

Vacunas para una Salud Global
Almerias, 1-2 Octubre 2012

Desarrollo de nuevas vacunas: El caso del VIH/SIDA

José Esparza MD, PhD
Senior Adviser , Vaccines

BILL & MELINDA
GATES *foundation*

Una vacuna es esencial para controlar la epidemia del VIH/SIDA, sobre todo en países en vías de desarrollo

- 34 millones de personas viviendo con el VIH en el mundo.
- Casi 3 millones de nuevas infecciones por año (y 1.8 millones de muertes), la mayoría en el Africa Sub Sahariana.
- En los Estados Unidos: 1.2 millones de personas viviendo con el VIH; 50.000 personas se infectan cada año; la prevalencia en ciertas áreas de Washington DC, es del 3%.
- Debemos hacer más para dar acceso a las intervenciones terapéuticas y preventivas existentes
- Al mismo tiempo debemos continuar la investigación para desarrollar nuevas intervenciones, especialmente una vacuna

Porqué todavía no tenemos una vacuna contra el VIH/SIDA?

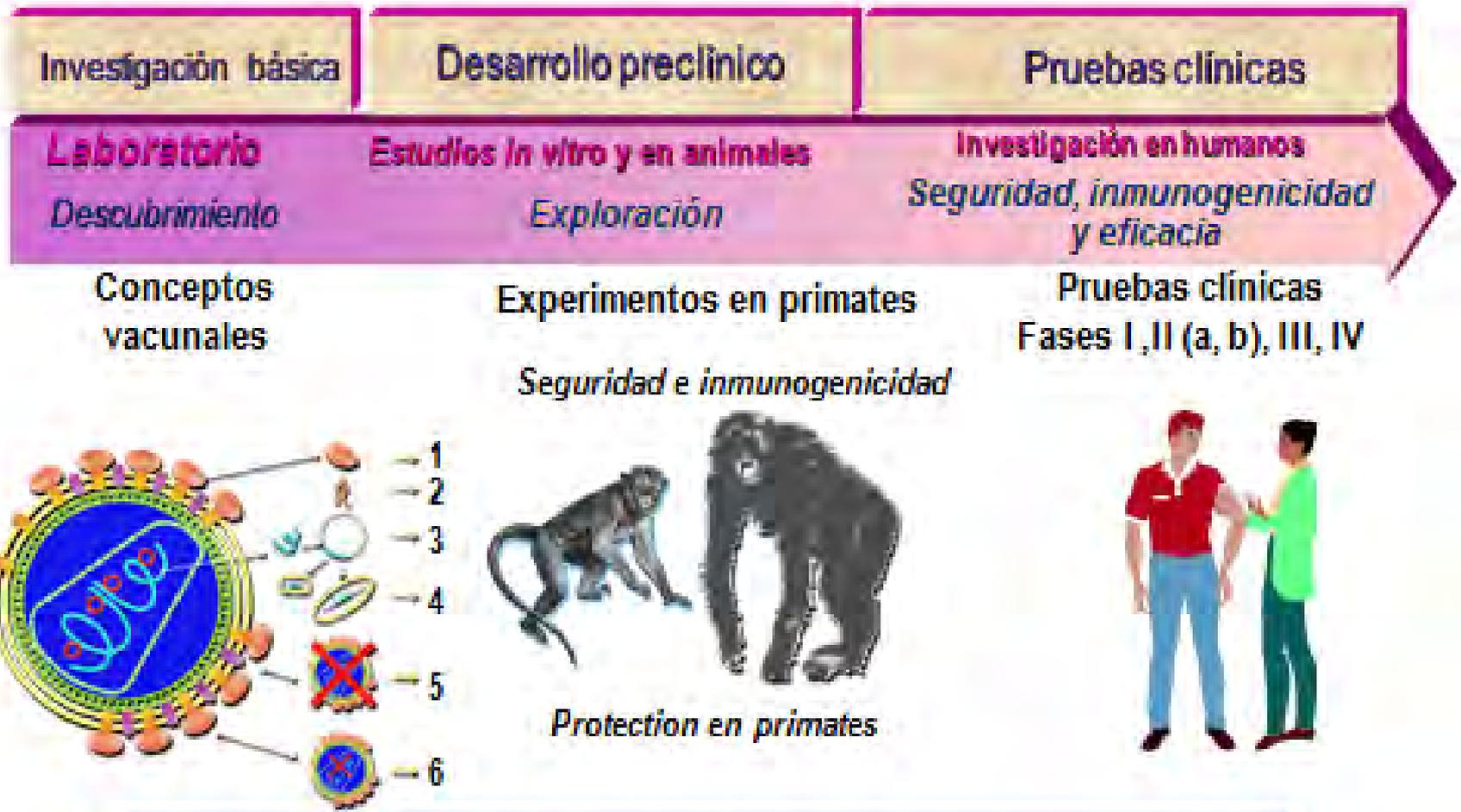
- Problemas científicos

- Los mas importantes!

