

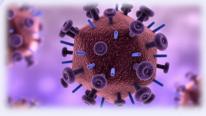


# NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL DESARROLLO DE LA VACUNA PARA EL SIDA

Trabajo de Fin de Grado Junio 2018  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid

Autora: Lucía Alfonso González

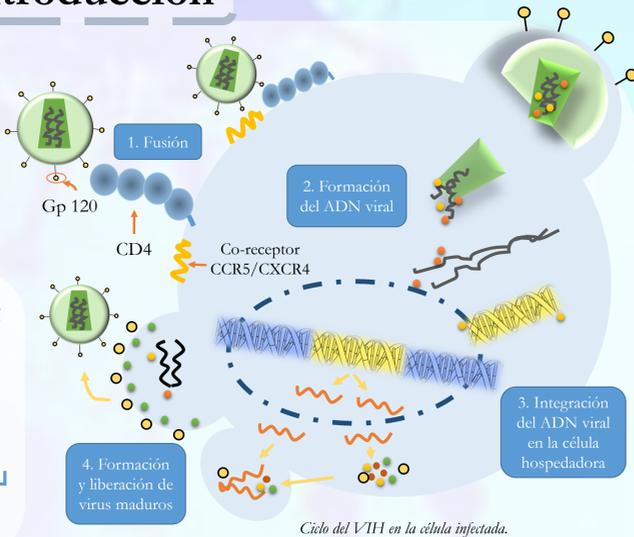
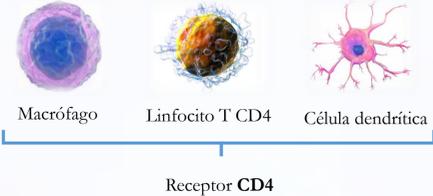
## Introducción



Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).  
Tomado de: Medical Daily, 2015.

El SIDA se produce cuando el organismo de una persona infectada por el VIH no es capaz de ofrecer una respuesta inmune adecuada.

### Principales células diana en la infección por VIH:



### Tratamiento antirretroviral (TAR):

- La **integración** del material genético del VIH en el genoma de la célula, permite que el virus permanezca **latente e indetectable**.
- Las células infectadas en latencia **no** pueden ser destruidas por la terapia antirretroviral actual.
- El **TAR no produce la curación** de la enfermedad.
- **Debe ser mantenido durante toda la vida** del paciente.



## Objetivos

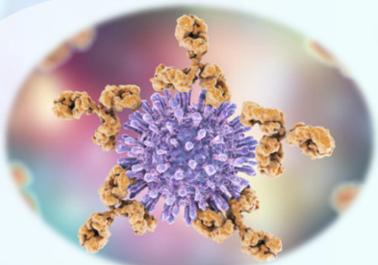
- Comprender las bases inmunológicas de la infección del VIH en relación con la terapia antirretroviral actual.
- Revisión de los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro dirigidos frente a la proteína de la envuelta del VIH.
- Revisión de las nuevas estrategias en inmunización pasiva en relación con los anticuerpos ampliamente neutralizantes de la proteína de la envuelta del VIH.
- Revisión de las nuevas estrategias en inmunización activa en relación con los anticuerpos ampliamente neutralizantes de la proteína de la envuelta del VIH y ensayos clínicos realizados.

## Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica guiada y tutorizada. Los conceptos y generalidades se han obtenido de libros especializados, páginas web de referencia y revisiones bibliográficas. La información más específica proviene de publicaciones y artículos disponibles en diversas bases de datos (MEDLINE, SciELO, ScienceDirect) y de revistas científicas (*Nature, Journal of Virology, Immunity*).

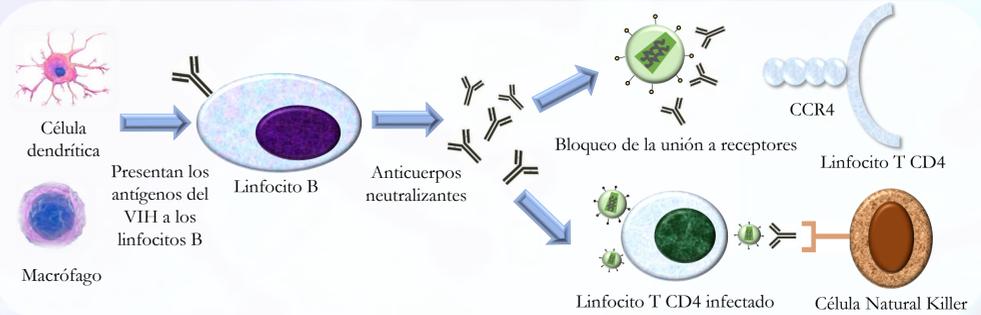


## Resultados y discusión



Anticuerpos ampliamente neutralizantes bloqueando al VIH.  
Tomado de: The Medindia Medical Review Team, 2017.

