

## PERSPECTIVAS EN EL DESARROLLO DE VACUNAS PREVENTIVAS CONTRA EL HIV/SIDA

JOSE ESPARZA

*Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/SIDA (ONUSIDA), Ginebra, Suiza*

Se estima que desde el comienzo de la epidemia de HIV/SIDA, más de 30 millones de personas han sido infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>1</sup>. De ese total de personas infectadas, ya más de 6 millones han muerto, el 77% de ellas en el África sub-Sahariana.

De los 23 millones de personas que actualmente están viviendo con HIV/SIDA, más del 90% viven en países en vías de desarrollo. Sesenta y tres por ciento de esas personas infectadas viven en África, aunque el número está aumentando muy rápidamente en el sur-este Asiático, que ya representa el 22% de todas las personas infectadas. Se estima que más de un millón y medio de personas están infectadas por el HIV en la América Latina y el Caribe, representando el 9% del número total de personas infectadas en el mundo.

Y la epidemia continúa. Cada día casi 9.000 personas en el mundo se infectan con el HIV, el 90% de ellas en países en vías de desarrollo.

Es así como a pesar de los intensos esfuerzos nacionales e internacionales que se han hecho para controlar la epidemia del HIV/SIDA, sobre todo basados en la educación y en el cambio de comportamientos de riesgo, éstos no han sido suficientes para frenar la expansión de la epidemia.

Se están desarrollando nuevas tecnologías preventivas para complementar esos esfuerzos iniciales, entre ellos: 1) Diagnóstico y tratamiento temprano de otras enfermedades de transmisión sexual; 2) Métodos controlados por las mujeres, tales como virucidas vaginales y el condón femenino; 3) Drogas antirretrovirales para prevenir la transmisión del HIV de la madre infectada al hijo recién-nacido; y 4) Vacunas preventivas.

Muchas personas creen que una vacuna segura, efectiva y accesible a todos será necesaria para controlar la epidemia de HIV/SIDA, especialmente en países en vías de desarrollo.

### Obstáculos científicos

El desarrollo de vacunas contra el HIV no ha sido fácil, ya que han encontrado un número de obstáculos científicos importantes, incluyendo los siguientes<sup>2-4</sup>:

#### 1. Falta de información sobre las respuestas inmunes que podrían correlacionar con protección contra el HIV<sup>5-7</sup>

Una gran diferencia entre el HIV/SIDA y otras enfermedades que pueden ser prevenidas por vacunas, es que en el caso del HIV/SIDA, el virus persiste y la enfermedad se produce, a pesar de la respuesta inmunológica que el paciente desarrolla contra el virus. Es así como no está claro que tipo de respuesta inmune debe ser inducida por una vacuna, para que ésta produzca un estado de inmunidad protectora.

Sin embargo, existen situaciones (poco frecuentes) en las cuales algunas personas muestran cierto grado de protección contra la infección por el HIV, o contra el SIDA. Hay reportes documentados de individuos quienes, a pesar de haber sido expuestos repetidamente al virus, no muestran señales de seroconversión al HIV. Varias explicaciones han sido avanzadas para explicar esas situaciones: la presencia de un gen mutante en el "segundo" receptor para el HIV (CCR5); fenómenos de aloinmunización contra antígenos HLA heterólogos, los cuales se incorporan en la envoltura del virus; y la generación de linfocitos T-citotóxicos (LTC) específicos para el virus, en la ausencia de respuesta humoral.

También se han identificado algunas personas que, después de varios años de estar infectadas por el HIV, no muestran signos mayores de inmunodeficiencia (son los llamados "no-progresores de larga-duración"). De nuevo, en esos casos los mecanismos "protectores" que se han propuestos son múltiples, incluyendo: respuestas celulares (LTC) muy fuertes; niveles altos de anticuerpos neutralizantes de amplio rango; e infecciones por cepas naturalmente atenuadas del HIV.

Es así como se están desarrollando diferentes candidatos vacunales para estimular diferentes brazos del sis-

tema inmune (humoral, celular y mucosal). Sin embargo, por el momento no está claro qué tipo de vacuna, o de vacunas, se mostrará eficaz en prevenir la infección o la enfermedad por HIV en humanos.

## 2. Variabilidad genética del HIV<sup>8-12</sup>:

Las cepas del HIV aisladas en diferentes partes del mundo muestran una gran variabilidad en la secuencia de sus nucleótidos, especialmente en el gen que codifica las glicoproteínas de la envoltura (gp120 y gp41). Esa diferencia en la secuencia de los nucleótidos se ha utilizado para clasificar los HIV tipo 1 en dos grandes grupos: el grupo mayor "M" (que incluye los subtipos del A al I) y otro grupo genéticamente más distante, conocido como grupo "O" (de la palabra inglesa "outlier", que significa "fuera de grupo").

