

VACUNAS CONTRA EL VIH/SIDA: RETOS Y ESPERANZAS

Dr. en Ciencias Biológicas Carlos A. Duarte Cano

División de Vacunas, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
carlos.duarte@cigb.edu.cu

LA ESPERANZA DE CORTAR EL PASO DEVASTADOR DE LA PANDEMIA DE VIH/SIDA DESCANSA, EN BUENA MEDIDA, EN LA OBTENCIÓN DE UNA VACUNA PREVENTIVA EFICAZ CONTRA ESTE MAL. EMPERO, A VEINTE AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DEL VIH, EL OPTIMISMO INICIAL MOSTRÓ QUE ERA INFUNDADO: ADEMÁS DE QUE NO SE HA LOGRADO UNA VACUNA EFECTIVA, LAS PERSPECTIVAS PARA SU OBTENCIÓN A CORTO PLAZO SON AÚN INCIERTAS.

Con más de cuarenta millones de personas afectadas, la pandemia de VIH/SIDA¹ es hoy indudablemente uno de los principales problemas de salud para la humanidad. La obtención de una vacuna preventiva contra este virus constituye la opción más atractiva para lograr contener la pandemia en un plazo relativamente corto. Por este motivo, desde el mismo descubrimiento del VIH como agente causal del SIDA por Luc Montagnier y Robert Gallo en 1983, se han movilizado considerables recursos monetarios y humanos hacia esa dirección.

Sin embargo, el optimismo inicial mostró que era infundado y hoy, a veinte años del descubrimiento del VIH y a pesar del considerable conocimiento alcanzado sobre la biología de este virus, no ha sido lograda una vacuna efectiva y las perspectivas para su obtención a corto plazo son aún muy inciertas.

¿A qué se debe esta situación? ¿Qué características distinguen al VIH de otros virus para los cuales se han desarrollado vacunas eficaces? ¿Qué propiedades debe reunir una vacuna contra el SIDA? ¿Qué se ha hecho y qué se está haciendo en la actualidad en la búsqueda de una vacuna?

Intentaremos dar una respuesta a estas interrogantes, con el objetivo de llevar al lector una ima-

gen actualizada de los esfuerzos que se desarrollan en el mundo en esta dirección.

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DEL VIH

En la tabla 1 enumeramos algunas de las características que, en su conjunto, hacen del VIH un virus *sui generis*, y del desarrollo de una vacuna contra el VIH/SIDA uno de los principales retos de la vacunología actual.

El VIH es un retrovirus de la familia Lentiviridae. Los retrovirus son virus de ARN positivos, envueltos en una membrana lipoproteica y se caracterizan por poseer una enorme variabilidad genética. Las causas de esta variabilidad radican en que la enzima viral transcriptasa inversa, cuya función es sintetizar una copia de ADN a partir del ARN viral, introduce errores durante este proceso y su capacidad de corrección es baja. La consecuencia de estos «errores de edición» es que cada nuevo genoma viral que se forma tiene al menos un cambio o mutación en uno de los nucleótidos con respecto al virus que le sirvió de «molde». Si pensamos por un momento que se producen en una persona infectada más de un billón de nuevos virus, y que el genoma del VIH tiene aproximadamente diez mil nucleótidos podemos concluir que en un día

pueden generarse con muy alta probabilidad todas las mutaciones puntuales posibles en el genoma viral. Esta impresionante diversidad le confiere al VIH una enorme plasticidad para burlar continuamente la respuesta inmune generada contra él y complica extraordinariamente el diseño de preparados vacunales.

Tabla 1. Características distintivas del VIH

- Elevada variabilidad genética.
- Infección por virus libre y asociado a células.
- Infecta y destruye progresivamente el sistema inmune.
- Integración obligatoria al genoma.
- No existe estado de convalecencia.
- No existe modelo animal que reproduzca la enfermedad.

Otra de las propiedades que permiten al VIH burlar la vigilancia del SI, es que la infección se produce tanto por partículas virales libres como por células infectadas. En estas últimas el VIH puede ser inaccesible a la acción bloqueadora o neutralizante de los anticuerpos.

