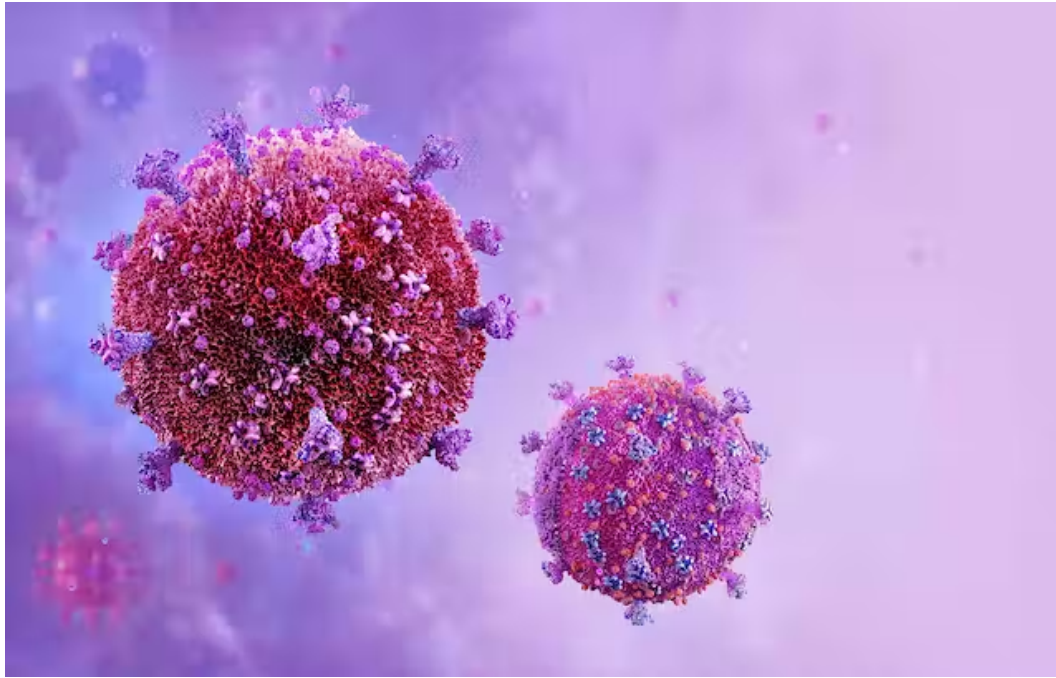




La envoltura del VIH y los azúcares que presenta impiden la acción de los anticuerpos del sistema inmune. Corona Borealis Studio / Shutterstock

¿Por qué es tan difícil fabricar una vacuna contra el sida?

Publicado: 16 febrero 2023 19:32 CET

José Alcamí Pertejo

Profesor de Investigación. Director Unidad de Inmunopatología del SIDA. Virología-Inmunología, Instituto de Salud Carlos III

Josep Mallolas Masferrer

Jefe de la Unidad VIH-SIDA. Hospital Clínic-Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer - Hospital Clínic Barcelona / IDIBAPS

Cuando damos una charla sobre la vacuna del sida, la pregunta más frecuente es: ¿cómo ha sido posible fabricar una vacuna frente a la covid-19 en menos de un año y que después de cuatro décadas no tengamos aún ninguna para el VIH? Además de sentirnos algo torpes, intentamos explicar que no pueden compararse ambos virus. Que el VIH representa un desafío completamente nuevo en el campo de las vacunas.

Antes que nada, dejemos claro qué es una vacuna: hablamos de un simulacro biológico en el que enfrentamos a nuestro sistema inmunitario al falso ataque de un microbio. Gracias a este simulacro, nuestro sistema se activa y almacena en su memoria el germen con el que hemos vacunado. Cuando posteriormente nos enfrentemos a la infección real, el sistema ya entrenado *recuerda*, reconoce y elimina el microbio.

Una sucesión de fracasos

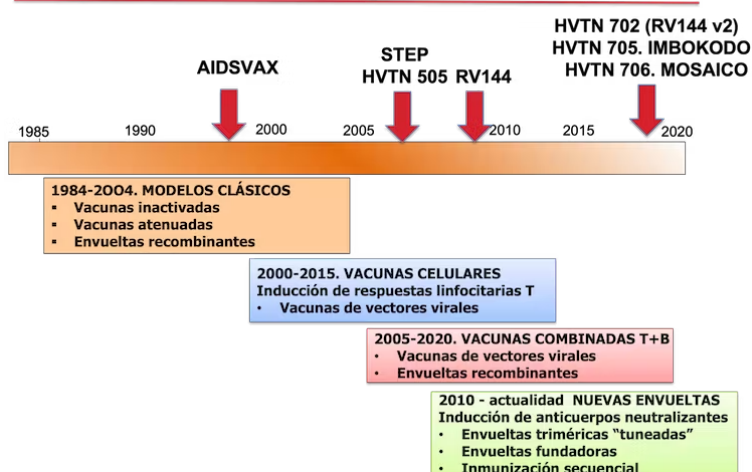
En el caso de las vacunas que se han desarrollado frente al VIH, podemos distinguir tres etapas.

