efectivos previstos. Los análisis intermedios mostraron 129 mujeres infectadas en el grupo vacunado y 123 infecciones en el grupo placebo. Este abordaje de combinación de un vector poxviral de baja potencia y proteína recombinante gp120 está por tanto descartado.

En el momento actual solo persiste un estudio que utiliza un vector adenoviral, el adenovirus 26 que raramente infecta al hombre para evitar el efecto deletéreo del ensayo STEP. Este vector lleva un “mosaico” combinando los epítomos más inmunogénicos de distintas proteínas virales para inducir potentes respuestas celulares. Se realiza una inmunización combinada con gp140, una forma trimérica de la gp160 de mayor inmunogenicidad. El estudio incluye dos ensayos en paralelo, el HVTN 705 o IMBOKODO que se realiza en 2.600 mujeres del África subsahariana y el MOSAICO que incluye pacientes MSM de alto riesgo. Datos obtenidos en macacos muestran que la combinación de una primera dosis con Ad26 y una segunda combinando Ad26+gp140 protege al 75% de los animales seis semanas después del “desafío” con los virus [17].

### 3. Motivos para el fracaso

#### 3.1. La estructura de la envuelta del VIH [18]

Los estudios estructurales de la envuelta viral nos muestran los motivos por los que es tan difícil la inducción de anticuerpos neutralizantes eficaces y que podemos sintetizar en cuatro puntos.

- **La conformación trimérica de la envuelta.** Por una parte, la estructura trimérica de la envuelta dificulta el acceso a anticuerpos a los dominios de interacción del trímero, y por otra parte, esa estructura genera epítomos de neutralización que sólo se encuentran en la forma trimérica de la proteína. Por tanto, la inmunización con monómeros tendrá una eficacia muy baja en la inducción de anticuerpos que reconozcan los epítomos del ápex V1-V2 en la conformación trimérica de la proteína.
- **La conformación cerrada de la gp160.** La estructura nativa de la gp160 oculta los dominios de interacción con los receptores CD4 y CCR5/CXCR4. La zona de la gp120 que interacciona con el receptor CD4 se encuentra en una especie de “cañón” molecular al que la estructura habitual de los anticuerpos no tiene acceso. Se necesitan anticuerpos con un asa CDR (regiones determinantes de complementariedad) -que es la que reconoce el epítomo en el antígeno- capaz de introducirse en el cañón que oculta el dominio de unión a CD4. Sólo cuando la gp120 interacciona con la molécula de CD4 se produce un cambio conformacional en la proteína de la envuelta que se despliega y forma el dominio de interacción con el correceptor. Esta segunda interacción origina un segundo cambio conformacional que despliega el dominio de fusión que se inserta en la membrana plasmática y llevará a la fusión de la membrana viral y celular (figura 3). Desde el punto de vista de las vacunas, esta estructura impide el acceso de los anticuerpos a los epítomos de interacción con los receptores celulares que son los dominios preferentes de neutralización.

