



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

VACUNA VIH-SIDA

Autor: ÁLVARO FERNÁNDEZ ÁLVAREZ

Fecha: 11-07-2019

Tutor: JAVIER BECARES

ÍNDICE

INTRODUCCION.....	3
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	7
Factores inmunológicos en respuesta a la infección por VIH.....	8
Mecanismos de evasión del sistema inmune, por parte del VIH.....	10
Tratamientos farmacológicos en la actualidad.....	13
Inmunoterapia e inmunoprofilaxis.....	15
CONCLUSIONES.....	18

El SIDA, AIDS en inglés, es una de las enfermedades que más preocupan a la sociedad mundial hoy en día. Por esta razón resulta de suma importancia conocer más acerca de qué es el VIH-SIDA, cómo se transmite y cómo se puede llegar a prevenir.

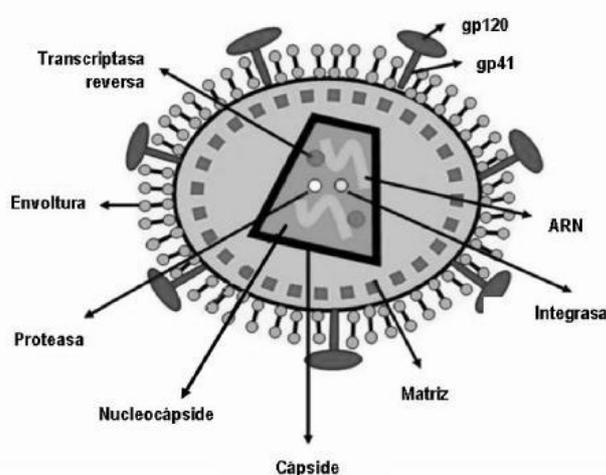
SIDA es un acrónimo que significa síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Es el conjunto de manifestaciones clínicas en el organismo derivadas de la pérdida de las defensas, producida por la infección por VIH, siendo la expresión final de la enfermedad. Hoy en día, podemos decir que se cuenta con eficientes pruebas diagnósticas y tratamientos que permiten una contención de la infección, pero el reto reside en encontrar una cura y, con ello, la vacuna definitiva para el VIH.

Con esta revisión bibliográfica se pretende dar a entender la dificultad que conlleva esta tarea, debido a la complejidad del virus y de la infección en sí, así como exponer las múltiples estrategias de inmunoprofilaxis e inmunoterapia que se han propuesto hasta hoy.

1. INTRODUCCIÓN

Si hablamos un poco de historia, hay que diferenciar entre el descubrimiento de la enfermedad y el del agente causante. La era del SIDA comienza oficialmente en 1981, cuando el CDC (Center for Disease Control) de Estados Unidos convoca una conferencia de prensa donde se describen los cinco primeros casos documentados de la enfermedad y, es en 1982, cuando ésta es bautizada con el nombre de SIDA. Entre los años 1983 y 1984, Robert Gallo y Luc Montagnier aislan por primera vez el que parecía ser el agente causante, que pronto se conocería como VIH. Posteriormente, en 1986, se diferencia entre VIH-1, el tipo más virulento e infeccioso y causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo, y el VIH-2, que es menos infeccioso y se encuentra confinado casi exclusivamente a los países de África occidental.¹

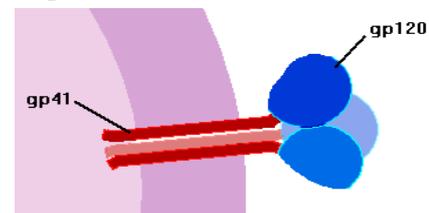
El VIH es un tipo de virus de la familia de los *Retroviridae*, esto es, un retrovirus, cuyo genoma está formado por ARN (en lugar de ADN, como es habitual). Para replicarse, este tipo de virus debe convertir su ARN en ADN antes de integrarlo en el genoma de la célula a la que infecta (huésped). Esta función de traducción de ARN a ADN requiere la participación de una enzima llamada `transcriptasa inversa`. Además el VIH pertenece al género de los *Lentivirus*, cuyo nombre alude al largo período de incubación que suele transcurrir desde el momento de la infección hasta la manifestación de los síntomas.²



Estructuralmente, nos encontramos con una partícula esférica de 90 a 120 nm de diámetro, cuya envoltura consiste en una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas.

Ancladas en la envoltura, encontramos las denominadas `spikes` (espículas). Cada una consiste en un hetero-trímero

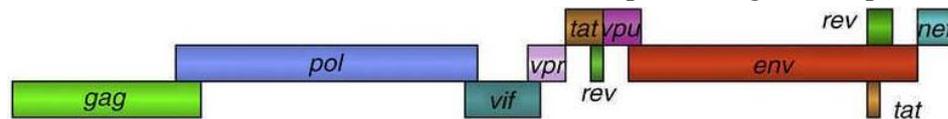
formado por tres moléculas llamadas glucoproteína 120 (gp120), en la zona más externa, y un tronco transmembrana que consta, a su vez, de tres moléculas llamadas



glucoproteína 41 (gp41), siendo no covalentes las uniones entre gp120 y gp41. Su estructura y funcionalidad son claves para entender aspectos importantes de la biología del VIH, tales como la interacción con receptores celulares y la evasión inmune.³

En el interior nos encontramos con la nucleocápside, una estructura tubular proteica que alberga en su la información genética en dos cadenas idénticas de ARN y el enzima retrotranscriptasa, así como el enzima integrasa.

Todas las proteínas estructurales del virus son codificadas a partir de genes implícitos en su genoma:



- El gen `gag` codifica las principales proteínas estructurales: la proteína de matriz p17, la proteína de la cápside p24, la nucleoproteína p7 y proteína p6.
- El gen `pol` codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infeccioso del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (RT) y la integrasa (IN).
- El gen `env` que codifica las glucoproteínas de la envoltura.
- Además, el VIH contiene otros seis genes denominados accesorios: tat, rev, nef, vif, vpu y vpr, que dan lugar a sus correspondientes proteínas.