- Problemas logísticos

- Poca coordinación del esfuerzo internacional (*Enterprise*)
- Inversión insuficiente (*cerca del 1% del esfuerzo global*)
- Interés marginal de la industria farmacéutica (*ARVs son su prioridad*)
- Complejidad en la conducta de pruebas de eficacia en fase III (*necesidad de proveer otras intervenciones preventivas*)
- Percepción de que el problema del VIH/SIDA se puede resolver con las intervenciones existentes (*circuncisión, microbicidas, profilaxis pre-exposición, tratamiento como prevención*).
- Apoyo político decreciente (*visión de corto plazo!*)

Como se desarrollan las nuevas vacunas?

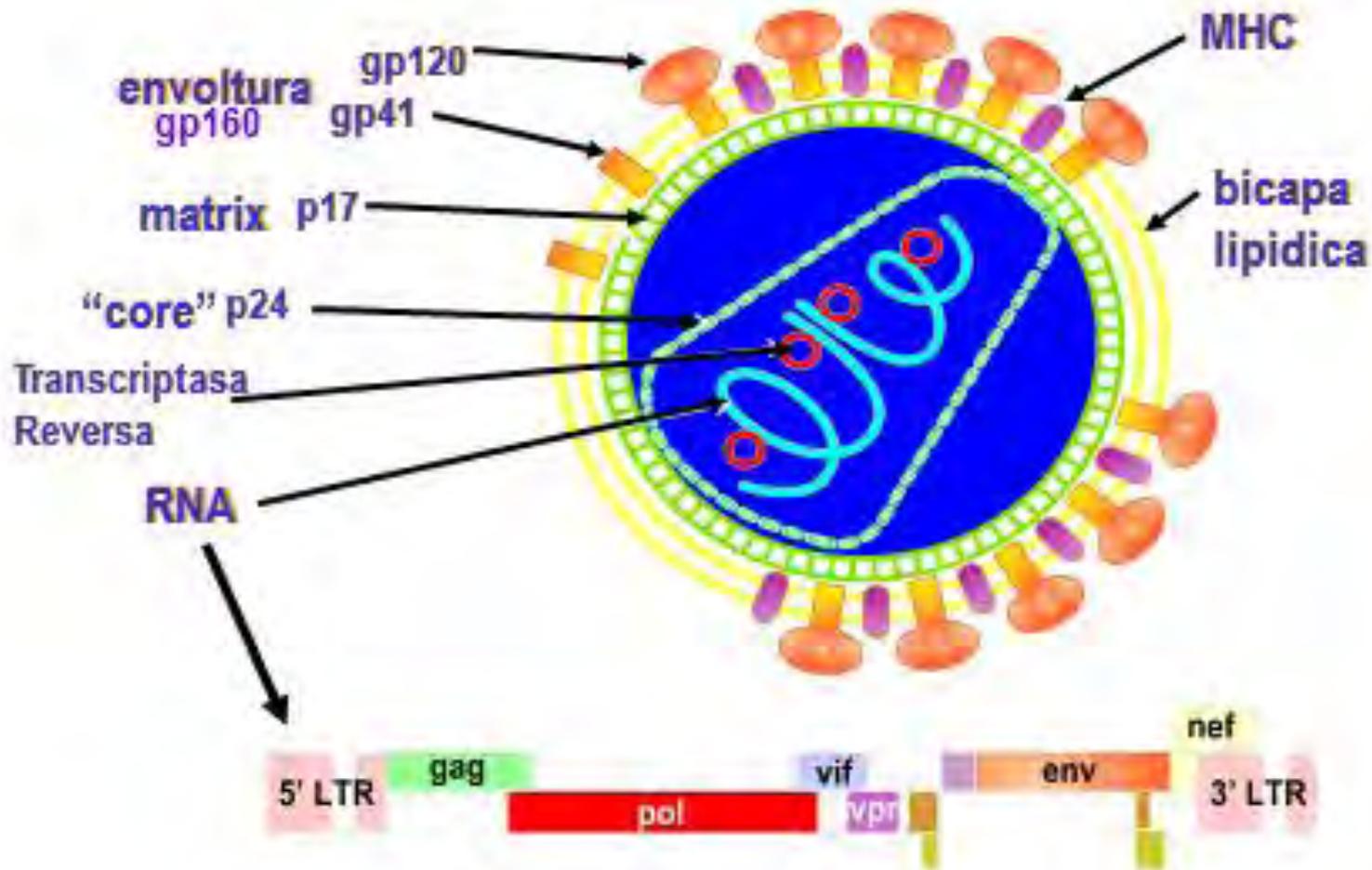


- 1: Proteína recombinante – 2: Péptidos sintéticos – 3: DNA desnudo
4. Vectores vivos recombinantes - 5: Virus inactivado – 6: Virus atenuado