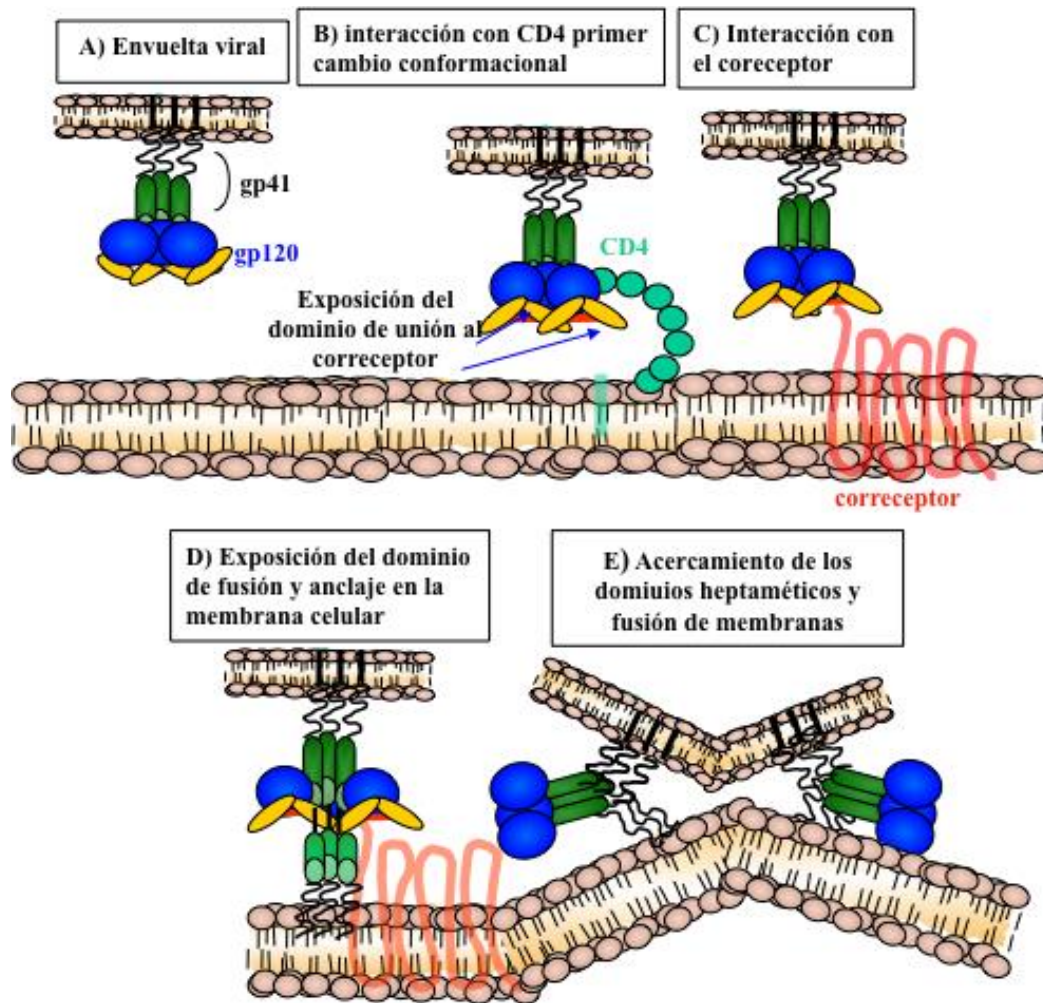
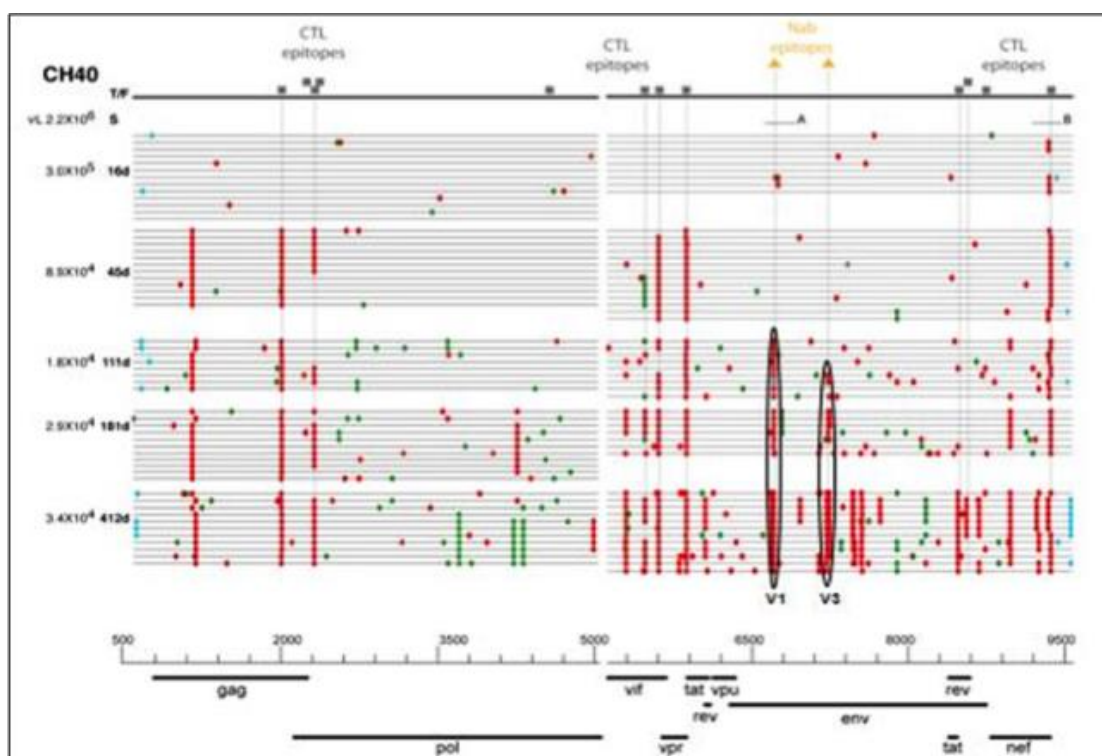