Antes de hablar de cómo el virus se multiplica e infecta al organismo, es necesario conocer cómo ha llegado hasta la célula hospedadora, es decir, la forma en que se transmite. El virus puede ser transmitido a través de fluidos corporales infectados, principalmente sangre y semen. En consecuencia, la infección ocurre por vía parenteral y por vía sexual (se considera una ETS). Además, el VIH tiene la capacidad de transmitirse por vía vertical transplacentaria, perinatal o a través de la leche materna.^{4,7}

Se deduce, entonces, que el virus puede entrar en el organismo a través de mucosas o de manera directa en sangre. Así llega al GALT (tejido linfóide asociado al intestino), el cual se caracteriza por estar en continuo contacto con microorganismos, por lo que presenta abundancia de linfocitos TCD4⁺ activados. Estos constituyen la primera diana del virus, comenzando así su replicación y su diseminación por el organismo.⁶

Aunque el blanco fijado por el virus son los linfocitos TCD4⁺, las células dendríticas juegan un papel muy importante en el proceso infeccioso y sobre todo de diseminación por el organismo. Estas expresan las moléculas clásicamente necesarias para la unión y fusión del VIH, como son las proteínas CD4, CCR5 y CXCR4, que serán explicadas posteriormente al hacer referencia al ciclo vital del virus. Sólo decir, que dichas moléculas están implicadas en la unión e internalización del VIH hacia compartimentos endosomales. La entrada de viriones permite almacenar las partículas virales en espacios endosomales, no lisosomales, donde mantienen su capacidad infecciosa y quedan protegidos de la exposición a enzimas como la tripsina. Las células de Langerhans fueron las primeras DC que se identificaron como susceptibles a la infección por el VIH. Desde entonces, se ha demostrado que los distintos tipos de DC pueden ser infectados *in vivo* por este virus. Sin embargo, se estima que la frecuencia de DC infectadas *in vivo* es 10 a 100 veces menor que la observada para las células T CD4⁺.^{6,8}

La migración fisiológica de las DC favorece la diseminación del virus, ya sea que estén infectadas productivamente o tan sólo que transporten el virus en su superficie o en su interior. La acumulación masiva de DC en el tejido linfóide explica el aumento dramático en el número

de células T infectadas que se observa en los estos durante las primeras semanas después de la transmisión.⁸

Ahora que conocemos cómo el virus accede al organismo y lo infecta, vamos a intentar entender cómo, más específicamente, entra en la célula hospedadora y utiliza su maquinaria para replicarse, es decir, cómo funciona su ciclo vital.

La entrada del VIH en la célula requiere de la presencia de ciertos receptores de superficie, la molécula CD4 ya mencionada, y co-receptores de quimiocinas tales como CCR5 y CXCR4, hablándose de cepas R5 o cepas X4 en función de que se unan con preferencia a uno u otro respectivamente. Este conjunto de receptores interactúa con complejos proteicos (*spikes*) incrustados en la envoltura viral de la siguiente manera: la proteína gp120 viral se une a la molécula CD4 de la célula huésped, proceso conocido como acoplamiento, y que provoca la subsiguiente unión de los co-receptores. La unión a los co-receptores provoca un cambio conformacional en gp120, lo que permite el despliegue de la proteína transmembrana vírica gp41, que expone en la región N-terminal un dominio altamente hidrofóbico, el cual se inserta en la membrana de la célula huésped, anclándose a ésta. A continuación, gp41 se repliega sobre sí misma, lo que arrastra al virus hacia la superficie celular, facilitando así la fusión de sus membranas.

La adherencia del virus es seguida por su ingreso en la célula huésped. La nucleocápside viral penetra en la célula hospedadora, y allí se desensambla liberando las cadenas de ARN, así como los tres enzimas esenciales para la replicación (*retrotranscriptasa*, *integrasa* y *proteasa*).

El enzima retrotranscriptasa comienza la transcripción inversa del ARN viral. Este enzima presenta dos dominios catalíticos, uno con un centro activo ribonucleasa y otro con un centro activo polimerasa. Aquí, el ARN de cadena simple es transcrito a una doble hélice mixta (ADN-ARN) que se dirige al centro ribonucleasa, donde el fragmento ARN es degradado, quedando un ADN de cadena simple. Éste se dirige de nuevo al centro polimerasa del enzima, donde se sintetiza una hebra complementaria, resultando una doble hélice de ADN sintetizado a partir de ARN vírico.

Ahora entra en acción el enzima integrasa. La integrasa escinde algunos nucleótidos de ambos extremos 3' del ADN, dando lugar a lo que se conoce como "extremos pegajosos". Seguidamente, la integrasa transfiere el ADN al núcleo celular facilitando su incorporación al material genético de ésta. El genoma de la célula hospedadora contiene ahora la información genética del VIH. En teoría, la integración puede producirse en cualquier localización del genoma, pero es más frecuente en las secuencias intrónicas de genes. A partir del estado de integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada.

La activación de la célula induce la transcripción del ADN proviral a ARNs mensajeros. Estos migran al citosol, donde son sintetizados los elementos de construcción de nuevas partículas virales. Aquí entra en juego el enzima proteasa, la cual escinde las proteínas mayores en proteínas más pequeñas del núcleo viral, siendo este paso crucial para que se puedan generar nuevas partículas virales infecciosas.

Dos cadenas de ARN viral y los enzimas de replicación se reúnen, y seguidamente las proteínas sintetizadas se ensamblan formando a su alrededor una nueva nucleocápside. Esta partícula viral inmadura, abandona la célula hospedadora por gemación y así adquiere una

nueva envoltura dotada de las proteínas virales adecuadas. El virus madura y ya está preparado para infectar otras células.^{5,6}

El VIH desarrolla su ciclo viral mayoritaria y más eficazmente en LT CD4⁺ activados. Esto parece explicarse porque la replicación viral requiere dos condiciones celulares principales: altos niveles de nucleótidos y ATP para la retrosíntesis, y el factor nuclear celular NFκB activado para la reactivación y transcripción del provirus. Ninguno de estos dos requisitos se da en los LT CD4⁺ *naive* o *resting*, lo que dificulta la replicación del VIH.⁶

Una vez hemos entendido cómo el virus accede al organismo y cómo nos infecta, vamos a ver qué etapas podemos distinguir en dicha infección.

Tras el contacto con el VIH, se inicia un período «ventana» de 4 a 12 semanas, que corresponde a la fase de primoinfección, durante la cual no es posible detectar la presencia de una respuesta humoral ni celular frente al VIH, a pesar de existir niveles de viremia muy elevados. En este escenario, el virus se propaga con velocidad a partir de un pequeño número de células infectadas y se produce la destrucción masiva de los linfocitos T CD4⁺ activados. En la primoinfección, el paciente puede ser asintomático o presentar el Síndrome Retrovítico Agudo (SRA), similar al síndrome mononucleósico.^{4,6,9}

La respuesta específica se genera a las 12 semanas de la infección y genera, tanto anticuerpos específicos, como linfocitos CD8 con actividad citotóxica frente al VIH. La puesta en marcha de estos mecanismos consigue un control casi completo de la replicación viral y provoca una caída brusca de la viremia. La generación de una respuesta inmunitaria específica es, sin embargo, incapaz de erradicar el virus que se va acumulando en distintos reservorios en los que se replica de manera persistente. Esta fase de acción y adaptación por parte del virus y el sistema inmunológico, caracteriza la fase crónica de la infección que se mantiene durante años. El paciente entra así en la fase de latencia clínica, caracterizada por la confrontación continua entre el SI y el VIH, pero hay dos problemas; por una parte, el VIH está muy capacitado para evadir la inmunidad ya que tiene una alta tasa de mutación antigénica y, por la otra, el paciente desarrolla un estado de hiperactivación inmune crónico, pues se generan continuamente poblaciones linfocitarias antivirales a raíz de la sobrecarga antigénica extrema que supone la infección. Esto conlleva un “envejecimiento” precoz del SI, siendo cada vez menos efectivas las respuestas celulares. Todo esto, lleva a un declive progresivo de la capacidad del organismo para controlar eficazmente la infección.