Adicionalmente el VIH exhibe un tropismo preferencial por los linfocitos T CD4+ y su efecto patogénico principal está dirigido a la destrucción paulatina de este tipo de células. Estos linfocitos desempeñan un papel esencial en la orquestación de la respuesta inmune contra todo tipo de patógenos, por lo que la pérdida de sus funciones afecta radicalmente la capacidad del sistema inmunológico para proteger al organismo contra la replicación del propio virus, así como contra el efecto de otros microorganismos oportunistas causantes de la amplia gama de enfermedades que caracteriza la fase clínica de la infección.

Una vez dentro de la célula blanca, el VIH tiene necesariamente que insertar su genoma dentro de los cromosomas. Este estadio del ciclo viral se denomina provirus. Ahora bien, este provirus puede permanecer en estado latente sin producir proteínas virales y durante este tiempo es indetectable para las defensas del organismo. Esto se llama latencia virológica y no debe confundirse con la latencia clínica. Se estima que la mayoría de las células infectadas con VIH producen activamente nuevas partículas virales, pero la capacidad

del virus para ocultarse como provirus en células de larga vida, como los linfocitos de memoria, le posibilita sobrevivir tanto a los ataques del SI como a los tratamientos antirretrovirales con combinaciones de tres o más drogas.

En la gran mayoría de las enfermedades infecciosas existen pacientes que son capaces de curarse y eliminar el microorganismo agresor. El estudio de estos casos de convalecientes permite a los investigadores conocer qué tipo de respuesta inmune es necesaria para eliminar al agresor, conocimiento que puede ser aplicado con éxito al diseño de vacunas. En la infección por VIH/SIDA sólo existen algunos reportes anecdóticos y poco documentados de personas seropositivas que al parecer han eliminado el virus, ya que la inmensa mayoría de los casos no lo logra. Lo más cercano a un convaleciente de SIDA son los casos de pacientes de lenta progresión, los cuales no muestran manifestaciones clínicas de SIDA a pesar de haber estado infectados durante más de quince años.

Otro de los factores prácticos que dificultan extraordinariamente el proceso investigativo, es la ausencia de un modelo animal relevante de SIDA. La única especie animal que se infecta con el VIH, es el chimpancé, pero éste muestra una replicación viral transitoria y controlada y ningún síntoma clínico de la enfermedad. Además, el trabajo con chimpancés está cada vez más limitado por ser una especie en peligro de extinción, de un alto costo y con exigencias éticas cada vez más rigurosas para su empleo en la investigación biomédica.

Se han desarrollado modelos animales alternativos, entre los cuales el más útil ha sido la infección de macacos con el VIS o por el virus híbrido SHIV, creado en el laboratorio, con una parte de los genes del VIH y el resto del VIS. Sin embargo, estos modelos no son completamente relevantes en la evaluación de las vacunas, y su capacidad de predecir el comportamiento de éstas en el ser humano es dudosa.

Por estas razones no ha sido posible aún llegar a conclusiones sobre el tipo de respuesta inmune que puede proteger contra el VIH, aunque después de veinte años de intensas investigaciones se han acumulado algunos elementos de juicio sobre este particular.



LOS INDICADORES DE PROTECCIÓN CONTRA EL VIH/SIDA

Una de las interrogantes claves es el tipo de respuesta inmune necesaria para lograr la protección o el control de la viremia, y que una vacuna debe ser capaz de estimular. A continuación examinaremos brevemente los principales parámetros del SI que pueden estar relacionados con la protección.

Anticuerpos neutralizantes

Se conoce que la transferencia pasiva de anticuerpos monoclonales humanos, con acción neutralizante potente y amplia, protege de la infección por VIH en varios modelos animales. Se sabe también que los anticuerpos constituyen una presión selectiva frente a la cual el VIH escapa continuamente. De esa forma los anticuerpos que predominan en el suero en un momento dado pueden neutralizar los

virus aislados con antelación, pero se muestran inefectivos frente a los aislamientos circulantes en ese momento. También se conoce que en el suero predominan los anticuerpos tipo específico sobre los de acción amplia.