Figura 3 Proceso de fusión

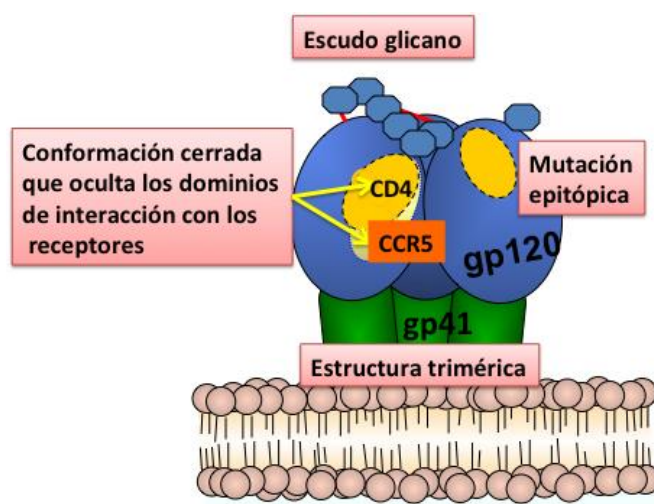
- **El alto índice de mutación y variabilidad de la envuelta.** Los dominios expuestos de la proteína corresponden a las regiones variables y como hemos visto las regiones menos capaces de ser alteradas, que son las de interacción con los receptores, se encuentran ocultas en la conformación nativa de la proteína. Por lo tanto, la generación de variantes de escape frente a los anticuerpos neutralizantes dirigidos frente a los dominios variables es sencilla para el virus que modifica esos epítomos por mutación. Mediante este mecanismo, el VIH se diversifica en el sujeto infectado generando un gran número de cuasiespecies que se generan más rápidamente que la síntesis de nuevos anticuerpos con especificidades epitópicas diferentes (figura 4).



**Figura 4.** Cinética de generación de variantes de escape en un paciente infectado (en el panel derecho de la figura). Tomado de Salar-González et al. *J Exp Med* 2009;206:1273-89.

- **La glicosilación de la envuelta.** Hasta un 60% de los residuos de la envuelta son susceptibles de glicosilación sin pérdida de función. Al mecanismo de escape por mutación en los dominios variables se suma el escape a los anticuerpos por la glicosilación de los residuos. En ocasiones, la glicosilación múltiple origina lo que se ha denominado “escudos glicano” que impiden la accesibilidad de los anticuerpos a los epítomos de neutralización.

El conjunto de mecanismos que hacen de la envuelta del VIH una estructura altamente resistente a la acción de los anticuerpos se resume en la figura 5.