Los subtipos genéticos del HIV están distribuidos de una manera muy irregular en el mundo. El subtipo más prevalente en las Américas y en Europa es el subtipo B, el cual representa cerca del 20% de todas las infecciones en el mundo. Sin embargo, el subtipo más abundante en el mundo es probablemente el C, que con cerca del 36% de todas las infecciones, es el más frecuente en el sur de África y en la India (aunque también se ha aislado en el Brasil y más recientemente en China). Prácticamente todos los subtipos se encuentran en África, donde el subtipo A es también muy frecuente (representando el 22% del total mundial).

La subdivisión (más o menos arbitraria) de los subtipos genéticos del HIV-1 llevó a muchos a asumir que ellos corresponderían a subtipos inmunológicos, con todas las consecuencias que eso podría tener para el desarrollo de vacunas. En realidad, los subtipos genéticos no parecen corresponder a subtipos inmunológicos. Se ha reportado que el suero de personas infectadas por el HIV puede neutralizar "in vitro", de manera cruzada, la infectividad de aislamientos clínicos de virus pertenecientes a otros subtipos genéticos. Asimismo, voluntarios inmunizados con ciertos candidatos vacunales basados en el subtipo B del HIV, generan LTC que reaccionan de manera cruzada con células diana que expresan antígenos "gag" y "env" correspondientes a otros subtipos genéticos. Sin embargo, esos mismos experimentos sugieren que las cepas del subtipo E (prevalente en el sur-este Asiático) podrían ser inmunológicamente más distantes de las cepas del subtipo B, que los virus pertenecientes a los otros subtipos genéticos. Es así como las reactividades cruzadas observadas, tanto de tipo humoral como celular, señalan la posibilidad de que se podría inducir protección cruzada entre los diferentes subtipos.

Por otra parte, un solo genotipo (subtipo genético) podría incluir más de un inmutotipo (subtipo inmunológico). ¿Cómo podríamos estar seguros, por ejemplo, que los virus pertenecientes al subtipo genético C que se aislan

en Sur Africa, Etiopía, China, India o Brasil, pertenecen todos ellos a un mismo tipo inmunológicamente relevante? Esa pregunta general es de capital importancia para los países en vías de desarrollo, donde circulan múltiples subtipos del HIV. Necesitamos urgentemente conocer si se necesitan vacunas para todos y cada uno de los subtipos (genéticos/inmunológicos) del HIV, o si una combinación apropiada de cepas cuidadosamente seleccionadas, podría conferir inmunidad protectora contra una amplia gama de virus.

## 3. Experimentos de protección en modelos animales<sup>13, 14</sup>

Los dos modelos animales que se han utilizado más intensamente en las investigaciones sobre vacunas son: 1. la infección del chimpancé con el HIV, o 2. la infección de monos macacos con el virus de la inmunodeficiencia simia (SIV). Sin embargo, los experimentos con esos dos modelos animales han dado resultados contradictorios, y muchas veces paradójicos.

Los candidatos vacunales basados en gp120 o gp160 son capaces de proteger al chimpancé de manera reproducible, contra retos virales usando cepas homólogas, o cepas relacionadas a la usada en la vacuna. Esa protección se ha correlacionado con el nivel de anticuerpos neutralizantes inducidos por el candidato vacunal. Más recientemente se ha reportado la protección de chimpancés inmunizados con vectores multigénicos (especialmente "gag" y "env") basados en poxvirus, así como también con vectores basados en adenovirus, e incluso con vacunas a ADN desnudo. Sin embargo, en muchos de esos casos, también se utilizó un refuerzo con proteínas recombinantes de la envoltura viral.

Contrario a lo que se observa en el chimpancé, los monos macacos son muy difíciles de proteger con vacunas experimentales contra el SIV. Solamente las vacunas basadas en virus vivos atenuados (especialmente con deleciones en el gen "nef"), parecen inducir una protección sólida contra retos de SIV patogénicos.

El posible papel protector de los antígenos de la envoltura viral (gp120 ó gp160) podría ser estudiado en el futuro con mayor intensidad, gracias al desarrollo de los "SHIV". Estos son virus quiméricos, que contienen principalmente la envoltura del HIV, sobre el fondo genómico del SIV, y los cuales son capaces de infectar monos, e incluso de producir enfermedad. El modelo SHIV/mono podría representar la posibilidad más práctica que tenemos para obtener rápidamente información sobre el significado de la variabilidad genética de la envoltura de los diferentes subtipos de HIV, en relación a la posible protección inducida por vacunas.