Sin embargo, los esfuerzos por desarrollar vacunas capaces de generar una respuesta de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra el VIH, han fracasado por dos razones fundamentales:

a) los anticuerpos generados son efectivos contra cepas virales genéticamente cercanas a la cepa vacunal, pero fallan en neutralizar cepas divergentes, lo que se ha denominado neutralización tipo específica;

b) dificultad de los

anticuerpos generados por la vacunación de neutralizar AP de VIH.

Los AP son virus obtenidos directamente del paciente y que sólo se han multiplicado en linfocitos humanos. A diferencia de las cepas establecidas en el laboratorio, estos AP han mostrado que son mucho más resistentes a la neutralización por anticuerpos. Como por definición los AP son más cercanos a los virus que circulan realmente en los pacientes, se considera que los anticuerpos incapaces de neutralizarlos en los ensayos de laboratorio, no serán tampoco de utilidad en la protección frente a la infección de las personas vacunadas.

Linfocitos T CD8+ citotóxicos

Los linfocitos T CD8+ son otra subpoblación con importantes funciones efectoras frente a las infecciones por microorganismos intracelulares como los virus. Son capaces de detectar la presen-

cia de los componentes virales en la superficie de las células infectadas y desencadenar violentas respuestas que ocasionan la destrucción de éstas. A diferencia de los anticuerpos, los CD8⁺ actúan contra los reservorios virales, no contra los virus libres. Un detalle muy importante es que los CD8⁺ identifican fragmentos de las proteínas virales en la superficie celular una vez que estos han sido unidos por las moléculas de HLA-I. Esto les brinda la capacidad de ser activos tanto contra proteínas externas del virus como contra las internas, que son mucho más conservadas genéticamente. Numerosos hallazgos apuntan a la importancia de los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ en el control del VIH. Entre otros tenemos:

1. La presencia de células T CD8⁺ específicas para el VIH en personas expuestas no infectadas. Los casos más notorios son grupos de trabajadoras del sexo africanas que, a pesar de numerosas exposiciones al virus, han permanecido durante años sin infectarse por el VIH. En aproximadamente 50 % de estas personas se ha demostrado la existencia de respuesta de células T CD8⁺ y CD4⁺ en ausencia de anticuerpos. Este hallazgo sugiere que el SI de estas personas ha estado en contacto con el VIH, y este tipo de respuesta celular ha sido capaz de mantenerlas protegidas frente a exposiciones repetidas al virus. Es posible que una vacuna que reproduzca esta respuesta de células T sea capaz de conferir protección contra el VIH.
2. Se ha comprobado que existe asociación entre el tipo y diversidad de HLA-I y la velocidad de progresión a la enfermedad. Los antígenos HLA-I son un componente clave para la instrumentación de la respuesta de células T CD8⁺, por lo que una interpretación de este fenómeno es que la presencia de determinados alelos de HLA permite una respuesta de células T más eficiente contra el VIH.
3. La protección contra el reto en los modelos de VIS/macacos, SHIV/macacos y el VLB está asociada a la acción de las células T CD8⁺.
4. La eliminación de los linfocitos CD8⁺ conduce a un inmediato aumento de la viremia en macacos infectados con VIS, la cual

se mantiene elevada hasta la reaparición de la población CD8⁺.

5. La respuesta CD8⁺ ejerce una fuerte presión selectiva sobre el virus, ya que mutaciones que alteran los principales epitopos para CD8⁺ permiten escape del virus y la progresión a la enfermedad tanto en pacientes como en el modelo VIS macacos.

6. La respuesta de linfocitos citotóxicos precede a los AcN en el curso natural de la infección y ha sido asociada al control de la viremia en la primera fase de la infección.

Sin embargo, la obtención de vacunas basadas en este tipo de respuesta presenta varias dificultades importantes. En primer lugar, tanto en pacientes como en modelos animales se ha documentado la aparición de mutantes de escape para linfocitos CD8⁺; esto significa que el virus también puede escapar de esta respuesta defensiva a pesar de que, como comentamos, está dirigida contra regiones más conservadas del virus. En segundo lugar, la respuesta CD8⁺ ataca las células infectadas, pero es incapaz de actuar contra partículas virales libres, lo cual presupone que nunca podrá evitar un cierto grado de infección de las células CD4⁺ por el virus libre.