Finalmente, el SI pierde la batalla y la viremia se impone como vencedora. El recuento menor de 200 linfocitos CD4⁺/ μL de sangre, marca el fin de esta lucha, en el que se establece la última fase de la infección, el SIDA. El SI queda incapaz de combatir las diferentes infecciones oportunistas, que terminan acabando con la vida del paciente.^{4,6,7,8,9}

2. OBJETIVOS

Con el presente trabajo se pretenden alcanzar los siguientes objetivos:

- Comprender los factores implicados en la evasión del sistema inmunitario por parte del virus.
- Conocer las distintas estrategias farmacológicas planteadas hasta el momento.
- Dar a conocer los nuevos avances y retos en el desarrollo de una vacuna eficaz.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha realizado bajo una amplia revisión bibliográfica guiada y tutorizada. Los conocimientos sobre VIH/SIDA han sido extraídos de libros, artículos, páginas de referencia, tesis y trabajos científicos.

4. RESULTADOS

Los mecanismos biológicos que rigen la interacción del hombre y el virus de la inmunodeficiencia humana son muy complejos. Hasta la actualidad, se han logrado dilucidar una serie de eventos que ocurren desde la introducción del virus en el sistema biológico humano hasta la generación de millones de partículas virales como resultado final de la infección. Estos eventos están relacionados con mecanismos genéticos y moleculares que han permitido al virus variar, es decir cambiar a diferentes especies - hoy denominadas cuasi especies - y al mismo tiempo, desencadenar una maquinaria de sorprendente complejidad, que en su conjunto han permitido al virus modular a su libre albedrío el sistema inmunológico humano. Todos estos mecanismos han sido tan exitosos que han permitido al VIH ir ganando con increíble sobriedad esta guerra por la supervivencia.

A continuación, se expone una división del contenido en cuatro puntos, cada una de los cuales es esencial para poder entender y comprender al siguiente:

- 4.1 Factores inmunológicos en respuesta a la infección por VIH.**
- 4.2 Mecanismos de evasión del sistema inmune, por parte del VIH.**
- 4.3 Tratamientos farmacológicos en la actualidad.**
- 4.4 Inmunoterapia e inmunoprolifaxis: VACUNA.**

4.1 Factores inmunológicos en respuesta a la infección por VIH

Ya se han visto por encima los mecanismos inmunes que intervienen en la infección del VIH, al intentar explicar las diferentes etapas de dicha infección. Ahora vamos a ver estos mecanismos de manera extendida, para así poder comprender, más tarde, como el virus escapa de ellos.

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra los patógenos invasores y es particularmente importante en el control de bacterias y virus que tratan de ingresar por las superficies epiteliales y mucosas. La importancia de la respuesta innata en el control de la infección por el VIH es actualmente un área de mucho interés, ya que varios componentes del sistema inmune innato tienen efecto anti-VIH directo y, al mismo tiempo, son blanco de la infección viral.

Los componentes solubles de la inmunidad innata están entre los primeros factores que fueron evaluados buscando actividad natural contra el VIH; se descubrió que la lectina unidora de manosa (Mannose-binding lectin, MBL) y proteínas del complemento se unen directamente al VIH, estimulando la fagocitosis mediada por los neutrófilos y macrófagos, e induciendo la lisis del virus. Los individuos con una baja concentración sérica de MBL tienen un mayor riesgo de infección por el VIH y en ellos la progresión al sida es más rápida. También se ha demostrado que el sistema del complemento puede destruir el VIH en presencia de anticuerpos antivirales específicos; de esta manera, el complemento integra la inmunidad innata y la adaptativa en la respuesta contra el VIH.¹⁰

Otros componentes solubles son secretados luego de la interacción de los microorganismos patógenos con las diferentes células del sistema inmune innato y pueden modular tanto la respuesta inmune celular innata como la adaptativa contra el VIH. Por ejemplo, las citocinas interleucina IL-12, IL-4, IL-6, IL-16 e interferón-gamma determinan si predomina una respuesta inmune adaptativa tipo Th1 o Th2. Otras citocinas, como el TNF- α también afectan la replicación del VIH. Las citocinas dirigen el reclutamiento y activan las funciones de células inmunomoduladoras y efectoras como las células asesinas naturales (NK).¹¹

Las células NK constituyen una de las primeras líneas efectoras de la respuesta innata contra los microorganismos. Debido a su rápida movilización y actividad citotóxica constitutiva, se considera que las células NK son responsables del control inicial de la replicación viral¹².

Las células NK pueden eliminar directamente las células infectadas por el VIH, por medio de la activación de uno de los receptores naturales de citotoxicidad (natural cytotoxicity receptors, NCR) como la molécula NKp44 o por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). ADCC es clínicamente importante durante la infección por el VIH, pues se ha observado que una fuerte actividad de ADCC se asocia con una mayor duración del estado clínico asintomático y una mejor evolución clínica.^{13,14,15,17}

De otro lado, las células NK son también una fuente de citocinas inmuno-rreguladoras como el IFN- γ . Se ha demostrado que el IFN- γ tiene una actividad anti-VIH directa, mediada principalmente por un antagonismo de la transactivación¹⁶ viral inducida por la proteína viral Tat. Además, el IFN- γ es importante para la activación de la respuesta inmune adaptativa.^{14,15}

Dentro de la inmunidad innata también nos encontramos con las células dendríticas. Como ya se ha explicado anteriormente al argumentar el proceso infeccioso del VIH, las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígeno y activan la respuesta inmune innata y adaptativa. Las células dendríticas son blanco de la infección por el VIH ya que expresan diversos receptores para quimiocinas, en particular, CCR5 y CXCR4, y la molécula CD4. Sin embargo, las células dendríticas pueden ayudar a controlar la infección por el VIH por medio de la producción de citosinas e IFN tipo 1 (IFN- α y β).^{18,6} IFN- α puede tener un efecto anti-VIH directo en la fase aguda de esta infección, bloqueando la replicación viral; además, esta citocina modula una variedad de acciones antivirales y antitumorales que activan otras células de la respuesta inmune como las células dendríticas mieloides, los monocitos, las células NK y los linfocitos T CD4+ y CD8+.¹⁹

* Sin embargo, la actividad del IFN- α durante la infección crónica por el VIH es más compleja e impredecible, y puede llegar ser potencialmente nociva para el sistema inmune; en los individuos crónicamente infectados por el VIH, el IFN- α puede favorecer la apoptosis de los linfocitos T CD4+ al inducir la expresión de las moléculas TRAIL y DR5, proteínas de superficie celular que al interactuar activan la transducción de señales inductoras de apoptosis.^{19,20}

En la respuesta inmune innata también podemos encontrar otras células de gran relevancia, que puede tener acciones contra el VIH, tanto en la respuesta innata como en la adaptativa. Estas son los linfocitos T CD8+, los cuales pueden controlar la replicación del VIH en las células infectadas por medio de dos mecanismos: **1.** la actividad citotóxica clásica (adaptativa) / **2.** por una respuesta antiviral no citotóxica (CD8+ T cell noncytotoxic antiviral response, CNAR). CNAR fue descubierta en individuos asintomáticos positivos para VIH. Los estudios mostraron que cuando se retiraban las células T CD8+, el virus se replicaba y se podía recuperar del cultivo, mientras que la adición de estas células suprimió la replicación del VIH, en una forma dependiente de la dosis. Sin embargo, la actividad de estas células no llevaba a la eliminación de las células infectadas. Esta función antiviral no citotóxica es clínicamente importante, ya que la actividad CNAR se ha asociado con la presencia de un estado asintomático prolongado en algunos individuos infectados con el VIH.²¹ La actividad CNAR es mediada por un factor soluble secretado, denominado el factor antiviral de las células T CD8+ (CD8+ T cell antiviral factor, CAF).