Sin embargo, la pregunta más importante es la siguiente: ¿Cuál modelo animal es el más adecuado para predecir la posible protección que diferentes tipos de vacunas

podrían inducir en humanos? La verdad es que no podremos tener esa respuesta hasta que esos modelos animales sean "validados" a través de pruebas vacunales de eficacia en humanos. Sin embargo, una cosa es clara: esos animales pueden ser protegidos por vacunas experimentales, aunque no sepamos cuáles son los mecanismos de protección. Es así como esos experimentos de protección, podrían ser tomados como la razón más poderosa para proceder con el ensayo de diferentes candidatos vacunales de HIV en pruebas de eficacia en humanos.

## Candidatos vacunales

Mucho es lo que se ha aprendido sobre la estructura y biología del HIV y esa información ha guiado el desarrollo de diferentes tipos de vacunas (llamados también "conceptos vacunales"):

### 1. Vacunas de sub-unidades<sup>15</sup>

Estos candidatos vacunales están basados en partes del virus, especialmente en las glicoproteínas de la envoltura (gp120, o su precursor, el gp160) y generalmente son producidos por ingeniería genética en células de mamíferos. El "concepto de envoltura" fue el primero en ser desarrollado y ensayado en humanos y su principal mecanismo de acción es a través de la inducción de respuestas humorales (anticuerpos neutralizantes).

La mayoría de los candidatos vacunales gp120/gp160 representan proteínas procesadas de una forma nativa, aunque ellas poseen una configuración monomérica, en vez de la conformación oligomérica que normalmente adoptan en la superficie del virión. Eso podría explicar por qué los anticuerpos que esas vacunas monoméricas inducen no son capaces de neutralizar "in vitro" la infectividad de aislamientos clínicos del HIV (o sea, de aquellas cepas que no han sido adaptadas a multiplicarse en cultivos celulares). Esa observación ha llevado a algunas personas a proponer que los candidatos vacunales basados en gp120 monoméricos no serán efectivos en inducir protección contra la infección natural por cepas "clínicas" (o salvajes) del HIV. Sin embargo, experimentos en chimpancés han demostrado que el gp120 monomérico puede protegerlos contra retos que han utilizado aislamientos clínicos (no adaptados al laboratorio) de cepas de HIV relacionadas genéticamente.

### 2. Vacunas de péptidos

La identificación de la tercera región hipervariable (el asa V3) de la glicoproteína gp120 como el dominio princi-

pal de neutralización del HIV, estimuló el desarrollo de diferentes candidatos vacunales basados en péptidos sintéticos representando ese grupo importante de epitopes. Algunas de esas vacunas incluyen diferentes asas V3, que representan las secuencias de múltiples cepas y/o subtipos genéticos del virus. Otras vacunas basadas en péptidos sintéticos son secuencias derivadas del gen "gag", incluyendo p17 (la proteína de la matriz) o p24 (la proteína del "core").

Las vacunas de péptidos pueden diseñarse tanto para estimular inmunidad humoral, como celular, dependiendo de su presentación y del adyuvante utilizado. Sin embargo, no existe mucha información sobre experimentos de protección de primates con vacunas basadas en péptidos sintéticos. Es posible que el uso futuro más probable de esos péptidos sea como refuerzos, para ampliar la respuesta inmunológica primaria inducida por otros inmunógenos más potentes.

### 3. Vectores vivos recombinantes<sup>16, 17</sup>

Los genes que codifican las proteínas inmunológicamente importantes del HIV (especialmente "gag" y "env", pero también otros) se han insertado en una amplia variedad de vectores de expresión, bacterianos o virales, incluyendo: poxvirus (vaccinia y canarypox), adenovirus, picornavirus, BCG, salmonella, shigella. Los vectores vivos recombinantes pueden ser construidos para inducir inmunidad humoral o celular, o ambas. La administración por vía oral de ciertos vectores también puede resultar en la inducción de inmunidad mucosal. El desarrollo de vacunas basadas en vectores vivos recombinantes podría ser de gran importancia para países en vías de desarrollo, ya que esas vacunas serían menos costosas que las vacunas de subunidades.

El vector vivo recombinante mejor estudiado, en relación a vacunas contra el HIV, es posiblemente un poxvirus aviar conocido como canarypox. Este virus sólo es capaz de reproducirse de manera abortiva en las células de mamíferos, pero en ellas puede expresar secuencias genéticas importadas que se pongan bajo el control de sus promotores tempranos. Aunque esas características hacen al canarypox un vector seguro para su uso en humanos, también ellas resultan en una inmuno-genicidad relativamente baja y para obtener una respuesta inmune eficiente, se requieren altas dosis del inóculo y/o refuerzo con subunidades de la envoltura. Candidatos vacunales de HIV basados en canarypox han inducido cierto grado de protección en chimpancés inmunizados.