Otro aspecto que complica el diseño de vacunas basadas en células CD8⁺, es la restricción de esta respuesta por los antígenos HLA-I, lo cual constituye una dificultad adicional para lograr respuesta en un porcentaje amplio de la población. Cada individuo posee su propia dotación de este tipo de antígenos, y la frecuencia de aparición de los diferentes alelos muestra una considerable variación geográfica.

Por último, es importante destacar que, aunque conocemos bastante sobre cómo desarrollar vacunas para inducir respuesta de anticuerpos, tenemos aún dificultades tecnológicas para desarrollar vacunas seguras y capaces de generar una respuesta celular potente.

Linfocitos auxiliares CD4⁺

Diversos estudios señalan su probable importancia en el control de la viremia, tanto por su papel en el mantenimiento de la respuesta CD8⁺ y de las células B como por su acción directa secretando factores solubles como quimocinas y linfocinas.

Se ha descrito el papel de estas células en la protección contra otras infecciones virales crónicas. En modelos más cercanos al VIH/SIDA se ha relacionado la preexistencia de respuesta CD4+ fuerte con la mejor contención de la viremia en macacos. Otros estudios en pacientes de lenta progresión han evidenciado que éstos tienden a mostrar una respuesta relativamente más fuerte de linfocitos CD4+ que los pacientes que progresan hacia el SIDA.

Como se mencionó en el acápite anterior para las células CD8+, también se ha encontrado respuesta CD4+ en las personas expuestas no infectadas.

Otros trabajos muestran una relación inversa entre la respuesta CD4+ y la carga viral. Sin embargo, algunos estudios no son consistentes con esta observación; en última instancia una correlación inversa entre ambos parámetros puede ser interpretada de varias formas y no necesariamente es indicativa de causalidad.

Un detalle importante para apreciar el papel que pueden desempeñar estas células en la protección contra el VIH, es que, siendo el blanco principal de la replicación y el efecto patogénico del VIH, difícilmente pueden ser suficientes para contener la infección.

En la siguiente sección analizaremos las vacunas que se han evaluado en ensayos clínicos y las tendencias actuales en esta dirección.

CANDIDATOS VACUNALES EVALUADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Los esfuerzos por lograr una vacuna preventiva no han sido fructíferos hasta la fecha.

Los candidatos vacunales que han llegado a ensayos clínicos se pueden enmarcar en dos generaciones: una primera generación de inmunógenos dirigidos a buscar una respuesta de AcN contra proteínas recombinantes o péptidos de la envoltura viral; una segunda generación de candidatos dirigidos a inducir respuesta inmune de tipo celular (CD8+).

Candidatos vacunales de primera generación basados en anticuerpos neutralizantes

Sólo un candidato vacunal de la primera generación ha logrado completar los ensayos clínicos de

eficacia (Fase III), y los dos estudios, celebrados en los Estados Unidos y Tailandia, mostraron resultados negativos. Esta vacuna está formada por la proteína gp120 recombinante monomérica, obtenida en células de mamíferos (CHO) y adyuvada en Al(OH)₃ (alúmina). En cada una de éstas se combinaron dos variantes de gp120: del subtipo B en el estudio de los Estados Unidos, y de los subtipos B y E en el de Tailandia. A continuación resumimos los aspectos positivos, negativos e interesantes de estos estudios de eficacia.

Negativos

- No se encontró protección contra la infección.
- No se observó reducción de la carga viral en los vacunados infectados en relación con los controles.
- Los títulos de anticuerpos contra gp120, la actividad neutralizante de cepas de laboratorio y limitada frente a AP o la respuesta proliferativa de células T (CD4+), no pudieron ser asociados con protección.
- No se demostró eficacia ni siquiera contra virus genéticamente homólogos al vacunal.

