

XIV Conferencia Internacional sobre el SIDA. Barcelona, 7-12 de Julio 2002

## Resumen del área de ciencia básica

José Alcamí

Unidad de  
Inmunopatología  
del SIDA.  
Instituto de  
Salud Carlos III  
Co-director  
del Área de  
Ciencia Básica

### Presentación

En la Conferencia Mundial sobre el SIDA celebrada en Barcelona no se han presentado avances espectaculares en la investigación sobre la infección por el VIH. Sin embargo, en opinión de los científicos asistentes y la prensa especializada<sup>1</sup> el track A que recoge los avances en investigación básica ha sido uno de los elementos más sólidos de la conferencia. En una serie de presentaciones de gran calidad se trazó un cuadro completo sobre el estado de la investigación sobre el VIH. La comunicación de progresos importantes en la patogenia de la enfermedad, el desarrollo de nuevos fármacos y los avances en vacunas han contribuido a destruir el tópico de que esta reunión es un circo mediático desprovista de interés científico. En este resumen se analizan los aspectos más destacados en las áreas en que se subdividió el track A: patogenia, virología, inmunología, desarrollo de fármacos y avances en vacunas.

### Patogenia

Distintas comunicaciones han reforzado la importancia del mecanismo de latencia en la perpetuación de la infección por el VIH. Desde el punto de vista clínico el mensaje clave es que hoy por hoy la erradicación es imposible con la medicación de que disponemos<sup>2</sup>. Desde el punto de vista teórico no debemos considerar el compartimento proviral como estático, sino que los reservorios tienen una dinámica de crecimiento debido a la división de las células memoria infectadas. Además, la generación continua de nuevas células latentemente infectadas a partir del compartimento de replicación viral activa genera un "archivo continuo" de los cambios del virus a lo largo de la enfermedad, incluyendo los genomas mutados de resistencia a tratamiento y las variantes de escape inmune. El VIH pues almacena su "historia" en las células latentemente infectadas lo que constitu-

ye un formidable obstáculo no sólo para conseguir la erradicación sino para diseñar nuevas estrategias de tratamiento<sup>3,4</sup>. Especialmente dramáticos fueron los hallazgos comunicados por R.Koup<sup>5,6</sup> que demuestra la infección preferencial de los linfocitos CD4 específicos frente al VIH. Estos datos son especialmente relevantes ya que implican que el VIH infecta de una forma cualitativamente selectiva destruyendo las células especializadas en reconocer al propio virus. Los datos que muestran una infección de hasta el 40% de los linfocitos CD4 específicos frente al VIH durante los procesos de parada en las interrupciones estructuradas de tratamiento transmiten un mensaje de cautela respecto a estas estrategias pero en un contexto más amplio reabren el debate sobre la necesidad de un tratamiento precoz si deseamos preservar la función inmune específica frente al VIH.

Otro problema no resuelto en la patogenia de la infección por el VIH es el de los mecanismos implicados en el cambio de tropismo viral a variantes X4 y el distinto poder patogénico de las variantes R5 y X4. Los principales mensajes en este campo fueron que las variantes X4 producen mayor efecto citopático "in vitro" debido a la mayor expresión del correceptor CXCR4 en los cultivos, pero que las variantes R5 tienen una capacidad replicativa igual o mayor que las X4<sup>7</sup>. Asimismo el concepto de cepas de tropismo ampliado (dual tropic) debe ser reconsiderado ya que en la práctica las variantes R5X4 tienen una mayor afinidad por el receptor CXCR4 y de hecho lo utilizan de forma preferente<sup>8</sup>. En este contexto, una serie de trabajos<sup>7,9</sup> reforzaron el concepto de que la interacción entre la gp160 y sus receptores además de mediar el mecanismo de entrada viral en la célula induce una serie de señales de transducción que alteran el ciclo celular y contribuyen al efecto citopático. El grado de aidez de la envuelta por los distintos receptores que se produce a lo largo de la infección parece un factor clave en la inducción de estos fenómenos aberrantes de activación celular<sup>9</sup>.

Correspondencia:

José Alcamí  
Centro Nacional  
de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
28220 Majadahonda  
E-mail: ppalcami@isciii.es

Distintos autores comunicaron datos experimentales originales y propusieron hipótesis para explicar la persistencia de variantes R5 y el cambio a tropismo X4: la síntesis de SDF-1 por células epiteliales y dendríticas en mucosas y órganos linfoides<sup>10,11</sup>, la producción aumentada de IL7<sup>12</sup> o la inducción de CC quimiocinas por variantes X4 y otras infecciones virales<sup>13</sup>.