Asimismo, resultados recientes utilizando BCG como vector de secuencias del HIV, han demostrado protección de monos contra un reto que utilizó una cepa de SHIV no patogénica.

#### 4. Vacunas basadas en ADN desnudo<sup>18-20</sup>

El uso de ADN desnudo representa una posibilidad nueva y prometedora para el desarrollo de vacunas contra el HIV. Ese tipo de vacuna es teóricamente capaz de inducir tanto LTC como anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, en la práctica, los candidatos vacunales existentes basados en ADN desnudo del HIV necesitan de refuerzos con otros productos (tal como subunidades de gp120) para poder inducir niveles razonables de anticuerpos. Los protocolos iniciales de inmunización de monos con candidatos vacunales de ADN del SIV no lograron inducir protección. Sin embargo, en experimentos más recientes, los chimpancés han podido ser protegidos contra el HIV con ese tipo de candidato vacunal.

La producción de vacunas en base a ADN desnudo es menos compleja tecnológicamente que la producción de vacunas de subunidades. Ese factor podría ser muy importante para países en vías de desarrollo, ya que facilitaría la producción de candidatos basados en diferentes subtipos genéticos.

#### 5. Virus completo inactivado

Los primeros éxitos reportados en la vacunación de monos contra el SIV se lograron con vacunas basadas en virus completo inactivado. Sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que dicha protección se debió, no a una respuesta inmunológica específica contra el SIV, sino más bien a una respuesta contra proteínas humanas que se habían incorporado en el SIV, cuando éste se multiplicó en células de origen humano. Desde que se hizo esa observación, las investigaciones sobre vacunas a virus completo inactivado decayeron mucho, aunque no se han abandonado totalmente.

Un candidato vacunal basado en virus inactivado se está probando en personas ya infectadas por el HIV, como un agente inmunoterapéutico. Sin embargo, el desarrollo de este método clásico para la producción de vacunas, no ha sido suficientemente explotado para el desarrollo de vacunas preventivas contra el HIV, debido a consideraciones de seguridad. Ellas están relacionadas con la posibilidad de inactivación insuficiente del producto y/o la posibilidad de que el genoma del HIV se integre en el ADN de las células de la persona vacunada.

#### 6. Virus vivo atenuado<sup>21</sup>

Las propuestas para el desarrollo de vacunas de HIV a virus vivo atenuado se basan en la observación de que mutantes del SIV con delecciones en el gen "nef" no son patógenas en los monos, y además los protegen contra infección y enfermedad, cuando esos animales son super-infectados con cepas patógenas del SIV. El margen de seguridad de este tipo de candidato vacunal podría ser

aumentado con la introducción de delecciones adicionales en otros genes virales no esenciales. Una observación muy interesante ha sido que algunas personas "no-progresoras de larga-duración" están precisamente infectadas por cepas naturalmente atenuadas, las cuales también poseen delecciones en el gen "nef". Esas cepas naturalmente atenuadas están siendo consideradas como posibles candidatos vacunales para humanos.

Como mencionamos antes, las vacunas experimentales de SIV a virus vivo atenuado son las únicas que inducen protección sólida en monos. Por esa razón algunos investigadores creen que ese tipo de vacuna debe ser seriamente considerada para su uso en humanos. Pero es evidente que vacunas vivas podrían tener problemas de seguridad importantes, que deben ser considerados antes de proceder a pruebas en humanos.

### Pruebas clínicas en humanos

A pesar de las incertidumbres científicas que hemos discutido varios candidatos vacunales ya se han ensayado en pruebas clínicas de fase I y II en voluntarios humanos<sup>3, 4, 22, 23</sup>. Las pruebas de fase I se realizan en grupos pequeños de voluntarios (de 20 a 50), para estudiar la seguridad e inmunogenicidad del candidato vacunal. Las pruebas en fase II incluyen varios cientos de voluntarios (de 200 a 500) y están diseñadas para obtener información adicional sobre la seguridad y la inmunogenicidad del producto. Finalmente, las pruebas de fase III se realizan para investigar la capacidad del candidato vacunal de prevenir la infección o enfermedad por el HIV.

#### 1. Pruebas de fase I

Aproximadamente 15 candidatos vacunales se han ensayado en más de 20 diferentes pruebas de fase I desde 1987. La mayoría de esos ensayos se han realizado en los EE.UU. (pero también en algunos países europeos) y han enlistado un total de más de 3000 voluntarios seronegativos para el HIV.