Cabe destacar también la acción de los neutrófilos, los cuales median la respuesta temprana ante las infecciones. Además de presentar una potente actividad fagocitaria, estas células producen proteínas y citosinas proinflamatorias, que permiten un control del proceso infeccioso.²² Por consiguiente, podríamos suponer que los neutrófilos juegan un papel importante en el control inicial de la infección por VIH, sin embargo, se ha observado que la actividad quimiotáctica y la función bactericida de los neutrófilos se encuentran disminuidas durante toda la evolución de dicha infección.²³

Ahora que conocemos los elementos de la respuesta inmune innata implicados en la infección por VIH, pasaremos a realizar un análisis de los elementos de la respuesta inmune adaptativa implicados en dicha infección.

El sistema inmunitario adaptativo permite una respuesta inmunitaria mayor y más específica que el sistema inmunitario innato. Una de las consecuencias más importantes de la respuesta inmune adaptativa es el establecimiento del estado de memoria inmunológica, que estriba en la habilidad del sistema inmune para responder más rápida y eficazmente a microorganismos que han infectado previamente al hospedero.

Una vez aclarado esto, comenzaremos hablando de los linfocitos T CD8+. Estos ya han sido mencionados anteriormente en los mecanismos de la respuesta innata pero, como ya sabemos, en dicha respuesta actúan por una actividad antiviral no citotóxica, a la que hemos conocido como CNAR. En la respuesta adaptativa los linfocitos T CD8+ presentan actividad citotóxica. Los linfocitos T CD8+ activados específicos para el VIH destruyen células infectadas por este virus y se encargan del control inicial de la infección durante la primoinfección; esta respuesta citotóxica específica se correlaciona con la disminución en la viremia observada en los primeros meses después de la infección con el VIH.²⁴

Por otro lado, encontramos los linfocitos T ayudadores (CD4+, LTh), los cuales son esenciales para el desarrollo de la respuesta inmune protectora y la memoria inmunológica de larga duración contra los microorganismos patógenos. Los LTh proveen las señales complementarias que requieren los linfocitos B para la producción de anticuerpos y los linfocitos T CD8+ para desplegar su actividad citotóxica; a esto se añade que producen las citocinas necesarias para potenciar la respuesta efectora de las principales células de la inmunidad innata como los neutrófilos, las células NK y las células dendríticas.²⁶ Pero hay un problema, como ya sabemos el virus infecta principalmente a los linfocitos T CD4, por lo tanto esta respuesta no es efectiva para controlar la infección y se va perdiendo gradualmente a medida que se va dando la eliminación de éstas células.

Para concluir con esta revisión de los mecanismos inmunológicos implicados en la infección por VIH vamos a hablar de la respuesta humoral, en la cual los componentes del sistema inmunitario que atacan a los antígenos no son las células directamente sino que son macromoléculas, los anticuerpos. Esta respuesta mediada por Linfocitos B.

Durante la evolución de la infección por el VIH se induce la producción de anticuerpos neutralizantes, los cuales se unen a las proteínas virales que interactúan con los receptores y correceptores, previniendo la entrada del VIH a las células blanco. Sin embargo, durante la replicación del virus, y a la capacidad de mutación del mismo y a la presión ejercida por los anticuerpos, empiezan a aparecer mutantes virales o cepas de escape que son resistentes a la acción neutralizante de estos.^{27,28}

4.2 Mecanismos de evasión del sistema inmune, por parte del VIH.

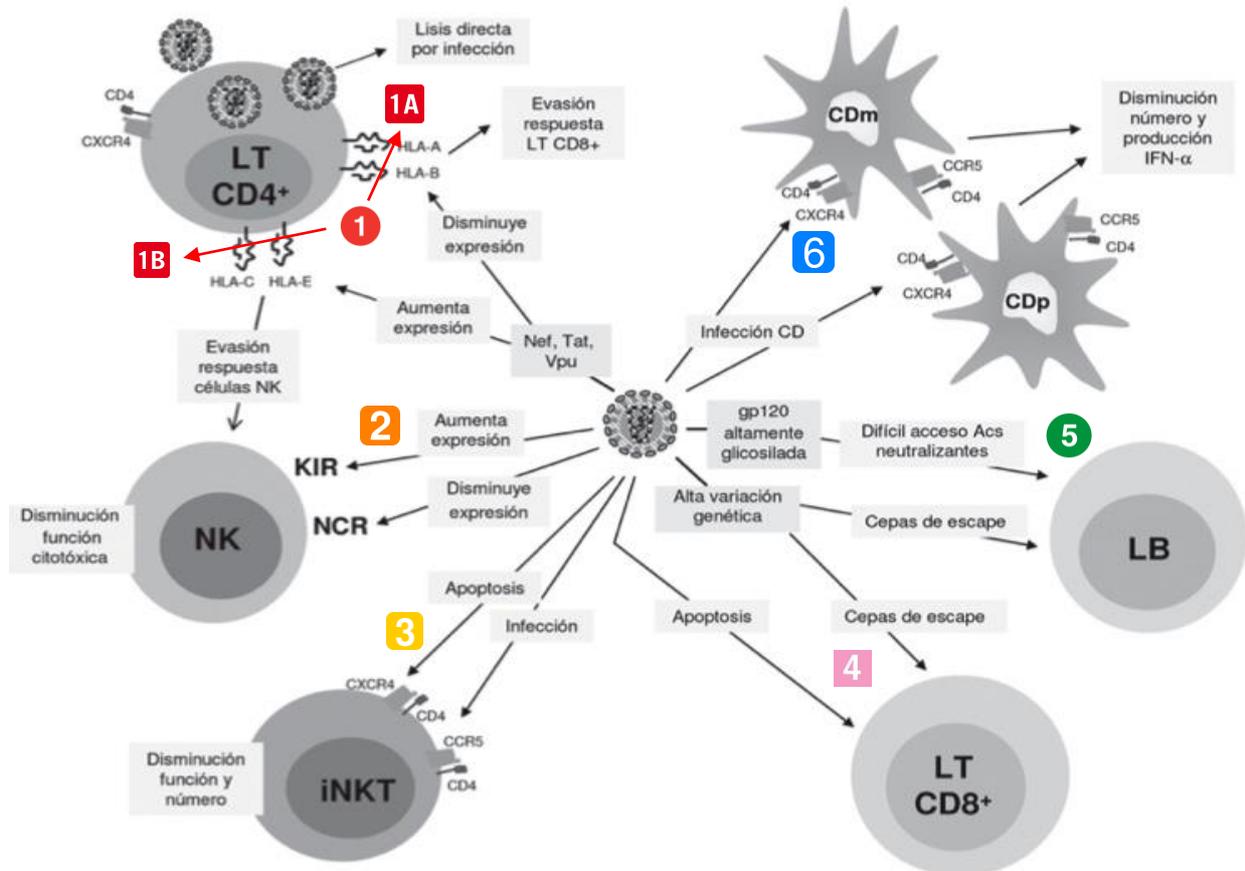
A continuación se describen los principales mecanismos utilizados por el VIH para alterar la producción y función de los elementos involucrados en la respuesta inmune. Muchos de los efectos de la infección por el VIH sobre las células del sistema inmune no dependen directamente de la infección, sino que son el producto de la acción de las proteínas del virus tanto en las células infectadas como en otras células vecinas no infectadas.