Positivos

- No se evidenció aumento de la infección en los vacunados.
- Ensayo bien conducido, riguroso, con alto porcentaje de retención de los voluntarios.
- Las conductas de riesgo disminuyeron, pero aún así hubo suficientes infectados para arribar a conclusiones.

Interesantes

- Diferencias entre sexos y razas en la respuesta inmune en el estudio de los Estados Unidos. Diferencias significativas de protección en afronorteamericanos, pero con muy baja potencia estadística por el número muy reducido de este grupo.

El resto de los inmunógenos basados en proteínas recombinantes o péptidos de la envoltura viral no han logrado llegar a estudios clínicos de Fase II y han sido descartados como poco promisorios.

Candidatos vacunales basados en respuesta celular

Para desarrollar una eficiente respuesta celular se ha trabajado fundamentalmente en dos tipos

de inmunógenos: vacunas vivas, basadas en vectores virales recombinantes, y vacunas de ADN. Ambas estrategias siguen el principio de transportar los genes del VIH hacia el interior de las células del hospedero, ya que es una vía eficiente de maximizar la presentación de los epitopos virales por los antígenos HLA-I y, por consiguiente, de estimular preferentemente la respuesta de linfocitos CD8+.

El prototipo de esta segunda generación de candidatos vacunales es el VVC recombinante, desarrollado por la compañía francesa Aventis Pasteur. Este inmunógeno ha llegado hasta ensayos clínicos de Fase III en combinación con la gp120 de la compañía VaxGen. Sin embargo, los resultados acumulados en estudios de Fase I y II son variables e indican que la inmunogenicidad de este vector no parece ser aún lo suficientemente potente como para conferir un grado de protección elevado. Entre 30-70 % de los vacunados han desarrollado respuesta CD8+ específica contra el VIH, las cuales son de baja magnitud y variables en el tiempo.

Otros vectores vivos que están siendo evaluados actualmente en ensayos clínicos de Fase I o II se muestran en la tabla 2.

Por otra parte, el empleo de vectores de ADN como vacunas es una novedosa alternativa que mostró resultados atractivos en modelos animales, pero hasta la fecha sus resultados en humanos han sido decepcionantes por su baja inmunogenicidad. Una amplia gama de vectores y antígenos están siendo evaluados actualmente (ver tabla 2).

Una variante de moda es la combinación de una o más dosis iniciales con vacunas de ADN con dosis de refuerzo con vectores vivos que expresan los mismos antígenos. Esta estrategia de combinación de inmunógenos ha sido capaz de complementar las ventajas de ambas estrategias e inducir una respuesta celular más eficiente en modelos animales. Varias combinaciones de este tipo están siendo evaluadas en estudios de Fase I, y una de éstas ya se encuentra en estudios de Fase II (ver tabla 2).

Una tercera generación de candidatos vacunales se viene perfilando. Está compuesta por nuevos candidatos basados en la envoltura viral, pero con algunas modificaciones que pretenden dirigir la respuesta de anticuerpos contra las regiones más

conservadas de la envoltura, como los sitios de unión a los receptores. El único de estos inmunógenos que ha iniciado estudios clínicos, es la proteína gp140 recombinante, compuesta por la gp120 fusionada al dominio extracelular de la proteína transmembránica gp41. Esta molécula ha sido ingenierizada para formar trímeros, manera en que se presentan las proteínas de la envoltura en la superficie de la partícula viral. En teoría esta variante puede ser un mejor inmunógeno, ya que reproduce de forma más fiel la estructura nativa, pero en la práctica los experimentos en animales no han mostrado ventajas claras en la funcionalidad de la respuesta de anticuerpos generada.

EXPECTATIVAS DE LA APLICACIÓN DE UNA VACUNA PREVENTIVA CONTRA EL VIH/SIDA

El sueño de los que trabajamos en vacunas contra el SIDA, es lograr lo que se denomina «inmunidad esterilizante». Este término significa que el SI no debe permitir que el virus infecte las células del hospedero o tolerar una infección muy baja y ser capaz de eliminar completamente el microorganismo a los pocos días de la infección.