**Figura 5** Estructura de la gp160 y mecanismos de escape a anticuerpos

### 3.2. Generación de anticuerpos cualitativamente inadecuados [19]

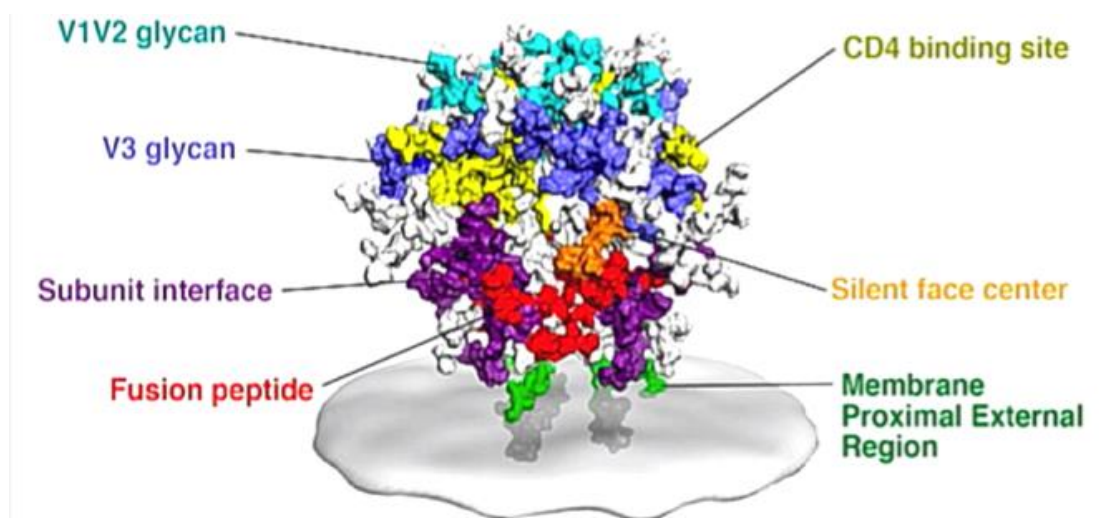
- **Estructura de los anticuerpos.** Como ya hemos comentado, los anticuerpos generados no disponen de la estructura tridimensional adecuada para alcanzar los epítomos ocultos en la conformación nativa de la proteína. Solo un 3-5% de los Ac producidos en humanos tienen esa estructura. Por lo tanto, las vacunas tendrán que inducir no sólo anticuerpos específicos frente a un dominio de neutralización, sino con esa estructura específica para poder alcanzar sus dianas, incluyendo la capacidad para atravesar los escudos glicano.
- **Afinidad de los anticuerpos.** Una vez que se sintetizan IgGs específicas frente a un dominio del virus, se generan progresivamente anticuerpos de mayor afinidad mediante un proceso denominado “hipermutación somática”. En otras infecciones víricas bastan 3-4 mutaciones somáticas para que el anticuerpo aumente su averse por el antígeno, por lo que estos anticuerpos se generan en pocas semanas. Sin embargo, en el caso del VIH, se requieren más de 20-30 mutaciones somáticas en las cadenas de las inmunoglobulinas para alcanzar afinidades suficientes. Como consecuencia, tardamos una media de dos años en generar estos anticuerpos de alta afinidad que requieren un número tan elevado de mutaciones.

#### 3.2.1 ¿Es posible la inducción de anticuerpos eficaces frente al VIH?

Es la pregunta que se plantea en este punto de la discusión. Como se ha mencionado, no sabemos si una vacuna preventiva frente al VIH similar a las que conocemos será posible. Sin embargo en los últimos años se han generado nuevos conocimientos que permiten contemplar esta posibilidad [20-22].