A grandes rasgos, y antes de hablar de ellos con mayor profundidad, podemos distinguir tres puntos clave que hacen del VIH un buen fugitivo del sistema inmune: ^{4,5}

- a. Durante su ciclo viral puede quedar integrado como provirus latente en el DNA celular. Incluso el propio virión puede volverse latente en vacuolas dentro del hospedador. En ambos casos se establece un reservorio en el que el virus permanece invisible al SI, pudiendo persistir fundamentalmente en LT CD4⁺.
- b. La retrotranscriptasa suele introducir numerosos errores en el genoma, lo que se traduce en una alta tasa de mutaciones antigénicas de las proteínas víricas. En consecuencia, el SI tiene que intentar adaptarse en todo momento a las continuas variantes del virus, haciéndose más difícil su eliminación.
- c. El virus se desplaza directamente de una célula infectada a una sana al establecer sinapsis virológicas. Se produce prácticamente una fusión entre ambas células que permite a los viriones evitar la exposición a los anticuerpos neutralizantes.

Una vez vistos estos puntos clave, vamos a intentar comprender mecanismos más específicos con los que el VIH consigue evadir la acción de las diferentes células que componen el sistema inmune, tanto de la respuesta innata como de la respuesta adaptativa y humoral.

Alteraciones en el sistema inmune inducidas por el VIH-1



1. Los linfocitos T CD4+ infectados, expresan en su superficie moléculas del CMH clase I tales como HLA-(A,B,C y D). Estas moléculas son reconocidas por las distintas células de la respuesta innata, permitiendo así una acción citotóxica o fagocitaria. El problema está en que algunas proteínas del virus (Nef, Tat, Vpu) alteran la expresión de estas moléculas, con las siguientes consecuencias:

1A. Inhiben la expresión de las moléculas HLA-A y B, evadiendo el reconocimiento por los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos para antígenos de este virus, evitando la destrucción de las células infectadas.

1B. Estimulan la expresión de las moléculas del HLA-C y E, que actúan como ligandos para los receptores inhibidores de las células NK (killer inhibitory receptors, KIR). El reconocimiento de esas moléculas por los receptores KIR inhibe la actividad citotóxica que las células NK pueden desplegar para destruir las células infectadas.

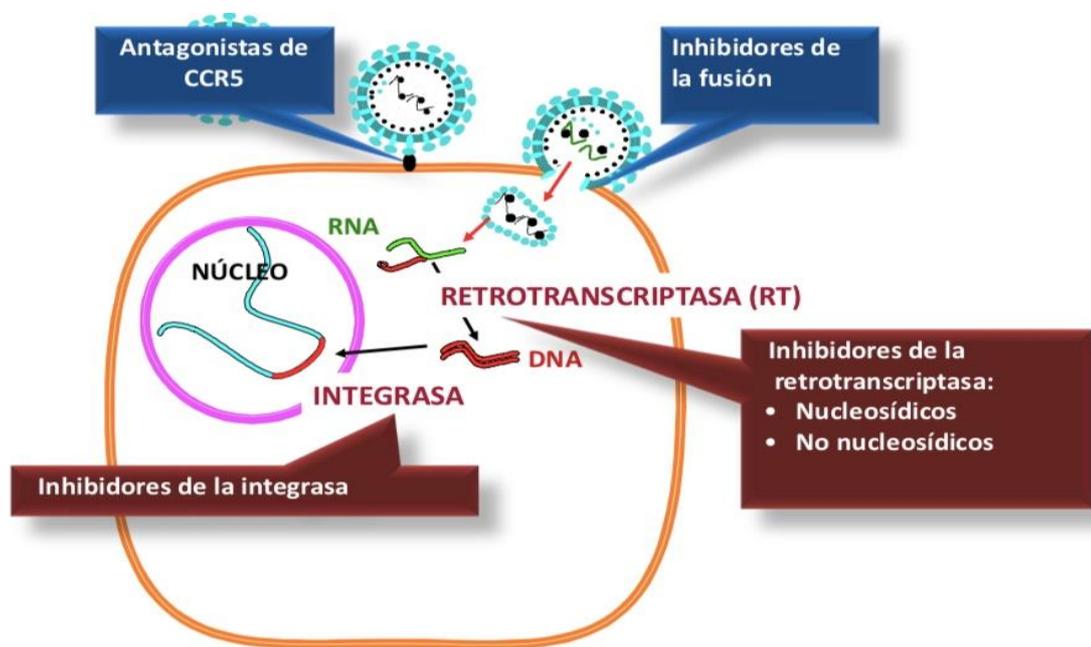
2. Se ha reportado que los infectados por el VIH exhiben una expresión alterada de los receptores inhibidores y activadores de las células NK, con un aumento en la expresión de los receptores tipo KIR (inhibidores) y una disminución en la expresión de los receptores activadores NCR (activadores). Todo ello se traduce en una menor actividad de las células NK.
3. Las células iNKT (asesinas naturales con receptor de células T invariante y restringidas por la molécula CD1d) son un subgrupo de linfocitos con potente actividad inmunorreguladora, del cual no hemos hablado anteriormente. Se trata linfocitos de la inmunidad innata con un amplio potencial de regular la respuesta inmune debido a la capacidad que tienen para secretar rápidamente grandes cantidades de citosinas. Las células iNKT son susceptibles a la infección por el VIH ya que expresan las moléculas CD4, CCR5 y CXCR4. Esto da lugar a una disminución tanto en número como en funcionalidad en pacientes infectados.
4. Como se anotó anteriormente, las proteínas Nef, Tat y Vpu del VIH regulan negativamente la expresión de moléculas del CMH clase I, selectivamente las moléculas HLA-A y B, con el fin de evadir el reconocimiento por los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos para antígenos de este virus. De otro lado, y debido a la alta tasa de mutaciones que se genera durante la transcripción reversa, el virus puede generar mutantes de escape que impiden el reconocimiento por las células T citotóxicas.
5. La neutralización de las proteínas virales utilizadas para la adhesión y el ingreso a las células por parte de los anticuerpos es complicada, pues las proteínas de envoltura (Env) del VIH están altamente glucosiladas (aproximadamente, 50% del peso total de la gp120 es debida a los carbohidratos), fenómeno que hace muy difícil el acceso de los anticuerpos a los epítomos antigénicos. A esto se añade que los linfocitos B de los infectados por el VIH tienen otros defectos funcionales; la gp120 se comporta como un superantígeno para estas células, lo cual lleva a una estimulación policlonal que se traduce en hipergammaglobulinemia.
6. Debido a la expresión de las moléculas receptoras para el VIH, tanto las células dendríticas mieloides como las células dendríticas plasmacitoides son también susceptibles a la infección por este virus, aunque aparentemente existe una mayor susceptibilidad de las células dendríticas plasmacitoides. Además, se han descrito múltiples alteraciones fenotípicas y funcionales en estas células, como alteraciones en la maduración y la expresión de moléculas coestimuladoras, lo que se traduce en una pérdida en la actividad de presentación antigénica y deficiencia en la secreción de citocinas inmunomoduladoras

