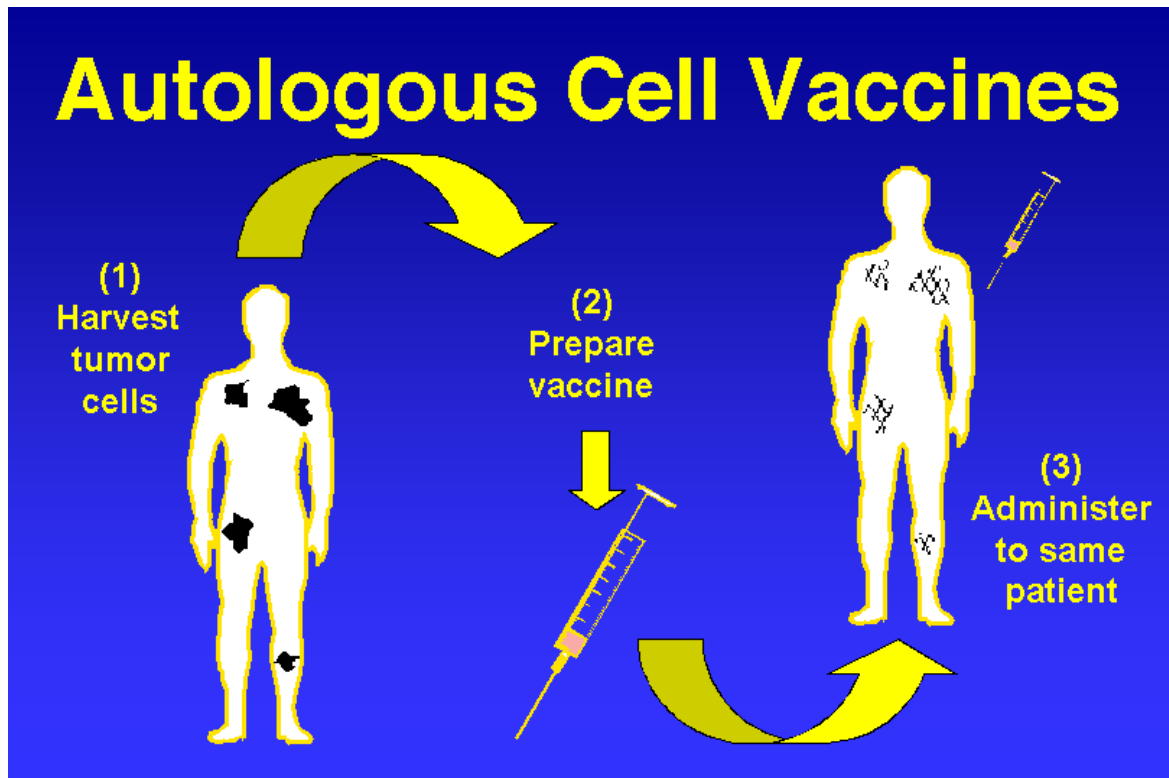


UNA VACUNA TERAPÉUTICA RESULTA SEGURA Y BIEN TOLERADA

Desarrollada por científicos del HIVACAT, esta se basa en el uso de células dendríticas del propio paciente

Miguel Vázquez 22 Febrero de 2011



Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio de fase I, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se probó una intervención consistente en la inyección de tres dosis de células dendríticas autólogas derivadas de monocitos (MD-DC) de pacientes con VIH tipo 1 (VIH-1) que no tomaban terapia antirretroviral en ese momento y que habían sido expuestas a una versión desactivada del virus del paciente en cuestión.

Los datos revelaron que las vacunaciones resultaron seguras y se toleraron bien. Los resultados de este estudio, que está siendo desarrollado por el Centro Catalán para la Investigación y el Desarrollo de Vacunas contra el VIH [HIVACAT], han sido publicados en la edición del 13 de enero del *Journal of Infectious Diseases*.

Las células dendríticas cumplen la misión de fagocitar los agentes extraños que entran en el organismo y presentarlos ante el sistema inmunitario para que se elaboren las respuestas adecuadas frente a ellos. En el curso habitual de la infección por VIH, el virus aprovecha la labor de estas células para infectar al resto del sistema inmunitario.

Los criterios para la inscripción en este ensayo fueron: tener un recuento de linfocitos-T CD4 superior a 450 células/mm³, un recuento nadir de CD4 mayor de 350 células/mm³ y una carga viral en plasma por encima de 10.000 copias/mL de ARN del VIH-1. El estudio contó con 24 pacientes con VIH-1, cuya mediana de edad era de 40 años y que, en su mayoría (83%), eran hombres. Su recuento basal mediano de CD4 fue de 647 células/mm³ y su carga viral mediana, de 4,48log copias/mL (unas 30.000 copias/mL). Las características de los participantes fueron similares en ambos brazos de estudio y ninguno había recibido una terapia antirretroviral durante al menos 2 años antes de la inscripción.

Los pacientes fueron repartidos en dos grupos, que fueron inoculados en tres ocasiones, a intervalos de dos semanas, con MD-DC que habían sido expuestas a virus autólogos desactivados con calor (brazo de intervención) o con MD-DC no expuestas (brazo de control).