#### 3.2.2 Hemos identificado varios “Talones de Aquiles” en la envuelta del VIH

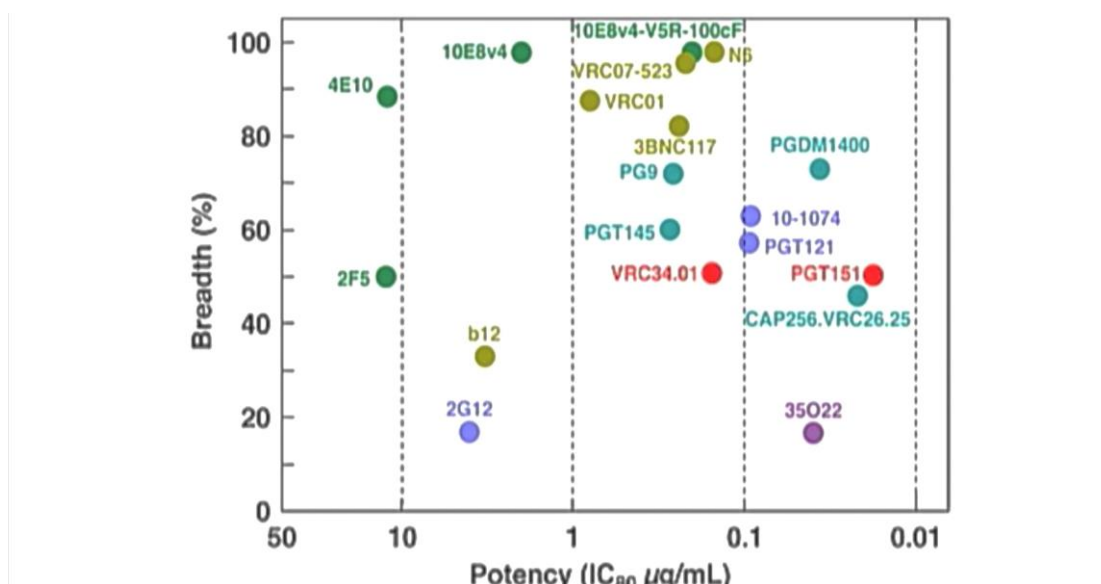
A pesar de esta estructura “blindada” de la envuelta, los estudios estructurales muestran que determinadas zonas pueden ser accesibles a la neutralización por anticuerpos neutralizantes (figura 6) . Y estos dominios están conservados entre distintas variantes del VIH. Lo que abre la posibilidad de que puedan generarse anticuerpos frente a estas regiones de la gp160: el ápex V1V2, la región glicano V3, el dominio de unión a CD4, dos dominios de la interfase de interacción entre los monómeros y dos regiones en la gp41, el péptido de fusión y la región MPER [23].



**Figura 6** Imagen de J Stuckey y GY Chuang. VRC-NIAID

### 3.2.3 Existen anticuerpos neutralizantes de amplio espectro frente al VIH

En la década del 2000 se identificaron media docena de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro. Pero la aplicación de nuevas técnicas de captura a pacientes denominados “neutralizadores de élite” han permitido identificar docenas de anticuerpos en pacientes que tienen un amplio espectro y alta potencia de neutralización (figura 7).



**Figura 7** Anticuerpos de amplio espectro y potencia frente al VIH. Cortesía de J Mascola

El hallazgo esencial es que estos anticuerpos existen y pueden identificarse y clonarse hasta en el 20% de los pacientes con infección VIH. La paradoja es que a pesar de que algunos tienen un espectro de neutralización que alcanza el 90% de las variantes circulantes, no son capaces de neutralizar el virus autólogo del paciente del que son aislados. En la “carrera evolutiva”, la presión de esos anticuerpos no impide al virus encontrar la variante de escape frente a los mismos. Pero esto no excluye que si estos anticuerpos se encuentran presentes –por vacunación– antes de que el virus infecte, sea posible que neutralicen el VIH antes de que este pueda mutar.

### 3.2.4 Somos infectados por un número limitado de variantes virales

Uno de los hallazgos más sorprendentes de la última década ha sido la descripción de que el 80% de las nuevas infecciones se produce por un único clon viral, denominado “virus fundador” (24). Esta circunstancia abre la posibilidad de que sea posible generar mediante vacunas anticuerpos neutralizantes dirigidos frente a los “talones de Aquiles” del VIH y que puedan conferir protección frente a un número muy reducido de variantes virales, los virus fundadores.

## 4. Conclusiones

El desarrollo de una vacuna preventiva frente al VIH es sin duda el gran desafío pendiente de la investigación sobre el SIDA, y hasta el momento un fracaso sin paliativos.

Volvemos pues a la pregunta inicial de esta revisión ¿es posible una vacuna preventiva frente al VIH?

En los últimos diez años nuestro conocimiento sobre la envuelta del virus, sus puntos débiles, la caracterización de anticuerpos monoclonales de amplio espectro y la perspectiva de que tenemos que neutralizar un espectro poco variable de virus abren nuevas líneas de investigación. Las dificultades siguen siendo enormes porque los modelos desarrollados exigen inmunizaciones repetidas con distintos antígenos para poder “dirigir” la respuesta inmune a la producción de los buenos

anticuerpos. El gran desafío de la vacuna es que no basta que sea altamente inmunogénica como se necesita para otras vacunas. Una vacuna frente al VIH tiene además que “educar y dirigir” la respuesta de los linfocitos B para que produzcan anticuerpos con dominios HDR alargados e inducir hipermutación somática acelerada.