4.3 Tratamientos farmacológicos en la actualidad.^{29,30,31}

Con el presente apartado se pretende dar a conocer un breve resumen de las estrategias farmacológicas más empleadas actualmente para el tratamiento de la infección.

Dicha estrategia farmacológica actualmente se centra en el uso de fármacos antirretrovirales. El objetivo es disminuir la replicación del virus hasta niveles indetectables, lograr la restauración del sistema inmunológico y hacerlo más inmunocompetente.

El tratamiento antirretroviral está basado en la combinación de, al menos, 3 medicamentos que actúan en diferentes puntos del ciclo de replicación del virus del VIH y es lo que se conoce como terapia antirretroviral sumamente activa, en el caso de añadirse un cuarto medicamento hablaríamos de una megaterapia antirretroviral. Dentro de los fármacos antirretrovirales encontramos distintos grupos básicos de medicamentos antirretrovirales, de acuerdo con su lugar de acción:



A. Inhibidores de la retrotranscriptasa: interfieren con el ciclo de vida del VIH e imposibilitan su replicación, ya que se incorporan dentro del ADN del virus y bloquean la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa, con lo cual logran detener su proceso de formación.

- Análogos de nucleósido: *Zidovudina (AZT)*, *Didanosina*, *Lamivudina*, *Emtricitabina*, *Abacavir*.
- Análogos de nucleótidos: *Tenofovir*.
- Inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa: *Efavirenz*, *Neviparina*, *Etravirina*, *Rilpivirina*.

B. Inhibidores de la proteasa: Interfieren el ciclo del VIH e impiden su replicación, a la vez que actúan en la última etapa de la replicación del virus, bloquean las enzimas proteasas e impiden a este fraccionarse en pedazos más cortos de las proteínas sintetizadas, impidiendo en ensamblaje y la formación del virión.

Saquinavir, *Fosamprenavir*, *Lopinavir*, *Atazanavir*, *Tipranavir*, *Darunavir*.

C. Inhibidores de la integrasa: impiden así la incorporación del ADN vírico en el material genético de la célula huésped.

Raltegravir, *Elvitegravir*, *Dolutegravir*.

D. Inhibidores de la entrada:

- Inhibidores de la etapa de fusión entre virus y célula huésped: *Enfuvirtida*.
- Antagonistas del correceptor CCR5: *Maraviroc*.

4.4 Inmunoterapia e inmunoprofilaxis: VACUNA. ^{25,33,34,35,36,37,38,39}

Los anticuerpos han sido utilizados como herramienta terapéutica para el tratamiento del tétano y la difteria desde hace más de un siglo. En la actualidad, el uso de anticuerpos para el manejo de algunas enfermedades va no sólo a los aspectos infecciosos, sino también, a enfermedades autoinmunes, el cáncer, y en sentido específico para las mordeduras de algunos animales venenosos.

Entre los individuos seropositivos, solo un pequeño número desarrollan actividad serológica con habilidad de generar respuestas neutralizadoras contra algunos subtipos de VIH. A estos individuos se les conoce como **controladores élite**.

Dichos controladores élite deben dicha capacidad a anticuerpos (Abs) anti-VIH secretados por linfocitos B. Se distinguen tres tipos de estos Abs:

- No neutralizantes.
- Neutralizantes cepa-específicos.
- Ampliamente neutralizantes (**bnAbs**- *broadly neutralizing antibodies*).

La neutralización se refiere a la pérdida de infectividad del virus.

Los anticuerpos no neutralizantes, dada la inestabilidad de la glicoproteína Env, se unen a espículas defectuosas o restos de éstas procedentes de las células infectadas. Al no ser funcionales, los Abs al unirse a estas espículas no alcanzan la neutralización del VIH. De todas maneras, mediante la unión de su fragmento Fc a receptores incluidos en células de la respuesta inmune innata, pueden colaborar en el control de la infección al desatar una respuesta celular citotóxica anticuerpo dependiente y una fagocitosis celular mediada por anticuerpos.

Los anticuerpos neutralizantes cepa-específicos se vinculan a epítopos (la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario) de vulnerabilidad variables de la espícula funcional del virión. En consecuencia, neutralizan virus autólogos, es decir, las pocas cepas que concuerden en los epítopos. No acostumbran a ser muy eficaces debido a la alta mutación del VIH.

Pero, en lo que a capacidad de respuesta concierne, los más sobresalientes son los bnAbs (anticuerpos ampliamente neutralizantes). Estos se unen a epítopos de vulnerabilidad conservados de Env y, debido a ello, neutralizan virus heterólogos, es decir, múltiples cepas que exhiben los mismos determinantes antigénicos. Esto explica su amplio espectro neutralizante y su correlación con el control de la enfermedad. Durante la infección el VIH muta incesantemente para evadir al SI y a los Abs; en respuesta a ello los bnAbs van madurando. Se ha demostrado que precisan de una afinidad muy madurada hacia los epítopos de

vulnerabilidad conservados. La maduración de la afinidad de los Abs es debida a procesos de **hipermutación somática** que se dan en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. De acuerdo con todo esto, parece el secreto del desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH reside en la inducción de bnAbs y la respuesta celular.

