

15 DE MARZO DE 09

## Estrategia “natural” podría mejorar las vacunas contra el VIH

Investigadores dicen que una nueva estrategia de desarrollo de vacuna contra el VIH ha surgido de los primeros estudios realizados en profundidad de las células B de memoria producidas por ciertas personas cuyos sistemas inmunes hacen anticuerpos que pueden resistir la infección del VIH. La nueva idea es crear una vacuna que haga que el cuerpo produzca un “enjambre” de anticuerpos naturales que lancen ataques múltiples contra la infección del VIH.

Por el contrario, las vacunas contra el VIH actuales están diseñadas para inducir al sistema inmune a producir uno de los varios “súper anticuerpos” diseñados artificialmente contra una variedad de cepas de VIH. Sin embargo, las vacunas experimentales no han podido hasta ahora inducir la producción de estos súper anticuerpos.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Michel C. Nussenzweig y sus colegas, entre quienes se encuentra el investigador del HHMI Bruce D. Walker, publicaron sus resultados el 15 de marzo de 2009, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Nature*. Johannes Scheid, quien es estudiante en el laboratorio de Nussenzweig en la Universidad Rockefeller, fue el primer autor del artículo de investigación. Walker se encuentra en el Hospital General de Massachusetts y en la Facultad de Medicina de Harvard.

Los anticuerpos son proteínas que luchan contra las infecciones y que son producidos por las longevas células B de memoria del sistema inmune. Cada célula B de memoria contiene el programa genético para producir un anticuerpo específico. Estudios anteriores en pacientes infectados con el VIH realizados por Walker y por otros investigadores revelaron que cerca del 10 por ciento de las personas infectadas con el VIH pertenecen a los llamados “controladores élite”, cuyos sistemas inmunes mantienen la carga viral del VIH por debajo de 50 partículas de virus por mililitro de sangre. El paciente promedio con infección del VIH y sin tratamiento tiene una carga viral de más de un millón de partículas durante la infección aguda. La carga viral es

lo que determina, en gran parte, si una persona se enferma o transmite la enfermedad.

A pesar de que los investigadores habían identificado controladores élite hace un tiempo, poco se sabía sobre sus anticuerpos porque no había sido posible aislar las células B de memoria responsables de producirlos, dijo Nussenzweig.

En un avance técnico clave publicado en el artículo de *Nature*, Scheid desarrolló una técnica para aislar las células B de memoria responsables. Utilizando esa técnica, aisló las células B de memoria específicas para el VIH de la sangre de seis controladores élite infectados con el VIH, con altos títulos de anticuerpos altamente neutralizantes. Scheid identificó las células B cuyos anticuerpos atacan la proteína gp140, que es una proteína con forma de gancho que sobresale de la superficie del virus del VIH. El VIH utiliza a gp140 para arponear y unirse a las células inmunes que invade. El gancho ha sido un blanco de ataque principal en el desarrollo de drogas contra el VIH porque su estructura es una de las pocas cosas que el virus del VIH no puede cambiar a través de mutaciones.

Después de haber examinado las células B de memoria, los investigadores utilizaron técnicas genéticas para fabricar los anticuerpos contra el VIH que estas células B producen. Al probar estos anticuerpos contra el virus, descubrieron que, a pesar de que los anticuerpos individuales no neutralizaban ampliamente, neutralizaban colectivamente muchas cepas virales distintas.

“Lo que encontramos es lo que pienso que un inmunólogo podría esperar –que el sistema de anticuerpos está haciendo todo lo posible por lidiar con el virus–”, dijo Nussenzweig. “No es que el virus tenga un lugarcito que le guste al anticuerpo. El sistema de anticuerpos está intentando atacar al virus de distintos ángulos. Lo que es interesante sobre nuestros resultados es que todo eso es necesario para neutralizar ampliamente al virus”.

Ese ataque amplio es clave, dijo Nussenzweig, “porque el VIH muta constantemente en distintos individuos. Por tanto, si se tiene un anticuerpo contra el VIH que protege contra una cepa, no va a ayudar en términos de una vacuna porque cada individuo tiene un VIH distinto”.

Nussenzweig dijo que los resultados podrían tener implicaciones importantes para la estrategia de diseño de vacunas. “Como consecuencia de nuestros

resultados, parecería ser más productivo dejar de intentar reproducir un solo anticuerpo y trabajar para obtener una vacuna global natural que tenga el objetivo de reflejar la forma en la que los individuos que producen altos títulos de anticuerpos que neutralizan de forma amplia pueden hacerlo”, dijo. Sin embargo, dijo Nussenzweig, se necesitan más estudios de esta respuesta natural para establecer su universalidad.

“Necesitamos conocer qué mezclas de anticuerpos pueden ser protectoras de la forma más amplia posible”, dijo. “Además, nos gustaría estudiar otros grupos virales del VIH, o clados, y muchos individuos, no solos controladores élite. Si encontramos que nuestros resultados con respecto a estos anticuerpos son generalizables, muy probablemente puedan ser la base para intentar crear una vacuna acertada”, dijo.

Nussenzweig y sus colegas en Rockefeller realizaron los estudios en colaboración con investigadores de Charité Universitätsmedizin en Alemania, el Centro Médico Beth Israel Deaconess, Freie Universität Berlin, los Institutos Nacionales de la Salud, el Hospital General de Massachusetts y la Facultad de Medicina de Harvard, el Instituto Max Planck de Biología de Infecciones, en Alemania, y el Centro de Investigación de SIDA Aaron Diamond.