

Madrid, miércoles 28 de septiembre de 2011

La vacuna española MVA-B contra el VIH logra una respuesta inmune del 90%

- **El 85% de los voluntarios del ensayo clínico en fase I mantiene los efectos inmunológicos durante al menos un año**
- **La eficacia del compuesto, patentado por el CSIC, contra el subtipo B del virus genera una de las mejores respuestas del sistema inmunológico de las registradas hasta la fecha**

Un ensayo clínico en fase I revela la eficacia inmunitaria del candidato español MVA-B a vacuna preventiva contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El 90% de los voluntarios sometidos al compuesto, elaborado y patentado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha desarrollado una respuesta inmune al virus y el 85% de ellos la ha mantenido durante, al menos, un año. Su seguridad y eficacia son descritas en sendos artículos en las revistas *Vaccine* y *Journal of Virology*.

En 2008, la MVA-B demostró una alta eficacia en ratones y macacos, y protección contra el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV). Este hallazgo ha motivado la ejecución del ensayo clínico en 30 voluntarios sanos, dirigido por el Hospital Clínic de Barcelona y con el Gregorio Marañón de Madrid. Gracias a su alta respuesta inmunológica en humanos, el equipo iniciará con la Red de Investigación del Sida un ensayo clínico en fase I con voluntarios infectados con VIH para comprobar su eficacia como vacuna terapéutica.

El éxito del tratamiento se basa en que el sistema inmunológico puede quedar entrenado para responder frente a partículas del virus y células infectadas de forma duradera. El investigador en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC Mariano Esteban, responsable del desarrollo del compuesto, explica: "MVA-B ha demostrado que es tan potente o mejor que las vacunas actualmente en estudio".

En lo relativo a la seguridad de MVA-B, "los efectos secundarios que se han producido son los que cabe esperar en cualquier tipo de vacunación, principalmente de tipo local en la zona de inyección", asegura el responsable del equipo del Hospital Gregorio Marañón, el doctor Juan Carlos López Bernaldo de Quirós. Y añade: "No ha existido ningún efecto adverso que haya comprometido la salud de los voluntarios".

"Los resultados deben ser tomados con cautela ya que el tratamiento sólo se ha probado en 30 voluntarios y, aunque estimula una respuesta potente en la mayoría de

los casos, es pronto para predecir si las defensas inducidas prevendrán la infección”, matiza el doctor responsable del equipo de investigación del Clínic, Felipe García.

El origen del arma

En 1999, el equipo de investigación de Esteban comenzó a trabajar en el desarrollo y preclínica de MVA-B, que recibe su nombre de su composición a partir del virus Vaccinia Modificado de Ankara (MVA). Se trata de un virus atenuado que se usó para erradicar la viruela y que sirve de modelo en la investigación de múltiples vacunas. La B procede del subtipo de VIH contra el que lucha, el más prevalente en Europa.

El desarrollo de la MVA-B se basa en la introducción de cuatro genes del VIH (*Gag*, *Pol*, *Nef* y *Env*) en la secuencia genética de vaccinia. Un sistema inmunitario sano reacciona frente al MVA, y los genes de VIH insertados en su ADN no son capaces de infectar a seres humanos, lo que garantiza la seguridad del ensayo clínico.

Un total de 24 voluntarios recibió el tratamiento con MVA-B mientras que los otros 6 recibieron un placebo, según un proceso de doble ciego. La vacuna se administró en tres dosis por vía intramuscular en las semanas 0, 4 y 16, desde el inicio, y sus efectos se evaluaron en sangre periférica hasta la semana 48, cuando concluyó el ensayo.

Batallón de combate

La inoculación de la vacuna en un voluntario sano pretende entrenar su sistema inmunológico para detectar y aprender a combatir esos componentes del virus. Según Esteban, “es como si le enseñáramos una foto del VIH para que sea capaz de reconocerlo si se lo encuentra en el futuro”.

Las células principales de este experimento son los linfocitos T y B. Son los *soldados* encargados de detectar las sustancias extrañas que se introducen en el organismo y enviar la señalización necesaria para destruirlas. “Nuestro organismo está repleto de linfocitos, cada uno programado para luchar contra un patógeno diferente”, comenta Esteban. Por ello, “es necesario someterlos a un entrenamiento cuando se trata de un patógeno al que no pueden vencer de forma natural, como es el VIH”, añade.