## Virología

El papel de los genes reguladores fue objeto de debate en distintas sesiones. Entre los datos originales presentados destacaron la identificación del factor celular que interacciona con la proteína Vif - apobec1, una histidina deaminasa implicada en la traducción del mRNA- y que es esencial para mediar la función de esta proteína en la infectividad viral<sup>14</sup>. Se describieron asimismo distintas funciones de las proteínas Nef<sup>15</sup> y Tat<sup>16</sup> y nuevos mecanismos implicados en la morfogénesis viral<sup>17,18</sup>. Globalmente, existe un número creciente de datos que muestran por una parte cómo los genes reguladores del virus requieren de la interacción con factores celulares para realizar su función, y por otra cómo la expresión de dichas proteínas reguladoras virales alteran profundamente la función celular. Estos hallazgos configuran un cuadro de interacción virus-célula de gran complejidad, pero a la vez permiten definir nuevas dianas farmacológicas centradas en los genes celulares que cooperan en la función de los genes reguladores y en el ciclo infectivo viral.

Otro aspecto especialmente destacado en la conferencia fue la caracterización precisa de fenómenos de superinfección con escape viral a la respuesta inmune. Estos datos comunicados por dos grupos<sup>19,20</sup> no por esperados son menos relevantes por sus implicaciones en Salud Pública y como mecanismo de generación de variantes de escape.

## Inmunología

Un aspecto llamativo de las comunicaciones en inmunología es que la mayoría de los trabajos presentados se referieron a la respuesta inmune frente al VIH. Se presentaron menos trabajos de lo habitual relativos a mecanismos de destrucción linfocitaria y reconstitución inmune. Probablemente esto refleja el peso del capítulo de vacunas en la Conferencia. Un tema ampliamente debatido fue el de las respuestas inmunológicas específicas y su posible papel

en la contención de la replicación viral. Aunque no existe una demostración definitiva de cuáles son los parámetros surrogados de protección, existe una evidencia razonable de que la actividad CD4 es un marcador de respuesta eficaz frente al VIH<sup>21</sup>. Sin embargo, otros datos cuestionan la presencia de perforinas o el número de células productoras de IFN gamma detectadas por ELISPOT como marcadores absolutos de eficacia antiviral<sup>6,21,22</sup>. El papel de otros mediadores no específicos como interferones<sup>23</sup>, quimiocinas<sup>10</sup> y otros factores solubles no caracterizados fue discutido en la reunión<sup>24</sup>.

## Nuevos fármacos, nuevas dianas

Los inhibidores de la fusión y en especial el T-20 fue una de las estrellas de la reunión al presentarse los resultados del primer ensayo en fase III con este compuesto<sup>25</sup>. Mensajes positivos de este estudio son la eficacia en disminuir la carga viral y el perfil de seguridad del compuesto. Sin embargo, la emergencia de resistencias es relativamente rápida, algo esperado al utilizarse como terapia de intensificación en pacientes en fracaso. La probable sinergia con otros compuestos se evaluará en ensayos en fase de diseño. Sin embargo, T-20 no fue el único compuesto de esta superfamilia de fármacos. Numerosos estudios "in vitro", en modelos animales o en estudios preclínicos fueron comunicados para inhibidores de los receptores CCR5, CXCR4 y CD4: SCH, Byciclames, Pro542<sup>26-28</sup>.

Datos sobre el perfil de seguridad y actividad del inhibidor de la integrasa L731-812 fueron presentados en la reunión<sup>29</sup>. Estos compuestos, a pesar de que se encuentran en un desarrollo más precoz representan probablemente la quinta gran familia de fármacos tras los NRTI, NNRTI, Inhibidores de la Proteasa y de la fusión que probablemente se introducirán a medio plazo en el tratamiento de la infección por el VIH.

## Vacunas

Se presentaron numerosas comunicaciones sobre vacunas en tres sesiones orales, un symposium, una sesión interdisciplinaria y sesiones de posters. Globalmente la situación sobre el desarrollo de una vacuna frente al SIDA puede sintetizarse en los siguientes puntos:

1. Datos relativos al escape viral tanto de la respuesta humoral<sup>30</sup> como celular<sup>31</sup> se han docu-

mentado de forma rotunda. Estas malas noticias no son novedosas pero sitúan la obtención de una vacuna frente al VIH en el contexto de un nuevo desafío debido no sólo a la variabilidad viral sino a la capacidad del VIH para instaurar una infección persistente en linfocitos.