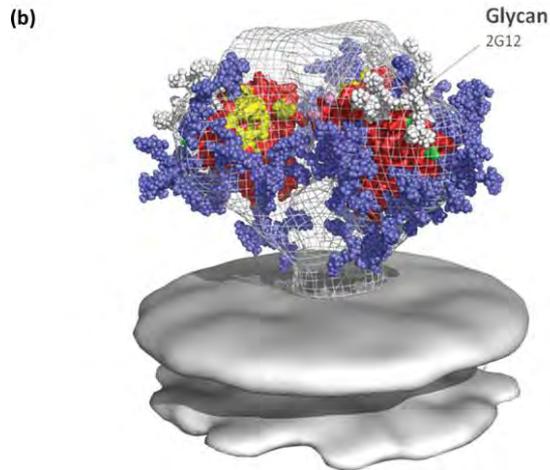
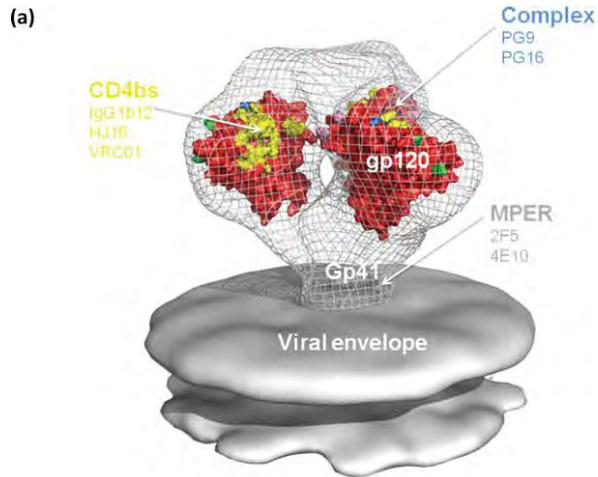
Algunos de los problemas científicos en el desarrollo de una vacuna contra el VIH/SIDA

- La respuesta inmune “natural” no es protectora
- No conocemos los correlatos de protección
- Que tipo de respuesta inmune debe inducir una vacuna: humoral, celular, mucosal, innata, o una combinación?
- Una vacuna preventiva debe actuar muy rápido para evitar la integración del VIH (inmunidad esterilizante)
- La variabilidad genética e inmunológica del VIH es un reto importante: Necesitamos vacunas para cada subtipo?
- Largo proceso de maduración en la afinidad de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro.
- Los modelos animales (primates) no son necesariamente predictivos de la eficacia en humanos.

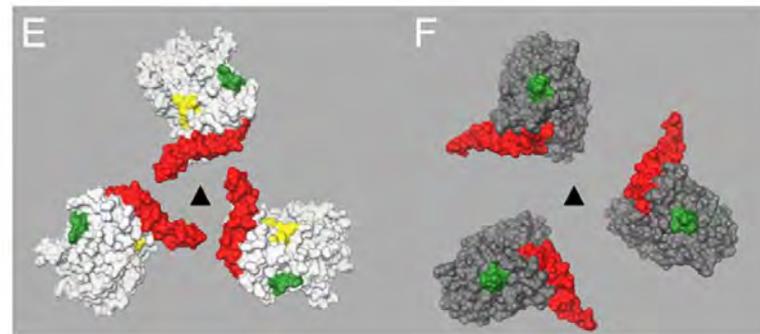
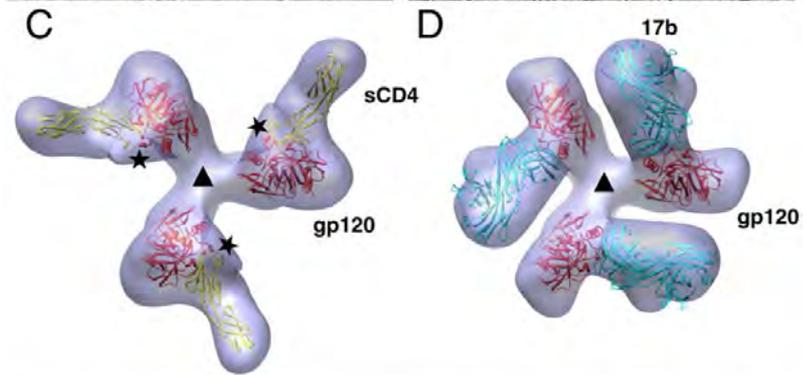
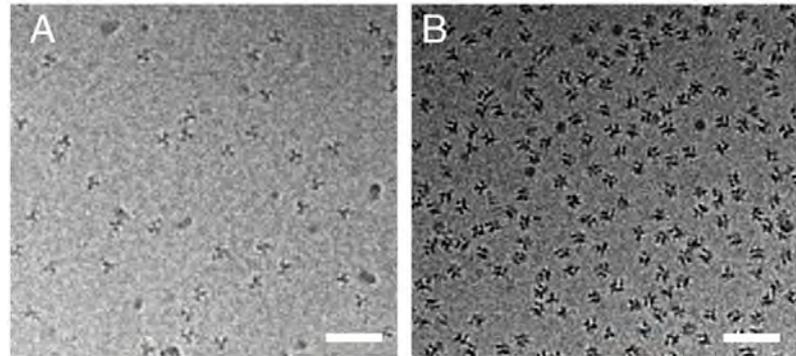
El VIH y su genoma