Los linfocitos B son los responsables de la respuesta inmunológica humoral, cuya producción de anticuerpos actúa sobre las partículas del VIH antes de que penetren e infecten una célula. Se anclan a su estructura superficial y lo bloquean. Los análisis de sangre en la semana 48 del tratamiento revelan que el 72,7% de los voluntarios tratados mantienen anticuerpos específicos contra el VIH.

Por su parte, los linfocitos T controlan la respuesta inmunológica celular, encargada de detectar y destruir a las células infectadas con VIH. Para comprobar su respuesta defensiva frente a la vacuna, se midió su producción de la proteína inmunitaria interferón gamma. Los análisis realizados en la semana 48 del tratamiento, 32 semanas después de la última inoculación de la vacuna, revelan que dicha producción por parte de los linfocitos T CD4+ y CD8+ del grupo vacunado es del 38,5% y 69,2% respectivamente, frente al 0% del grupo control.

Acción en varios frentes

A parte del interferón gamma, la presencia de un patógeno en el organismo produce otras proteínas inmunitarias (citoquinas y quimiocinas), cada una de las cuales tiende a atacar al *enemigo* por un frente distinto. Cuando la acción defensiva de los linfocitos T es capaz de generar varias de estas proteínas, dicha acción es conocida como polifuncional. El investigador del CSIC destaca: “La importancia de la polifuncionalidad radica en la capacidad de los patógenos para desarrollar resistencia a los ataques del sistema inmunitario; a mayor polifuncionalidad, menor resistencia”.

El espectro defensivo de acción de los linfocitos T sometidos a la vacuna se midió en función de su producción de otras tres proteínas inmunitarias. Los resultados indican que la vacuna genera hasta 15 tipos de poblaciones diferentes de linfocitos T CD4+ y CD8+. De ellas, el 25% de las CD4+ y el 45% de las CD8+ son capaces de producir dos o más proteínas inmunitarias diferentes, lo que demuestra su polifuncionalidad.

Veteranos de guerra

Para que una vacuna sea verdaderamente efectiva, aparte de la capacidad defensiva del sistema inmunitario, requiere poder generar en él una respuesta duradera contra futuros ataques. Para ello, el organismo debe ser capaz de mantener un nivel básico de linfocitos T de memoria. Dichos linfocitos, generados a raíz de un primer ataque por parte de un patógeno, son *soldados veteranos* que pueden circular durante años por el organismo preparados para responder ante una nueva incursión del *enemigo*.

Los análisis en los individuos vacunados en la semana 48 revelan que más del 50% de los linfocitos T CD4+ y CD8+ eran de efecto memoria. Este dato concuerda con el 85% de los pacientes que mantuvo su respuesta inmunitaria en este punto del ensayo.

Esteban asegura: “El perfil inmunitario de MVA-B satisface, en principio, los requerimientos de una prometedora vacuna contra el VIH, como inducción de anticuerpos y activación de las células clave en defensa contra patógenos como son los linfocitos T CD4 y CD8”. Así, la respuesta inmune inducida por la vacuna podría mantener controlada la infección, ya que “si el virus penetra en el organismo e intenta expresarse en una célula, el sistema inmunitario estará preparado para inactivar el virus y destruir la célula infectada”, añade. Según el investigador del CSIC, “para poder comercializarse, el cóctel genético debe superar aún todas las pruebas de futuros ensayos clínicos en fase II y III”.

Gómez C. E. *et al.* **The HIV/ADS Vaccine Candidate MVA-B Administered as a Single Immunogen in Humans Triggers Robust, Polyfunctional, and Selective Effector Memory T Cell Responses to HIV-1 Antigens.** *Journal of Virology*. DOI: 10.1128/jvi.05165-11

García F. *et al.* **Safety and immunogenicity of a modified pox vector-based HIV/AIDS vaccine candidate expressing ENV, Gag, Pol and Nef proteins of HIV-1 subtype B (MVA-B) in healthy HIV-uninfected volunteers: a phase I clinical trial.** *Vaccine*. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.098