Los bnAbs de 1ª generación han sido los primeros en ensayarse. Se usaron combinaciones de estos Abs tanto en ratones como en humanos infectados, pero lograron éxito en el control de la viremia. Se llegó así a la resolución de que los Abs de 1ª generación no eran eficaces contra el VIH debido al escape del virus a través de la mutación a variantes resistentes. Más tarde se revelan los bnAbs de 2ª generación, más atractivos por presentar una potencia 2-3 veces mayor que los primeros. En ratones inmunodeficientes inoculados con una cepa de VIH complicada de neutralizar se concluyó que, con la combinación de al menos tres de estos Abs, se conseguía un control de la viremia a largo plazo (unos 60 días). En otro ensayo, en este caso con monos infectados con SHIV, estos Abs consiguieron disminuir rápidamente la viremia a niveles no detectables, aumentar la respuesta linfocitaria, disminuir el DNA proviral y evitar la ceración de resistencias. En un ensayo clínico de fase I en humanos seropositivos, el “Ab 3BCN117” (un tipo de bnAb de 2ª generación) se mostró seguro y efectivo en la disminución de la carga viral, a pesar de que no logró un control total de la infección como consecuencia del desarrollo de resistencias. Se sugirió entonces la necesidad de la combinación de diferentes bnAbs, o éstos con un tratamiento farmacológico, para alcanzar una mayor eficacia.

La dificultad reside en que los bnAbs están asociados a fases avanzadas de la enfermedad debido al proceso `co-evolutivo`, del que hemos hablado anteriormente al mencionarse hipermutación somática de dichos anticuerpos. Se precisa de un tiempo, normalmente de 2 a 4 años, de interacción entre los Abs y el virus para la maduración de esos bnAbs.

Llegados a este punto, la pregunta que nos planteamos es: `¿Cómo podríamos inducir ese conjunto de bnAbs?` Se han propuesto tres estrategias:

1. Inmunización basada en la ontogenia de los bnAbs. Se basa en una primera administración de proteínas virales alteradas que activan específicamente LB que expresen precursores de bnAbs. Tras ello se inoculan las mismas proteínas, pero mutadas, a las que no se unan los Abs germinales, para inducir paulatinamente Abs más afines y así se terminen formando los bnAbs.
2. Inmunización basada en mimetizar la co-evolución natural anticuerpo-virus. Se administran secuencialmente inmunógenos heterólogos de aparición cada vez más tardía en la enfermedad, obtenidos de un individuo que presente un suero ampliamente neutralizante.
3. Inmunización basada en la diversidad viral. Es una estrategia similar a la anterior, con el matiz de que los inmunógenos proceden de antígenos de varios pacientes, no de uno sólo, lo que supone una mayor variedad antigénica.

En referencia a las vacunas vivas atenuadas, han resultado ser eficaces pero, la inseguridad de esta práctica, por la posible reversión del propio virus vacunal, sifone su desaprobación en ensayos clínicos en humanos.

Estrategias Vacunales Vih

ESTRATEGIA	EJEMPLO	EFICACIA
Partículas similares al virus	VLP con una proteína <i>Env</i> modificada y una flagelina bacteriana como adyuvante	Mejora la moderada inmunogenicidad de las VLPs, y podría inducir una respuesta celular
Vacunas de subunidades	Antígenos mosaico Proteína Tat	Buena estimulación celular y humoral demostrada en NHP
Vacunas ADN	Plásmido optimizado codificante de <i>Gag, Pol, Env, Nef</i> y <i>Tat</i> del VIS administrado mediante electroporación	Potente estimulación celular y humoral contra los antígenos vacunales, y reducción de la viremia en monos <i>Rhesus</i>
Vacunas vivas recombinantes	Vector MVA con genes codificantes de <i>Gag, Pol</i> y <i>Env</i> del VIH-1	Inducción de una respuesta celular y humoral (basada en procesos ADCC, no neutralizantes) en un ensayo clínico de fase I
Vacuna ADN+Vacuna viva recombinante boost	DNA + MVA codificantes de <i>Gag, Pol</i> y <i>Env</i> del VIH-1	Inducción de la actividad celular T CD4 ⁺ y CD8 ⁺ mediada por IFN γ e IL-2 en un ensayo clínico de fase I
Vacuna viva recombinante prime+Vacuna viva recombinante boost	MVA + Ad26 codificantes de <i>Gag, Pol</i> y <i>Env</i> del VIS	Mayor estimulación de la respuesta celular y humoral específica que los regímenes MVA-MVA y DNA-MVA en monos <i>Rhesus</i>
Vacuna viva recombinante prime+Vacuna de subunidad boost	rAd5hr (codificante de <i>Gag, Env</i> y <i>Nef</i> del VIH) + gp140	Inducción de Abs no neutralizantes con actividad ADCC y bloqueo de la transición a través de la mucosa rectal en monos
Vacuna ADN prime+Vacuna de subunidad boost	DNA + <i>Env/Nef/Tat</i> de VIH	Estimulación de una respuesta celular y humoral en NHP

***Antígeno mosaico**; Los antígenos mosaico son secuencias genéticas de proteínas del VIH-1 diseñadas in silico (mediante un programa informático). Se confeccionan con mutaciones concretas y características específicas para que codifiquen un antígeno seguro y que induzcan bnAbs con una amplia cobertura de cepas virales.

Los regímenes prime-boost parecen ser lo más prometedor en la vacunación contra el VIH:

- a) Vacuna ADN prime + vacuna viva recombinante boost; La combinación DNA-Ad5 es muy prometedora, debido a que ni siquiera la preexistencia de Abs anti-Ad5 afecta a la respuesta generada.
- b) Vacuna viva recombinante prime + vacuna viva recombinante boost; Parece que el empleo de dos vectores diferentes, como Ad5-poxvirus (MVA o ALVAC), desata una mejor respuesta inmune que el uso del mismo vector. La combinación Ad26-MVA ha demostrado ser hasta más efectiva que las vacunas DNA-MVA. Los regímenes Ad26-Ad5 y Ad26-Ad35 también dan buenos resultados en animales, por lo que se están ensayando en humanos.
- c) Vacuna viva recombinante prime + vacuna de subunidad proteica boost; Con esto se pretende estimular a la vez la inmunidad celular y humoral. El ensayo RV144 utilizó la combinación ALVAC-rgp120. El vector contenía los genes codificantes de Gag, Pol y Env. Las vacunas por separado mostraron una pobre inmunogenicidad, pero juntas mostraban una protección del 31%, todo un éxito. No sabemos bien qué tipo de respuesta estimuló la vacuna ALVAC-rgp120, aunque se piensa que principalmente induce procesos ADCC y ADCP por Abs no neutralizantes.
- d) Vacuna DNA prime + vacuna de subunidad proteica boost; Por otra parte se pretende generar una respuesta humoral y celular. En un ensayo clínico de fase I la combinación DNA-gp120 estimuló altos niveles de Abs neutralizantes contra diferentes cepas del VIH-1

Junto a todas estas estrategias, se han desarrollado otras que parecen ser igualmente prometedoras:

- **Inmunización de las mucosas susceptibles de infección.** Su objetivo es prevenir la entrada y diseminación del virus.
- **Lipopéptidos.** Son moléculas híbridas que presentan largos fragmentos peptídicos sintéticos de proteínas del VIH. Se unen de forma covalente a un resto lipídico que facilita su entrada a las DCs, lo que puede mejorar la inducción de la respuesta inmune celular.
- **Vacunas de células dendríticas.** Pretenden ayudar a disminuir la necesidad de un tratamiento antirretroviral crónico. Esta estrategia está basada en la administración de DCs derivadas de monocitos autólogos cargadas ex vivo, mediante electroporación, con DNA codificante de antígenos virales.
- **Prevención de la pérdida de $LT\ CD4^+$.** Se basa en prevenir la inmunodeficiencia en pacientes infectados por el VIH sin interferir en la replicación del virus.