La mayoría de los candidatos vacunales que se han ensayado hasta ahora han sido basados en el "concepto de la envoltura", ya sea utilizando gp160 (de MicroGeneSys, Immuno AG, Pasteur-Merieux-Connaught y de la Universidad Libre de Bruselas) o gp120 (de Biocine/Chiron, SmithKline Beecham y Genentech/VaxGen).

Varios candidatos vacunales basados en péptidos también han sido ensayados (de United Biomedical Inc, Viral Technologies, Pasteur-Merieux-Connaught, Universidad Libre de Bruselas, Chiron y del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba). Además de las anteriores, una vacuna "particulada", basada en un retro-transposón de levadura (producida por British Biotechnology) también ha sido ensayada en humanos.

También se han probado vacunas de HIV basadas en poxvirus recombinantes, incluyendo el virus de la vaccinia (o vacuna) conteniendo el gen "env" o "env/gag" (de Bristol-Myers-Squibb y Therion Biologicals) o diferentes construcciones del canarypox, conteniendo los genes "env/gag/pol" del HIV (de Pasteur-Merieux-Connaught).

Finalmente, un candidato vacunal basado en ADN desnudo del HIV, conteniendo los genes "env/rev" (de Apollon), se está probando en los EE.UU.

Algunas de esas pruebas han combinado dos productos, en las cuales una vacuna se utiliza como primovacuna y la otra como refuerzo. La combinación primovacuna-refuerzo mejor estudiada utiliza vaccinia-HIV seguida de gp120, y más recientemente, canarypox-HIV seguida de gp120.

Diez años de experiencia con ensayos de fase I de varios candidatos vacunales de HIV han demostrado que esos productos son seguros, causando tan solo molestias menores en el sitio de la inyección. Además, esas pruebas han producido importante información sobre la inmuno-genicidad de los candidatos vacunales. Todos ellos pueden inducir la formación de anticuerpos, aunque solo la gp120 es capaz de inducir niveles relativamente altos de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, como explicamos anteriormente, esos anticuerpos tan solo son capaces de neutralizar "in vitro" la infectividad de cepas del HIV adaptadas a crecimiento en células transformadas, pero no así la de los aislamientos clínicos o de campo. Sin embargo, algunos investigadores han encontrado en el suero de personas vacunadas con gp120 anticuerpos que neutralizan cepas de campo, siempre y cuando se utilice un "ensayo de células en descanso".

Aunque los candidatos vacunales basados en gp120 inducen anticuerpos neutralizantes, éstos son incapaces de inducir LTC del tipo CD8+, lo cual ocurre sólo cuando se utilizan candidatos vacunales "replicativos". Es así como los LTC se pudieron detectar en cerca del 50% de los voluntarios que recibieron un vector canarypox-HIV del subtipo B que, como dijimos antes, también reaccionaron de manera cruzada con células que expresaban antígenos de otros subtipos genéticos, indicando así la presencia de epítopes cruzados del tipo T.

## 2. Pruebas de fase II

Ya se han iniciado en los EE.UU. ensayos de fase II de dos conceptos vacunales: gp120 (de Biocine/Chiron y de Genentech/VaxGen) y, más recientemente, del régimen combinado de primovacuna con canarypox-HIV (Pasteur-Merieux-Connaught) seguido de un refuerzo con gp120 (Biocine/Chiron). Esos ensayos se están haciendo para evaluar la seguridad e inmuno-genicidad de esos conceptos vacunales en personas que están a un riesgo mayor de adquirir la infección por HIV.

Todos los voluntarios en pruebas de vacunas son instruidos adecuadamente y se les aconseja sobre prevención de la infección por HIV. Sin embargo, y a pesar de ello, al menos 26 voluntarios participantes en diferentes pruebas de fase I/II en los Estados Unidos se infectaron por exposición natural al virus (no por la vacuna). Esos casos se están estudiando intensamente desde el punto de vista inmunológico y virológico, para tratar de identificar posibles correlaciones inmunológicas de protección (o de falta de protección). Una tentación que debe evitarse es la de sobre-interpretar esos resultados en términos de eficacia protectora (o falta de eficacia) de dichos candidatos vacunales, lo cual no es posible debido al bajo número de voluntarios enlistados en el estudio, el cual es insuficiente para obtener datos estadísticamente significativos.

## Progresando a pruebas de fase III (eficacia)

Hasta hoy (septiembre de 1997) no se ha iniciado ninguna prueba de fase III (eficacia) de ningún candidato vacunal para HIV. Sin embargo, se están discutiendo planes para iniciar dichas pruebas con los dos primeros conceptos vacunales (gp120 y canarypox-HIV seguido de gp120) en los EE.UU. y en Tailandia.