La semana previa a la administración de cada inoculación, se obtuvieron muestras de monocitos plasmáticos, que fueron cultivados durante una semana para que desarrollasen MD-DC. El virus utilizado para ser expuesto a estas células (que fue desactivado mediante la aplicación de calor: dos sesiones de unos 30 minutos a 56 °C) procedía del propio paciente en cada caso, para garantizar que las respuestas de las células dendríticas fueran específicas.

Tres pacientes iniciaron la terapia anti-VIH en el grupo de intervención y otros tres en el de control, según los criterios fijados en el protocolo del estudio. En general, la vacuna fue bien tolerada y los únicos efectos secundarios relacionados con la vacunación fueron la aparición de síntomas gripales (un caso en el grupo de intervención) y un aumento asintomático de los ganglios linfáticos locales tras la inoculación (dos casos en el grupo de intervención y otro en el de control). Este último acontecimiento se resolvió sin intervención transcurridas 48-72 horas en todos los casos.

Los resultados observados en cuanto a carga viral, recuentos de linfocitos y cambios en las respuestas inmunitarias humorales y celulares específicas del VIH-1 en los dos grupos fueron:

*) Carga viral en plasma: En el grupo de intervención se apreciaron unos descensos medianos de la carga viral en plasma de 0,23, 0,20 y 0,31log copias/mL a las semanas 16, 24 y 48, de forma respectiva, en comparación con un aumento de 0,10, 0,21 y 0,34log copias/mL en el grupo de control ($p= 0,08$; $p= 0,03$ y $p= 0,04$).

*) Linfocitos-T: Los niveles absolutos de linfocitos-T CD4 y CD8 no variaron de forma significativa durante o después de las tres dosis de la vacunación. La mediana del cambio en el recuento de células-T CD4 a las semanas 16, 24 y 48 fue de 0; 26 y -76 células/mm³ en el grupo de intervención frente a 14; -80 y -54 células/mm³ en el brazo de control.

*) Respuestas específicas humorales frente al VIH-1: Se analizó la actividad neutralizante del suero a las semanas 0, 8 y 24, y se comprobó que no varió de forma significativa ni en el brazo de intervención ni en el de control.

*) Respuestas específicas celulares al VIH-1 (definidas como la suma de las respuestas individuales positivas por paciente): Tras las vacunaciones, la mediana del cambio en la frecuencia de respuestas totales de células-T específicas del VIH en el grupo de intervención –en comparación con el grupo de control- fue de 632 frente de -68 SFC/106 PBMC a la semana 16; 772 frente a -969 SFC/106 PBMC a la semana 20; 332 frente a -33 SFC/106 PBMC a la semana 24, y 1.370 frente a 766 SFC/106 PBMC a la semana 48. El aumento en las respuestas celulares específicas del VIH advertido tras la vacunación tendió a ser inversamente proporcional al incremento de la carga viral en los pacientes vacunados, mientras que en el caso de los pacientes del grupo control, se observó una correlación directa entre ambas medidas.

Todos los estudios clínicos publicados hasta la fecha sugieren que la inmunoterapia con células dendríticas en personas con VIH-1 es capaz de inducir unas respuestas inmunitarias específicas del virus, pero solo dos ensayos habían informado de las respuestas virológicas a la vacunación. Uno de ellos, de características similares, realizado por Lu y un grupo de colaboradores descubrió que la administración de tres dosis de vacunas había conseguido un descenso de la carga viral en un 90% durante al menos un año en ocho de los 18 pacientes que participaron en el mismo. Este descenso estuvo relacionado con unas respuestas celulares sólidas específicas del VIH-1.

Los autores señalaron también que sus resultados no coincidían con los apreciados en el estudio de Lu. Aunque los motivos reales no están claros, aventuraron varias hipótesis, como por ejemplo, que su estudio era a doble ciego y de distribución aleatoria, mientras que el otro era abierto y sin control, o que la discrepancia podría deberse al método empleado para desactivar el virus, ya que el uso de calor para este fin podría tener efecto sobre la estructura de las proteínas virales.

Pese a que no cabe duda de que estos resultados son esperanzadores, los propios investigadores reconocen que aún quedan lejos del objetivo de

reducir la carga viral a un nivel indetectable (el objetivo principal de los regímenes antirretrovirales), por lo que será necesario seguir investigado. En este sentido, los autores esperan contar, a finales de año, con los resultados de otro estudio que se está llevando a cabo en paralelo con esta vacuna preventiva y que ayudará a tomar una decisión acerca del calendario de desarrollo de la misma.



Según el doctor Gatell, uno de los investigadores implicados en este estudio, el empleo más probable de una vacuna terapéutica ideal (capaz de mantener una supresión total de la viremia) permitiría sustituir el uso de la medicación antirretroviral, aunque probablemente habría que seguir administrando dosis de recuerdo de forma periódica. Existen más dudas, sin embargo, en cuanto a qué estrategia se seguirá si las vacunas no logran hacer indetectable la carga viral; es posible que, en este caso, tenga que combinarse su utilización con la de los antirretrovirales.

Fuente: *Elaboración propia/GTT*

Referencia: *García F, Climent N, Assoumou L, et al. A Therapeutic Dendritic Cell-Based Vaccine for HIV-1 Infection. J Infect Dis. 2011; 203 (4): 473-478. doi: 10.1093/infdis/jiq077 First published online: January 13, 2011 .*