Estos logros se han conseguido en modelos complejos, todavía no aplicables a una vacunación práctica y eficaz de una mayoría de la población, pero por primera vez ha sido posible inducir estos anticuerpos excepcionales mediante estrategias de inmunización. Por primera vez se abre la posibilidad de que esta vacuna, tan necesaria y tan buscada, sea –solo quizás– posible.

**Conflictos de Intereses:** El autor no declara conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas

1. The changing face of HIV vaccine research. Kwong PD, Mascola JR, Nabel GJ. *J Int AIDS Soc.* 2012;15:17407.
2. Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene. Daniel MD, Kirchhoff F, Czajak SC, Sehgal PK, Desrosiers RC. *Science.* 1992;258:1938-41.
3. Pathogenic conversion of live attenuated simian immunodeficiency virus vaccines is associated with expression of truncated Nef. Sawai ET, Hamza MS, Ye M, Shaw KE, Luciw PA. *J Virol.* 2000;74:2038-45.
4. Pathogenicity of live, attenuated SIV after mucosal infection of neonatal macaques. Baba TW, Jeong YS, Pennick D, Bronson R, Greene MF, Ruprecht RM. *Science.* 1995;267:1820-5.
5. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M et al. Bangkok Vaccine Evaluation Group. *J Infect Dis.* 2006;194:1661-71.
6. Differential Gag-specific polyfunctional T cell maturation patterns in HIV-1 elite controllers. Ferrando-Martínez S, Casazza JP, Leal M, Machmach K, Muñoz-Fernández MÁ, Viciano P, Koup RA, Ruiz-Mateos E. *J Virol.* 2012;86:3667-74.
7. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. Baker BM, Block BL, Rothchild AC, Walker BD. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:55-69.
8. Viral escape from dominant simian immunodeficiency virus epitope-specific cytotoxic T lymphocytes in DNA-vaccinated rhesus monkeys. Barouch DH, Kunstman J, Glowczwskie J et al. *J Virol.* 2003 1;77:7367-75.
9. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. Shiver JM, Fu T-M, Chen L et al. *Nature* 2002;415:331-5.
10. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine. Amara RR, Villinger F, Altman JD et al. *Science.* 2001;292:69-74.
11. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A et al. Step Study Protocol Team. *Lancet.* 2008;372:1881-1893.
12. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis. McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z et al. Step Study Protocol Team. *Lancet.* 2008;372:1894-1905.
13. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H et al. HVTN 505 Study Team. *N Engl J Med.* 2013;369:2083-92.
14. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. Buchbinder SP, McElrath J, Dieffenbach C and Corey L. *Lancet* 2020;396:e68-e69.
15. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al. MOPH-TAVEG Investigators. *N Engl J Med.* 2009;361:2209-20..
16. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ et al. *N Engl J Med.* 2012;366:1275-86.
17. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). Barouch D, Tomaka FL Wegmann F et al. *Lancet* 2018;392:232-243.

18. GP120: target for neutralizing HIV-1 antibodies. Pantophlet R, Burton DR. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:739-69.
19. HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways. Mascola JR and Haynes BF. *Immunol Rev* 2013;254:225-44.
20. Toward an antibody-based HIV-1 vaccine. Hoxie JA. *Annu Rev Med.* 2010;61:135-52. doi: 10.1146/annurev.med.60.042507.164323.
21. Broadly neutralizing antibodies and the search for an HIV-1 vaccine: the end of the beginning. Kwong PD, Mascola JR, Nabel GJ. *Nat Rev Immunol.* 2013 Sep;13(9):693-701. doi: 10.1038/nri3516.
22. Rational design of vaccines to elicit broadly neutralizing antibodies to HIV-1. Kwong PD, Mascola JR, Nabel GJ. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a007278.
23. HIV-1 Vaccines Based on Antibody Identification, B Cell Ontogeny, and Epitope Structure. Kwong PD and Mascola JR. *Immunity* 2018;48:855-871.
24. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:7552-7.



© 2020 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.