Las pruebas de fase III son muy complejas<sup>24-29</sup>. Ellas requieren enlistar miles de voluntarios en estudios controlados de doble ciego, donde la mitad de los participantes reciben la vacuna y la otra mitad recibe un placebo, o un producto no relacionado. La población incluida en esos estudios de fase III debe tener una incidencia de infección por HIV relativamente alta (a pesar de los esfuerzos de educación que deben hacerse en la misma), para así poder determinar el efecto preventivo de la vacuna de una manera estadísticamente significativa. A mayor incidencia de infección por HIV en la población, menor el tamaño de la muestra que se necesita para el estudio. Una típica prueba de eficacia se hará en poblaciones con una incidencia anual de infección del 2 al 5%, lo cual requerirá enlistar de 2.000 a 4.000 voluntarios, los cuales deberán ser seguidos por hasta tres años después del inicio del ensayo.

Por razones éticas, la población enlistada en los estudios de fase III debe recibir suficiente instrucción sobre cómo evitar la infección por HIV, lo cual debe disminuir la incidencia de la infección, una situación que debe ser tomada en cuenta cuando se hacen los cálculos del tamaño de la muestra para la prueba.

Las pruebas de eficacia de vacunas contra el HIV se están diseñando con el objeto de detectar "marcadores primarios" (o sea, protección contra la infección por el HIV en las personas vacunadas) o "marcadores secundarios" (modificación de la infección en personas que, a pesar de

estar vacunadas, todavía se infectan). Si la vacuna es capaz de conferir "inmunidad esterilizante", el ensayo mostrará que los participantes enlistados en el grupo que recibió la vacuna tiene un número significativamente menor de infecciones por el HIV, comparado con el grupo control. Sin embargo, es posible que algunas vacunas, que también podríamos considerar como efectivas, no sean capaces de impedir totalmente la infección por el HIV, pero la inmunidad que ellas inducen de alguna manera podría permitir que la persona vacunada lograra eliminar al virus, o permitir tan solo una infección con una carga viral baja, lo cual tendría un mejor pronóstico.

### Ensayos de vacunas en países en vías de desarrollo

Existen varias razones para llevar a cabo pruebas de candidatos vacunales contra el HIV en países en vías de desarrollo: 1. La mayoría de las infecciones por el HIV están ocurriendo en esos países, y son precisamente esos países los que más necesitan dicha vacuna; 2. por razones estadísticas, las pruebas de eficacia deben realizarse en poblaciones con una alta incidencia de HIV, muchas de ellas localizadas en países en vías de desarrollo, los cuales deben enlistarse en el esfuerzo mundial para acelerar el desarrollo de vacunas contra el HIV; 3. los candidatos vacunales deben ser ensayados contra diferentes subtipos del virus, prevalente en diferentes áreas geográficas; y 4. las vacunas deben ser probadas en diferentes poblaciones que pudiesen ser diferentes en su perfil genético o de salud<sup>30-33</sup>.

Con la asistencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del ONUSIDA, varios países en vías de desarrollo están preparándose para llevar a cabo pruebas de eficacia de vacunas contra el HIV, siguiendo los más altos niveles científicos y éticos posibles.

Tres países (Brasil, Tailandia y Uganda) han desarrollado "Planes Nacionales de Vacunas HIV/SIDA" endosados por la OMS/ONUSIDA. Esos planes describen la política del país en relación a investigación, desarrollo y evaluación de candidatos vacunales contra el HIV; el proceso que debe seguirse para conseguir la aprobación de propuestas de investigación; así como también sugerencias para investigaciones preparatorias. Esas investigaciones incluyen: monitoreo de los subtipos del virus, estudios epidemiológicos (incluyendo el desarrollo de cohortes de voluntarios no infectados por el HIV), estudios sociales y de comportamiento en relación a pruebas vacunales y ensayos clínicos de candidatos vacunales seleccionados.

Dentro del marco de esos Programas Nacionales, Tailandia ya ha realizado tres ensayos de fase I con tres candidatos vacunales (péptidos sintéticos V3 producidos por United Biomedical Inc, y con dos candidatos vacunales basados en gp120/subtipo B, producidos por

Genenotech/VaxGen y por Biocine/Chiron). Tailandia también está considerando la posibilidad de continuar con ensayos en fase II/III con candidatos vacunales basados en gp120 de los subtipos B y E, combinados. En Brasil se realizó una prueba de fase I con el mismo péptido sintético ensayado en Tailandia. Uganda está lista para iniciar en cualquier momento su primer ensayo, utilizando como candidato vacunal el canarypox-HIV (de Pasteur-Merieux-Connaught).