2. La inmunización con DNA sólo o combinado con distintos vectores<sup>32,33</sup> se ha revelado eficaz en disminuir la agresividad de la infección pero no la protección frente al "challenge" viral. Datos de seguimiento más prolongado de los estudios ya publicados<sup>32</sup> muestran un control persistente de la viremia que se asocia a una actividad CTL específica. Esto representa una buena noticia ya que no se observan escapes a estas respuestas que se mantienen más de un año tras la infección.
3. La posibilidad de obtener una vacuna "universal" no dependiente de subtipos fue defendida por E. Emini<sup>33</sup> que mostró como "in vitro" los CTLs de pacientes inmunizados con el subtipo B de VIH mantienen en un 90% reacción cruzada frente a otros subtipos virales.
4. La necesidad de inducir anticuerpos protectores ha sido uno de los mensajes más importantes de la conferencia. La dificultad para conseguir anticuerpos neutralizantes y sobre todo para permitir su acción sobre una proteína que como la gp160 esconde los dominios de neutralización es uno de los grandes desafíos para obtener una vacuna frente al SIDA. Sin embargo, trabajos presentados D. Burton y R. Desrosiers<sup>34,35</sup> que definen la estructura de los anticuerpos neutralizantes, su mecanismo de acción y los epítomos de neutralización en el virus representan avances de gran importancia para comprender los mecanismos de neutralización y definir las características que deben tener los anticuerpos inducidos mediante preparaciones vacunales.
5. Se han comunicado pocos resultados relevantes y sólidos en el campo de las vacunas terapéuticas aunque se observa una tendencia creciente a utilizar los prototipos de vacunas preventivas en pacientes seropositivos con el fin de inducir respuestas inmunes específicas.
6. El debate sigue abierto respecto a la relevancia de los modelos experimentales utilizados. Especialmente importante es la discusión sobre la validez del modelo SHIV89.6 sobre el SIV o la realización de challenge en macacos con virus diferentes al utilizado en la inmunización de los mismos.
7. En lo relativo a aspectos científico-sociales, el debate sobre los requerimientos para empezar

ensayos con prototipos de vacunas en humanos se mantuvo durante toda la Conferencia. Frente a la posición de los grupos activistas y de afectados que exigen un rápido comienzo de estos ensayos, otros grupos defendieron una mayor prudencia antes del paso a ensayos en humanos<sup>36,37</sup>.

8. Se comunicaron numerosos ensayos de vacunas en estadios preclínicos o cuya fase clínica se iniciará en los próximos tres años<sup>38</sup>. Especialmente importante es el ensayo en fase III que se iniciará en Kenya en 2004 combinando DNA y MVA<sup>39</sup>.
9. Otro aspecto especialmente importante es la definición de los requisitos de protección que debe alcanzar una vacuna para tener impacto real sobre la infección por el VIH y la supervivencia de los pacientes infectados. En una ponencia de gran interés, R. Anderson<sup>40</sup> propuso una serie de modelos matemáticos que permiten según la situación de la epidemia y su distribución en distintos grupos de riesgo predecir el impacto de las preparaciones vacunales. Esta modelización del efecto de los distintos prototipos puede ser de gran utilidad como un factor más de decisión en el diseño de protocolos de inmunización.

En resumen, la vacuna frente al SIDA fue uno de los temas más debatidos de la conferencia. Quizás lo más destacable en este campo en la Conferencia de Barcelona es la presencia de prácticamente todos los grupos de investigación implicados en el desarrollo de vacunas frente al VIH y el amplio abanico de posibilidades de inmunización, al menos 25 preparaciones en fase I, que se está estudiando<sup>38</sup>. Este esfuerzo por cubrir todas las posibilidades y de hacer del desarrollo de vacunas una ciencia son quizás los aspectos más positivos de la investigación sobre una vacuna cuyo éxito es todavía incierto.

Para finalizar, destacar que aunque no se considere en muchos ámbitos la Conferencia Mundial sobre el SIDA como un congreso científico, la calidad y la influencia del programa científico en Barcelona representa un hito extraordinariamente positivo que refuerza la necesidad de una presencia de la investigación básica en esta reunión.

## Agradecimientos

Quiero agradecer la ayuda de Rafael Delgado, Joan Joseph, Olga Palao, María Angeles Muñoz, John Moore, Fernando Arenzana, Brigitte Autran y Mario

Stevenson en la discusión de los resúmenes diarios de la Conferencia de Barcelona y el apoyo sin fisuras del Dr. Jose Maria Gatell.