En la actualidad nos encontramos todavía en medio de esta encrucijada, y aunque aun no se ha conseguido una vacuna eficaz, si que contamos con muchos avances. A la fecha, muchos grupos se encuentran colaborando distintas formas para crear una vacuna contra el VIH, tal vez más que para cualquier otro tipo de vacuna. Organizaciones sin fines de lucro, gobiernos, compañías farmacéuticas, grupos filantrópicos y organizaciones de defensa trabajan juntos en lo que se ha convertido en un esfuerzo realmente global para la obtención una vacuna contra el VIH.

Las estrategias que mejores resultados han dado pueden ser pistas para el desarrollo de una vacuna eficaz, y el uso de métodos potenciadores de la inmunogenicidad, como los adyuvantes, puede ser crucial.

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas tras esta revisión bibliográfica son:

- El VIH es un virus muy complejo y son muchas las estrategias con las que cuenta para evadir la respuesta inmune del individuo infectado por el.
- Aunque actualmente no se cuenta con una cura, si que existen tratamientos farmacológicos que permiten un buen control de la viremia y una mejora del tiempo y la calidad de vida del infectado.
- La respuesta inmune de la persona infectada en la mayoría de casos no es suficiente para con control eficaz de la infección.
- La inmunización pasiva con anticuerpos ampliamente neutralizantes podría ser muy efectiva como inmunoterapia.
- La inmunización activa con vacunas buscar potenciar anticuerpos ampliamente neutralizantes y mecanismos citotóxicos

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez, E. C. (2004). El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Revista de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*.
2. Pérez, P. (2008). Origen y evolución del VIH. *A Ciencia Cierta*.
3. Structural and functional characteristics of the Human Immunodeficiency Virus. (2013). *ELSEIVER*.
4. Tortora G, F. B. (2007). *Introducción a la microbiología*. 9ª Ed. Argentina: Edit. Médica Panamericana.
5. Ramírez, L. E. (2004). Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Revista de investigación clínica*
6. José Alcamí, M. C. (s.f.). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Efermedades infecciosas y microbiología clínica, Elseiver*.
7. Prats G. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Madrid: Edit. Médica Panamericana; 2013.
8. CARLOS JULIO MONTOYA, L. D. (2007). Las células dendríticas en la infección por el VIH-1.
9. G., P. (2013). *Microbiología y Parasitología Médicas*. . Madrid: Médica Panamericana.
11. Altfeld M, Addo MM, Kreuzer KA, Rockstroh JK, Dumoulin FL, Schliefer K et al. T(H)1 to T(H)2 shift of cytokines in peripheral blood of HIV infected patients is detectable by reverse transcriptase polymerase chain reaction but not by enzyme linked immunosorbent assay under nonstimulated conditions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000.
12. Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. What is a natural killer cell? *Nature Immunol*.
13. Ahmad A, Morisset R, Thomas R, Menezes J. Evidence for a defect of antibody-dependent cellular cytotoxic (ADCC) effector function and anti-HIV gp120/41-specific ADCC-mediating antibody titres in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994.
14. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defence: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol*. 1999.
15. Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, Rubbert A, Catanzaro A, Moir S et al. Natural killer cells from human immunodeficiency virus (HIV)- infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro. *J Clin Invest*. 1998.
16. Emilie D, Maillot MC, Nicolas JF, Fior R, Galanaud P. Antagonistic effect of interferon-gamma on tat-induced transactivation of HIV long terminal repeat. *J Biol Chem*. 1992.
17. Scott-Algara D, Truong LX, Versmisse P, David A, Luong TT, Nguyen NV et al. Cutting edge: increased NK cell activity in HIV-1-exposed but uninfected Vietnamese intravascular drug users. *J Immunol*. 2003;171(11):5663-7.
18. CARLOS JULIO MONTOYA, L. D. (2007). Las células dendríticas en la infección por el VIH. *Colombia Medica*.
19. Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW. Interferon alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol*. 2002.
20. Herbeuval JP, Grivel JC, Boasso A, Hardy AW, Chougnat C, Dolan MJ et al. CD4+ T cell death induced by infectious and noninfectious HIV-1: role of type I interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood*. 2005.
21. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of noncytotoxic anti-HIV activity of CD8+ cells. *Immunol Today*. 1996.
22. Siegal FP, Spear GT. Innate immunity and HIV. *AIDS*. 2001.
23. Randelys Molina Castro, A. Á. (2002). Evaluación de la función opsonofagocítica de los neutrófilos en pacientes infectados por el VIH. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*.
24. . Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J*
25. Girard MP, Osmanov S, Assossou OM, Kiény MP. Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: A review. *Vaccine*.
26. Sauleda, T. E. (s.f.). *Respuesta inmunológica frente a la infección por el VIH, Unidad de Inmunología, Hospital Valí d'Hebrón. Barcelona*.
27. Ferrantelli F, Ruprecht RM. Neutralizing antibodies against HIV – back in the major leagues? *Curr Opin Immunol*. 2002.
28. ParrenPWHI,MooreJP,BurtonDR.Theneutralizingantibodyresponse to HIV-1: viral evasion and

escape from humoral immunity. AIDS. 1999.

29. VIH, G.d. (2015). *Censida*. Obtenido de <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/GuiaARV112015>

30. Reyes, A. T., Peraza, R. D., & Ávila, L. J. (2000). Terapia antiviral para VIH-SIDA. *Revista Cubana de Farmacia*.

31. Quant, A. N. (2009). GUÍA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS CON VIH.

32. . Burton D, Mascola J. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nature immunology*. 2015.

33. Nussenzweig MC et al. Antibodies in HIV-1 vaccine. *Development and Therapy. Science*. 2013

34. Doria-Rose N.A., Joyce M.G. Strategies to guide the antibody affinity maturation process. *Curr Opin Virol*. 2015

35. Caskey M et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature*. 2015

36. Barouch D.H. et al. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV- infected rhesus monkeys. *Nature*. 2013

37. Bowick G, McAuley A. Vaccine and adjuvant design for emerging viruses. *Bioeng Bugs*. 2011

38. Barouch DH et al. Protective Efficacy of a Global HIV-1 Mosaic Vaccine Against Heterologous SHIV Challenges in Rhesus Monkeys. *Cell*. 2013

39. Hulot SL et al. Comparison of Immunogenicity in Rhesus Macaques of Transmitted-Founder, HIV-1 Group M Consensus, and Trivalent Mosaic Envelope Vaccines Formulated as a DNA Prime, NYVAC, and Envelope Protein Boost. *J Virol*. 2015