Los otros dos países en vías de desarrollo que han conducido pruebas en fase I son China (que evaluó el mismo péptido sintético ensayado en Brasil y en Tailandia) y Cuba (que está ensayando una proteína recombinante basada en secuencias del asa V3 de varias cepas del subtipo B, producida en el mismo país).

### El papel del ONUSIDA

El objetivo de la estrategia sobre vacunas del ONUSIDA es el de promover el desarrollo, evaluación y futuro acceso de vacunas anti-HIV, que sean seguras, efectivas y de bajo costo, para su uso en todo el mundo, especialmente en países en vías de desarrollo.

Para alcanzar esos objetivos, el ONUSIDA está implementando las siguientes acciones (recomendadas por su Comité Asesor sobre Vacunas):

1. Recoger, intercambiar, analizar y diseminar informaciones sobre investigaciones en vacunas HIV/SIDA, que sean necesarias para tomar decisiones sobre ensayos clínicos, especialmente en países en vías de desarrollo;
2. Promover la creación de redes colaborativas de científicos e instituciones en países industrializados y en vías de desarrollo, para estimular un mejor entendimiento de los retos y de sus posibles soluciones;
3. Asistir con el reforzamiento de capacidades locales, en países en vías de desarrollo, para fortalecer las investigaciones sobre vacunas contra el HIV/SIDA, incluyendo los ensayos clínicos;
4. Proveer asesoría científica y ética sólida e independiente a los países en vías de desarrollo que así lo requirieren, especialmente cuando éstos consideran la posibilidad de iniciar pruebas en humanos;
5. Identificar y tratar de resolver barreras éticas, regulatorias y/o legales que pudiesen interferir con el desarrollo y futuro acceso de vacunas a nivel internacional; y
6. Abogar por un compromiso mundial para acelerar el desarrollo y futuro acceso de vacunas contra el HIV/SIDA, especialmente en países en vías de desarrollo.