A causa de las dificultades teóricas y prácticas que hemos discutido, la inmunidad esterilizante se ve como una meta muy difícil de lograr, lo que ha llevado a considerar también otros objetivos menos ambiciosos. Por ejemplo, un escenario más factible consiste en que la vacuna no proteja contra la infección, sino que reduzca significativamente la carga viral (niveles de virus circulante) en relación con los infectados no vacunados. Como se ha descrito una relación directa entre los valores de carga viral y la velocidad de progresión al SIDA, este tipo de vacunas puede llevar a los vacunados que se infecten a un estado de lenta progresión en que la enfermedad progrese con mucha lentitud, o de «no progresión», en que no habría progreso clínico hacia el SIDA.

Cualquiera de estos dos resultados traería consigo el beneficio colateral de reducir la transmisión del virus en una población de alto riesgo, ya que también existe una relación directa entre la carga viral y la probabilidad de transmitir el VIH.

Sin embargo, demostrar los beneficios clínicos que podría traer realmente este tipo de vacuna, es una tarea que llevará mucho tiempo, ya que la

fase asintomática de la enfermedad dura como promedio diez años.

De lo expuesto podemos concluir que, aunque se mantiene un notable esfuerzo y expectativas, la tan ansiada vacuna no está precisamente al

doblar de la esquina; por consiguiente, debe dársele máxima prioridad y recursos al trabajo de prevención y educación de la población que es en este momento el único camino viable para salvar vidas humanas frente a tan terrible flagelo.

Tabla 2. Principales conceptos y candidatos vacunales actualmente en estudios clínicos o en preparación

Concepto	Estrategia	Compañías	Estado
Anticuerpos bloqueadores de TAT	Proteína TAT biológicamente activa en AIOH ₃	Inst. Sanidad de Roma	Fase I
AcN y bloqueadores	Proteína gp120 + NefTat	Glaxo SK	Fase I
AcN por vía sistémica	gp140 subtipo D en AIOH ₃	St Jude Children's Research Hospital	Fase I
Respuesta inmune celular y humoral sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • VVC (vCP1521) + rgp120 (subtipos B y E) • VCP1521 + proteína gp160 • ADN env+gag + proteína rgp140 	Aventis/VaxGen	Fase III
		Aventis Chiron	Fase I Fase I
Respuesta inmune celular	<ul style="list-style-type: none"> • 5 lipopéptidos de gag, pol y nef • ADN + péptidos poliepitópicos de env, gag, nef • Proteína + ADN con epítopos Th de env, gag, pol, vpu, vpr, nef, B • ADN gag B plasmidio VIIJs • ADN gag/pol B plasmidio VRC4302 • ADN gag, pol y nef B; env A, B y C. plasmidio VRC-HIVDNA009-00-VP • ADN gag, rt, env, tat, rev and vpu plasmidio pGA2/JS2 • ADN gag y env + pol, nef y tat. plasmidios pVAX1 • ADN con 21 epítopos CTL de gag, pol, env, nef, rev y vpr, B • ADN nef B, plasmidio GTU-nef • ADN con gag, RT, tat, nef; y env C 	Aventis Wyeth	Fase I Fase I 2004
		Epimmune	Fase I
		Vycal Vycal	Fase I Fase I
		Vycal	Fase I
		GeoVax/Vycal	Fase I
		Aaron Diamond/ Vycal Inc.	Fase I
		Epimmune	Fase I
		Fit Biotech (Finlandia)	Fase I

Tabla 2. (continuación)