Inicialmente se utilizaron prototipos similares a los de vacunas clásicas frente a otros virus como el de la polio y la hepatitis B. Estas inmunizaciones inducen anticuerpos, *misiles biológicos* que bloquean los virus antes de que entren en nuestras células. Ante su fracaso, en una segunda etapa se buscó inducir respuestas denominadas celulares, la *infantería* que destruye las células infectadas. También estos prototipos fallaron.

En la tercera etapa se combinaron ambas estrategias: vacunas que inducían anticuerpos y respuestas celulares. Únicamente en uno de estos ensayos, el RV144 (realizado en Tailandia), se alcanzó un resultado positivo. Pero fue insuficiente: apenas un 30 % de los sujetos vacunados alcanzaron la protección, cuando el mínimo requerido es del 50 %. Además, no fue replicado cuando se realizó un ensayo similar en Sudáfrica.

Podemos decir que el VIH ha dejado la historia de las vacunas sembrada de cadáveres con nombres de ensayo clínico. Recientemente suspendido por su falta de eficacia, el estudio Mosaico de la compañía Janssen ha sido el último. No hay más ensayos previstos de fase III.

Etapas en el desarrollo de una vacuna VIH



Etapas en el desarrollo de vacunas contra el VIH. Author provided

¿Por qué hemos fracasado?

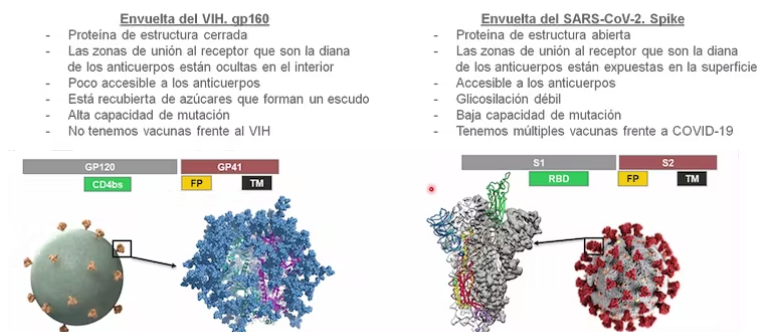
La mayor limitación para conseguir la vacuna es que nuestro sistema inmunitario no está preparado para enfrentarse al VIH. Es fácil de entender con un ejemplo. ¿Qué ocurre cuando nos infectamos de covid? Si no nos encontramos entre el 1 % de fallecidos, en el 99 % de los afectados nos curaremos porque nuestro sistema inmune elimina el virus en pocos días. En cambio, de 100 personas infectadas por el VIH, ninguna es capaz de eliminar el virus. En ausencia de tratamiento, 99 de esos 100 morirán de sida.

Nos enfrentamos, pues, a un desafío nuevo: enseñar al sistema inmune a hacer algo que no sabe hacer naturalmente. No basta *despertar* la respuesta como hacen las vacunas tradicionales, porque esa reacción no funciona. Hay que *instruir* al sistema inmunitario para que haga algo nuevo que sea eficaz.

¿Qué hace al VIH tan resistente a la respuesta inmune?

La evolución ha proporcionado al VIH una envuelta, o envoltura, diabólica. Las proteínas de dicha cobertura se encuentran en la superficie de los virus y les permiten infectar las células mediante su unión a los receptores celulares. Una vacuna es eficaz sólo si induce anticuerpos que bloquean estas proteínas, impidiendo la entrada del virus. Son los denominados anticuerpos neutralizantes. El envoltorio del VIH escapa a estos anticuerpos mediante cuatro mecanismos.

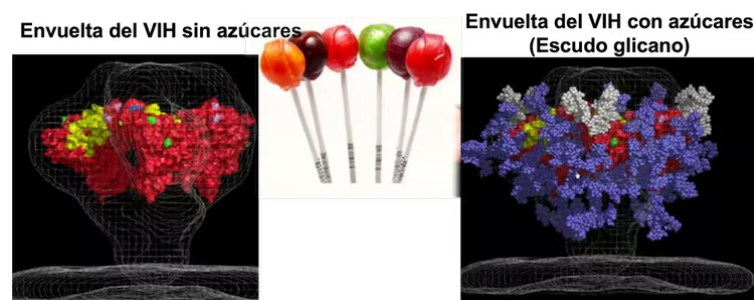
COMPARACIÓN ENTRE LAS ENVUELTAS DEL VIH Y DEL CORONAVIRUS



Feinberg M. Conference Retrovirus Opportunistic Infection 2022. Abstract 117

Diferencias entre las envueltas o envolturas de los virus VIH y SARS-CoV-2.