### Bibliografía seleccionada

1. Esparza J. La causa del SIDA es el HIV: Evidencias clínicas, etiopatogénicas, epidemiológicas y experimentales.

- Gaceta Médica de Caracas* 1995; 103: 105-28.
2. Esparza J, Osmanov S. The development and evaluation of HIV vaccines. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 218-29.
  3. Esparza J, Osmanov S, Heyward WL. HIV preventive vaccines: Progress to date. *Drugs* 1995; 50: 192-804.
  4. Esparza J, Heyward WL, Osmanov S. HIV vaccine development: From basic research to human trials. *AIDS* 1996; 10 (suppl A): S123-A32.
  5. Hayes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271: 324-8.
  6. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384: 529-34.
  7. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Microbiol* 1996; 50: 825-54.
  8. WHO Network for HIV Isolation and Characterization: HIV-1 variation in WHO-sponsored vaccine evaluation sites: genetic screening, sequence analysis and preliminary biological characterization. *AIDS Res Human Retroviruses* 1994; 10: 1327-43.
  9. Osmanov S, Heyward WL, Esparza J. HIV-1 genetic variability: Implications for the development of HIV vaccines. In: Giraldo G, Bolognesi DP, Salvatore M, Beth Giraldo E, eds. *Development and application of vaccines and gene therapy in AIDS*, Vol. 48 of Antibiotics and Chemotherapy (Editor: H. Schonfeld), Basel, Switzerland: Karger AG Press 1996, pp 30-8.
  10. Expert Group of the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: Implications of HIV variability for transmission: Scientific and policy issues. *AIDS* 1997; 11: UNAIDS1-UNAIDS15.
  11. Ferrari G, Humphrey W, McElrath MJ, Excler JL, Duliege A-M, Clements ML, et al. Clade B-based HIV-1 vaccines elicit cross-clade cytotoxic T lymphocyte reactivities in uninfected volunteers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1396-1401.
  12. Cornelissen M, van der Burg R, Zorgdrager F, Lukashov V, Goudsmith J and the UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization: Pol gene diversity of five human immunodeficiency virus type 1 subtypes: Evidence for naturally occurring mutations that contribute to drug resistance, limited recombination patterns, and common ancestry for subtypes B and D J. *Virology* (in press).
  13. Heeney J, Bruck C, Goudsmith J, Montagnier L, Schultz A, Tyrrell D, Zolla-Pazner S. Immune correlates of protection for HIV infection and AIDS. *Immunol Today* 1997; 18: 4-8.
  14. Bogers WMJM, Niphuis H, ten Haaf P, Laman JD, Koornstra W, Heeney JL. Protection from HIV-1 envelope-bearing chimeric simian immunodeficiency virus (SHIV) in rhesus macaques infected with attenuated SIV: consequences of challenge. *AIDS* 1995; 9: F13-F18.
  15. Gorse GJ, Patel GB, Newman PW, Berman PW, Gregory TJ, Matthews TJ. Antibody to native human immunodeficiency virus type 1 envelope glyco-proteins induced by IIB and MN recombinant gp120 vaccines. The NIAID Vaccine Evaluation Group. *Clin Diag Lab Immunol* 1996; 3: 378-86.
  16. Paoletti E. Applications of pox virus vectors to vaccination: An update. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11349-53.
  17. Honda M, Matsuo K, Nakasone T, Okamoto Y, Yoshizaki H, Kitamura K, et al. Protective immune responses induced by secretion of a chimeric soluble protein from a recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin vector candidate vaccine for human immunodeficiency virus type 1 in small animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10693-7.
  18. Shiver JW, Davies M-E, Perry HC, Freed DC, Liu MA. Humoral and cellular immunities elicited by HIV-1 DNA vaccination. *J Pharmaceutical Sci* 1996; 85: 1317-24.
  19. Wang B, Boyer JD, Ugen KE, Srikanatan V, Ayyaroo V, Agadjanyan FM, et al. Nucleic acid-based immunization against HIV-1: induction of protective in vivo immune responses. *AIDS* 1995; 9 (suppl A): S159-S70.
  20. Boyer JD, Ugen KE, Wang B, Agadjanyan M, Gilbert L, Bagarazzi ML. Protection of chimpanzees from high-dose heterologous HIV-1 challenge by DNA vaccination. *Nature Med* 1997; 3: 526-32.
  21. WHO working group: Feasibility of developing live attenuated HIV vaccines: Conclusions and recommendations. *AIDS Res human Retroviruses* 1994; 10: 221-2.
  22. Dolin R. Human studies in the development of human immunodeficiency virus vaccines. *J Infect Dis* 1995; 172: 1175-83.
  23. Zolla-Pasner S, Alving C, Belshe R, Berman P, Burda S, Chigurupati P, et al. Neutralization of a clade B primary isolate by sera from human immunodeficiency virus-uninfected recipients of candidate vaccines. *J Infect Dis* 1997; 175-764-74.
  24. Esparza J, Osmanov S, Kallings LO, Wigzell H. Planning for HIV vaccine trials: The World Health Organization perspective. *AIDS* 1991; 5 (suppl 2): S159-S163.
  25. Esparza J, Osmanov S, Clements ML, Heymann D. Preparation for efficacy trials of preventive HIV candidate vaccines: The role of the World Health Organization. *7e Colloque des Cent Gardes*, Paris 1992, pp 217-22.
  26. Lawrence D, Esparza J, Zoon C. Considerations for commencement of HIV vaccine efficacy trials. A working group summary. *AIDS Res Human Retroviruses* 1993; 9 (suppl 1): S63-S67.
  27. Heyward WL, Osmanov S, Saba J, Esparza J, Belsey E, Stoneburner R, Kaldor J, Smith P. Preparation for phase III HIV vaccine efficacy trials: Methods for the determination of HIV incidence. *AIDS* 1994; 8: 1285-91.
  28. Plotkin SA, Duliege A-M, Esparza J, Fauci AS, Francis D, Levy J-P, Moore J. Should the candidate HIV vaccines be tested for efficacy in phase III clinical trials? *9e Colloque des Cent Gardes*, Paris, 1994, pp 319-33.
  29. World Health Organization. Meeting report. Scientific and public health rationale for HIV vaccine efficacy trials. *AIDS* 1995; 9: WHO1-WHO4.
  30. Esparza J. Development of WHO-sponsored sites for HIV vaccine evaluation. *AIDS Res Human Retroviruses* 1993; 9 (suppl 1): S131-S132.
  31. Heyward WL, Osmanov S, Esparza J. Establishment of WHO-sponsored sites for HIV vaccine evaluation in developing countries. In: Giraldo G et al (eds). *Development and application of vaccines and gene therapy for AIDS*. Vol 48 of Antibiotics and Chemotherapy (Editor: H. Schonfeld), Basel, Switzerland: Karger AG, Press 1996, pp 139-44.
  32. Esparza J, Osmanov S, Heyward WL, Piot P. Ethical aspects of trials of candidate vaccines against the human immunodeficiency virus (HIV). *Proceedings of the 4th International Seminar on Immunizations in Africa*. Yamoussoukro, Cote d'Ivoire, Collection Fondation Marcel Merieux, 1994, pp 330-1.
  33. Heyward WL, Osmanov S, Esparza J. Preparing for HIV vaccine efficacy trials in developing countries. In: Mann J, Tarantola D (eds). *AIDS in the World II*, Cambridge, MA: Oxford University Press, 1996, pp 193-5.