## Bibliografía

1. Cohen J. Tough challenges ahead on political and scientific fronts. *Science* 2002;297:312-3.
2. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med* 2002;53:557-93.
3. Fauci AS. *Immunopathogenic mechanisms of HIV diseases*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº190].
4. Siliciano R. *Prospects for eradication or Long-Term control of HIV infection*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº103].
5. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4 + T cells. *Nature* 2002;417:95-8.
6. Koup R. *Cellular Immune Responses to HIV Infection*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº200].
7. Margolis L, Grivel JC, Ito Y, et al. *Mechanisms of pathogenesis of CCR5- and CXCR4-using HIV-1 in human lymphoid tissue*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1001].
8. Moore R. *The HIV co-receptors as antiviral targets*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº105].
9. Vasudevan J, Matthews A, O'Connor C, et al. *HIV-1 mediated signaling via CCR5 allows infection of resting memory T cells*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº2048].
10. Arenzana F. *Chemokines: a natural barrier against HIV*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº146].
11. Bermejo M, Martin Serrano J., Alonso J, Pablos JL, Gamallo C, Arenzana F and Alcamí J. *SDF-1 production by dendritic cells and regulation of CXCR4 in T lymphocytes*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1137].
12. Llano A, Barretina J, Gutierrez A, Clotet B, Este J. *Interleukin-7 accelerates HIV X4 replication by inducing the production of B-chemokines, downregulation of CCR5 and upregulation of CXCR4*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1135].
13. Grivel JC, Ito Y, Fagà GC, et al. *Suppression of CCR5- but not CXCR4-tropic HIV-1 in lymphoid tissue by human herpesvirus 6*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº5779].
14. Shee A. *The identification of cellular host factors that contribute to the HIV-1 vif phenotype*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº128].
15. Stevenson M. *Functions of HIV Nef*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº127].
16. Smith SM, Pentlicky S, Neuveit C, Marx P and Jeang KT. *In vivo evidence for a contributory determinant for chronic viral replication and disease in the second exon of Tat*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1256].
17. Carter C. *New aspects of viral assembly*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº129].
18. Martin-Serrano J. *Role of Tsg 101 in HIV-1 and Ebola virus egress*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº130].
19. Walker B. *Harnessing the immune system to fight HIV infection*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº197].
20. Jost S, Bernard MC, Kaiser L, Yerly S, Hirschel B, Goh L, Perrin L. *HIV-1 super-infection: AE subtype supplanted by B subtype*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1381].
21. Rivière Y, Chouquet C, Autran B, Gomard E, Bouley JM, Calvez V, Katlama C and Costagliola D. *Correlation between breadth of memory HIV-specific cytotoxic T cells, viral load and disease progression in HIV infection*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº158].
22. Autran B. *Immune Responses in long Term Non Progressors. Lessons for Immune Reconstitution*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº199].
23. Levy JA. *The Importance of CD8+ cell noncytotoxic anti-HIV responses in preventing infection and progression to disease*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº202].
24. Levy JA. *Innate immunity in HIV infection: importance of the interferon producing cells*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1136].
25. Greenberg M. *Fusion Inhibitors*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº139].
26. Baroudy B. *Co-receptor inhibitors*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº138].
27. Bridger G. *Anti-HIV CXCR4 antagonists*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº138bis].

28. Olson WC, Ketas TJ, Frank I, et al. *The HIV-1 attachment inhibitor PRO 542 potently blocks viral entry into diverse types of primary target cells.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº140].
29. Hazuda D. *Integrase Inhibitors.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº137].
30. Richman DD, Wrin T, Little S, Petropoulos C. *Rapid evolution of the neutralizing antibody response following primary HIV infection.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1051].
31. O'Connor DD, Allen TM, Vogel TU, et al. *Acute Cytotoxic T-lymphocyte scape is a hallmark of SIV infection.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1179].
32. Robinson H. *Working towards an AIDS Vaccine.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº212].
33. Emini E. *An HIV-1 Vaccine using a replication-defective adenoviral vector.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº210].
34. Burton D. *Human neutralizing antibodies and a vaccine for HIV-1.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº201].
35. Desrosiers R. *Factors that determine neutralization resistance of SIV: Are there lessons to be learned on how to elicit antibodies with broadly neutralizing activity against primary isolates of HIV-1.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº209].
36. C Suraratdecha C, Ainswort M, Tangcharoensathien V. *The demand for an HIV/AIDS vaccine among high-risk groups: Does risk matter?* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1301].
37. Isbell MT, Widdus R, Williams L, Gold D. *Minimizing Regulatory Delays in the Approval and Licensure of New HIV/AIDS Vaccines.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº1302].
38. Corey L. *HIV preventive vaccines: science and politics.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº143].
39. McMichael A. *DNA/MVA prime boost for an A clade vaccine.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº208].
40. Anderson R. *Impact of a partially effective vaccine.* XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002. [Abstract nº133].