1. Forma una estructura cerrada inaccesible. Imaginemos que los anticuerpos van dirigidos a los dedos de una mano. La envoltura del SARS-CoV-2 es una mano abierta cuyos dedos son fáciles de alcanzar, mientras que la del VIH es un puño cerrado que sólo se abre cuando toca la membrana celular. Demasiado tarde para que los anticuerpos alcancen su diana.
2. Como el escudo de las naves de la guerra de las galaxias, el VIH recubre su cobertura de azúcares que bloquean la llegada de anticuerpos a su superficie. Es como un chupachup que protege en su interior el núcleo de chocolate.
3. En las zonas exteriores, accesibles a los anticuerpos, la proteína de la envoltura es altamente variable, muta y escapa a su ataque.
4. A estas limitaciones se suma que nuestro sistema inmune es lento frente al VIH. Necesita dos años para generar anticuerpos potentes, y en ese tiempo el virus genera variantes resistentes. En la carrera entre los anticuerpos y la envoltura, el VIH corre mucho más rápido.



El virus VIH tiene un escudo de azúcares del que, por ejemplo, carece el SARS-CoV-2. Author provided

Las dificultades en la vida real para ensayar las vacunas.

A la dificultad técnica de conseguir un prototipo de vacuna con posibilidad de éxito se le añade la dificultad de investigar en la práctica clínica la eficacia de esos prototipos. Esto se debe básicamente a tres motivos:

1. La tasa de ataque (nuevas infecciones) es baja, por lo que se requieren cohortes de miles de pacientes que deben ser seguidos durante años para encontrar diferencias significativas entre el grupo vacunado y el placebo.
2. Las vacunas se deben evaluar en las poblaciones con mayor posibilidad de infección, como las del África subsahariana, lugares con frágiles estructuras sanitarias.
3. Desde el punto de vista ético hay que ofertar y recordar a los participantes que tienen que utilizar medidas de protección, preservativos... Así se reduce el número de infecciones y resulta más difícil obtener diferencias entre los grupos.

¿Hay alguna buena noticia o directamente debemos abandonar?

Aunque parezca difícil de creer, sí hay buenas noticias.

En primer lugar, a pesar de su hermetismo, hemos encontrado pequeñas grietas en la envoltura del VIH. Algunos anticuerpos muy especiales, que denominamos “ampliamente neutralizantes”, pueden alcanzar esos *talones de Aquiles* del virus y bloquearlo.

Anticuerpos frente a los puntos débiles del VIH. Imagen adaptada de Stewart-Jones y cols. Cell 2016 y Pancera y cols. Nature 2014.

Aunque muy minoritarios, estos anticuerpos existen y son producidos por algunos pacientes. Como conocemos a qué zona precisa de la envoltura del VIH van dirigidos, podemos modificarla y *tunearla* para generar vacunas que induzcan estos anticuerpos.

Mascola J y Kwong PD. Immunity 2018

El último desafío es producir esos anticuerpos de manera rápida. Es posible hacerlo inmunizando secuencialmente con distintas variantes de la proteína de la envoltura. Mediante esta estrategia aceleramos la maduración de los anticuerpos producidos por el sistema inmune.

Mascola J y Kwong PD. Immunity 2018

¿Misión imposible?

Necesitamos vacunas capaces de activar las escasas células que producen esos anticuerpos excepcionales capaces de atravesar las barreras del virus y alcanzar sus talones de Aquiles. Anticuerpos potentes, capaces de neutralizar cientos de variantes y que deben ser producidos en semanas en lugar de tardar años en generarse. Son vacunas completamente nuevas frente a un problema nuevo, de alto diseño tecnológico. La vacuna contra el SARS-CoV-2 es un paseo comparada con la del VIH, una cumbre de enorme dificultad.

En 2020, 1,5 millones de personas se infectaron por VIH y 680 000 murieron de sida. El virus está ahí, y sigue matando. Desarrollar una vacuna es la única forma de acabar con él. Por difícil que sea hemos de seguir intentándolo. En su libro *El arte de la guerra*, Yun-Tzu dice: “Si conoces a tu enemigo y te conoces a ti mismo, no deberías temer el resultado de mil batallas. Si no conoces ni al enemigo ni a ti mismo, perderás todas las batallas”.

Ahora, gracias a nuestros fracasos conocemos nuestras debilidades y las fortalezas del enemigo. Quizás por primera vez tenemos una posibilidad de vencer con las nuevas generaciones de vacunas de diseño en que trabajamos.