Concepto	Estrategia	Compañías	Estado
Respuesta inmune celular (continuación)	• ADN con gag, RT, tat, nef; y env C	SAAVI (Sudáfrica)	Fase I
	• ADN + MVA gag p17 y p24, y 25 epitopos CTL subtipo A	Oxford	Fase II
	• ADN + VVA gag, RT, rev, tat, vpu y env	Virax (Australia)	Fase I
	• ADN plasmidios VRC009 + ADV gag-pol B; env A,B,C	NIH-VRC/Merck	Fase I 2004
	• ADN (poly-epitópico) + MVA (gag, pol, vpr, nef, rev, env)	Epimmune/Bavarian-Nordic	Fase I 2005
	• VV env, gag, pol, rt, e integrasa (B)	Therion	Fase I
	• VVC env, gag, pro, RT, nef B	Aventis	Fase II
	• NYVAC-HIV C (vP2010) VV gag, pol, nef y env C	Aventis	Fase I
	• 23 VV env diferentes B y D	St Jude Hospital	Fase I
	• VEE gag C	AlphaVax	Fase I
	• ADV MRKAd5 HIV-1 gag B	Merck	Fase II
	• Virus Adeno Asociado, gag C	Targeted Genetics	Fase I
	• ADV (gag-pol B; env A,B,C)	Aventis	Fase I
	• ALVAC vCP1452 + LIPO-5	Aventis	Fase I
	• ALVAC-HIV vCP205 plus ADV gag	Aventis/Merck	Fase I
	• MVA + VVA (env, gag; tat, rev, nef, pol) subtipo B	Therion	Fase I 2004
	• Levaduras inactivadas (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) gag B	Globe Immune	Fase I 2004

Abreviaturas empleadas

AcN: anticuerpos neutralizantes

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADV: adenovirus

AlOH₃: hidróxido de aluminio

AP: aislamientos primarios

ARN: ácido ribonucleico

CHO: ovario hámster chino

HLA-I: antígenos del sistema principal de histocompatibilidad humano tipo I

MVA: virus Vaccinia cepa Ankara Modificada

SHIV: virus de la inmunodeficiencia de los simios y los humanos

SI: sistema inmune

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VEE: virus de la encefalitis equina venezolana

VIIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VIS: virus de la inmunodeficiencia de los simios

VLB: virus de la leucemia bovina

VV: virus Vaccinia

VVC: virus de la viruela de canarios

NOTA

¹ El significado de todas las abreviaturas empleadas se encuentra al final del artículo.

===== **BIBLIOGRAFÍA** =====

BROWN, S. A. et al. «CD8+ T-cells: Are they sufficient to prevent, contain or eradicate HIV-1 infection?». *Curr Drug Targets Infect Disord.*, vol. 5, no. 2, junio, 2005, pp. 113-119.

D'SOUZA, M. P. et al. «Current advances in HIV vaccines». *Curr HIV/AIDS Rep.*, 2004.

EGAN, M. A. «Current prospects for the development of a therapeutic vaccine for the treatment of HIV type 1 infection». *AIDS Res Hum Retroviruses*, vol. 20, no. 8, agosto, pp. 794-806.

HAIGWOOD, N. L. «Predictive value of primate models for AIDS». *AIDS Rev.*, vol. 6, no. 4, oct.-dic., 2004, pp. 187-198.

HU, S. L. «Non-human primate models for AIDS vaccine research». *Curr Drug Targets Infect Disord.*, vol. 5 no. 2, junio, 2005, pp. 193-201.

LEMCKERT, A. A., J. GOUDSMIT y D. H. BAROUCH. «Challenges in the search for an HIV vaccine». *Eur J Epidemiol.*, vol. 19, no. 6, 2004, pp. 513-516.

LEVY, J. «Therapeutic HIV vaccines: an update». *Curr HIV/AIDS Rep.*, 2005.

MOSIER, D. E. «HIV-1 envelope evolution and vaccine efficacy». *Curr Drug Targets Infect Disord.*, vol. 5, no. 2, junio, 2005, pp. 171-177.

SAUTER, S. L., A. RAHMAN y G. MURALIDHAR. «Non-replicating viral vector-based AIDS vaccines: interplay between viral vectors and the immune system». *Curr HIV Res.*, vol. 3, no. 2, abril, 2005, pp. 157-181.

VEJJKOVIC, V., H. KOHLER y S. MULLER. «AIDS vaccine: state of the art at the beginning of the third millennium». *Int Rev Immunol.*, vol. 23, no. 5-6, sept.-dic., 2004, pp. 369-381.

WU, T. T. y G. JOHNSON. «HIV vaccine candidates». *Drugs Today, Barc.*, vol. 40, no. 11, noviembre, 2004, pp. 949-955.