Anticuerpos ampliamente neutralizantes  
Capaces de neutralizar diferentes variantes virales



Anticuerpo → Vacuna terapéutica

Antígeno → Vacuna preventiva

Combinaciones de anticuerpos

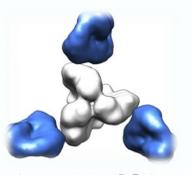
Diseño de anticuerpos trispecíficos

Enfoques reduccionistas para el diseño de antígenos

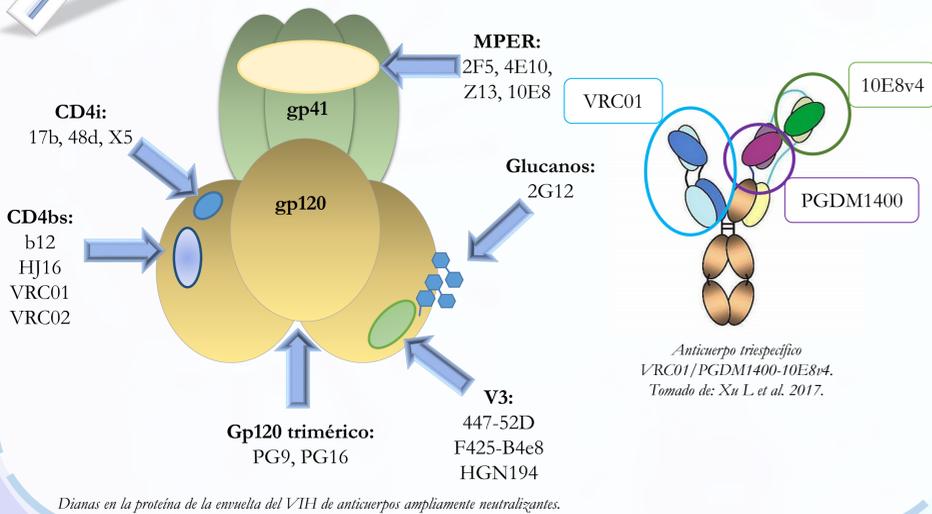
Antígenos mosaico

Antígenos triméricos

Vacuna de linaje



Antígeno trimérico BG505 SOSIP.664.  
Tomado de: Murin CD et al. 2014.



Anticuerpo trispecífico VRC01/PGDM1400-10E8v4.  
Tomado de: Xu L et al. 2017.

Dianas en la proteína de la envuelta del VIH de anticuerpos ampliamente neutralizantes.

### Ensayos finalizados de fase IIb/III de la vacuna preventiva del VIH

Ensayo	Fase	Vacuna candidata	Subtipo	Resultado
VAX 003	III	Proteína gp120 en alumbre	B/E	Ineficaz
VAX 004	III	Proteína gp120 en alumbre	B/B	Ineficaz
RV144	III	ALVAC gag/pol/env - AIDVAX gp120 con alumbre.	B/E	31,2% de eficacia
HVTN 502 (Step)	IIb	Ad5 gag/pol/nef	B	Ineficaz
HVTN 503 (Phambili)	IIb	Ad5 gag/pol/nef	B	Ineficaz
HVTN505 (VRC)	IIb	ADN - gag/pol/env	A/B/C	Ineficaz

## Conclusión

- Los fenómenos de **latencia, persistencia y reactivación** impiden la curación completa mediante la terapia antirretroviral actual.
- Existe una alta diversidad de **anticuerpos neutralizantes de amplio espectro** dirigidos frente a la **proteína de la envuelta del VIH** capaces de **impedir la infección** de células diana e inducir las células infectadas a la **apoptosis**.
- La **administración de anticuerpos neutralizantes** en pacientes infectados podría ser una estrategia efectiva para conseguir **concentraciones indetectables del virus en sangre a largo plazo**.
- La **inducción de anticuerpos neutralizantes** mediante inmunización activa es una estrategia ampliamente estudiada en la actualidad, aunque es necesario **continuar desarrollándola**, ya que hasta ahora los ensayos de eficacia no han sido satisfactorios.

## Bibliografía

- Rivas P, Holguín A, Ramírez E, Muñoz-Almagro C, Delgado R et al. Tratamiento antirretroviral según tipos y subtipos del virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006; 24(2): 29-33.
  - National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Sede Web] [actualizado 23 de mayo de 2017; consultado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>.
  - Alcami J. Vacunas frente al virus de la inmunodeficiencia humana/SIDA. *FarmaJournal*. 2016; 1 (2): 189-195.
  - González N, Álvarez A, Alcami J. Broadly Neutralizing Antibodies and their Significance for HIV-1 Vaccines. *Current HIV Research*. 2010; 8: 602-612.
  - Xu L, Pegu A, Rao E, Doria-Rose N, Beninga J et al. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science*. 2017; 358(6359):85-90. Doi: 10.1126/science.aan8630.
  - Klein F, Halper-Stromberg A, Horwitz JA, Gruell H, Scheid JF et al. HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice. *Nature*. 2012; 492(7427): 118-122. Doi: 10.1038/nature11604.
  - Burton DR, Ahmed R, Barouch DH, et al. A blueprint for HIV vaccine discovery. *Cell Host Microbe*. 2012. 12: 396-407.
  - Murin CD, Julien J-P, Sok D, Ward AB. Structure of 2G12 Fab(2) in Complex with Soluble and Fully Glycosylated HIV-1 Env by Negative-Stain Single-Particle Electron Microscopy. *Journal of Virology*. 2014. 88(17): 10177-10188. Doi: 10.1128/JVI.01229-14.
- La revisión consta de un total de 54 referencias bibliográficas.