La glicoproteína de la envoltura del VIH es un trímero

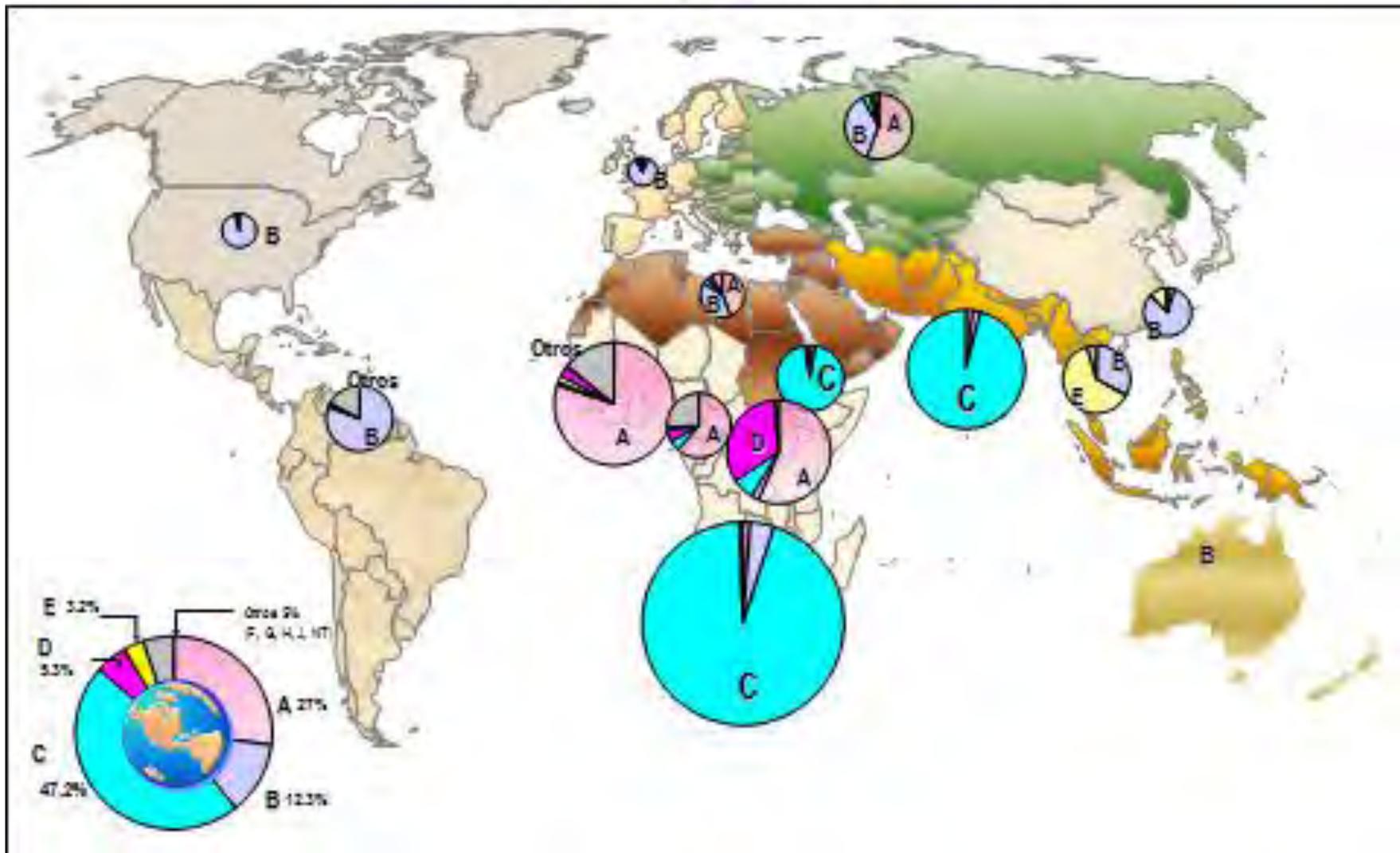


Sattentau and McMichael, 2010



Subramaniam 2011

Distribución geográfica aproximada de los distintos subtipos del VIH

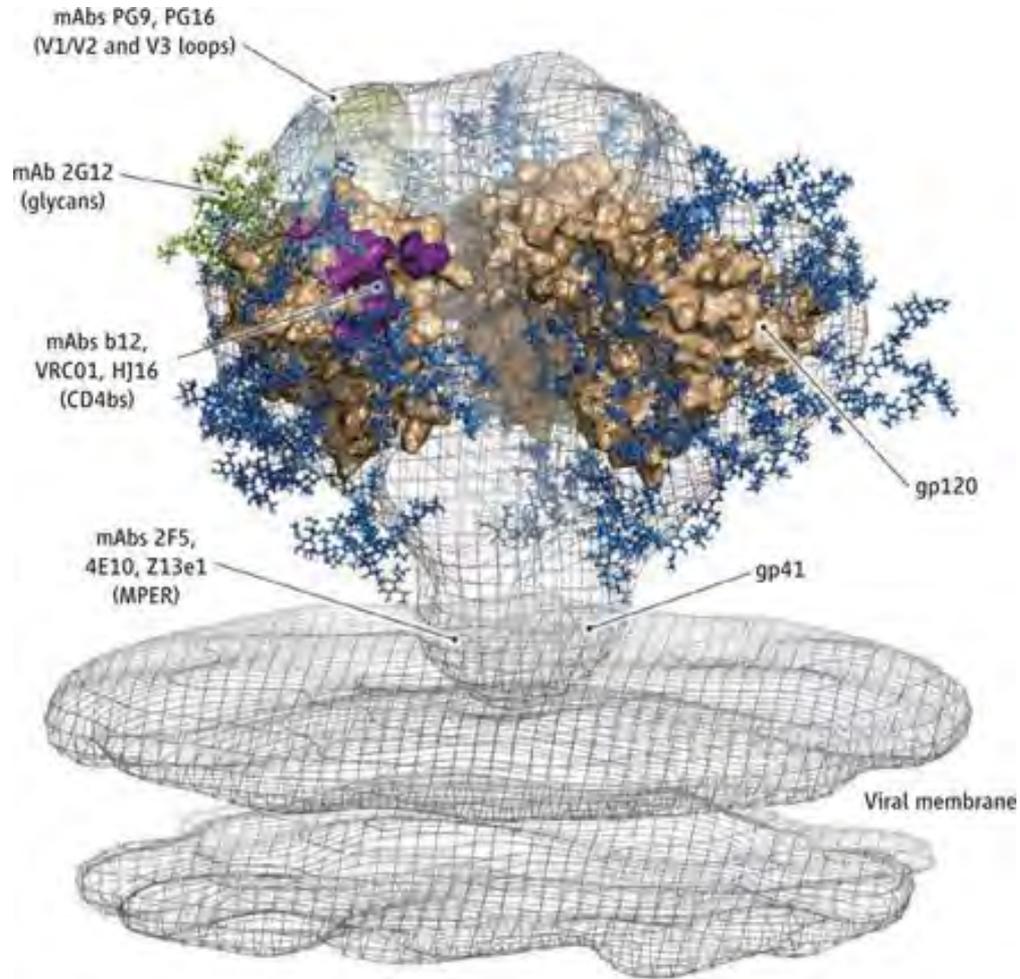


Conceptos vacunales en VIH



-  → Proteína recombinante (gp120)
-  → Péptidos sintéticos(V3)
-  → DNA desnudo
-  → Vector vivo recombinante (viral, bacteriano)
-  → Virus completo inactivado
-  → Virus "vivo" atenuado

Anticuerpos monoclonales se están utilizando para definir epitopes que inducen neutralización cruzada

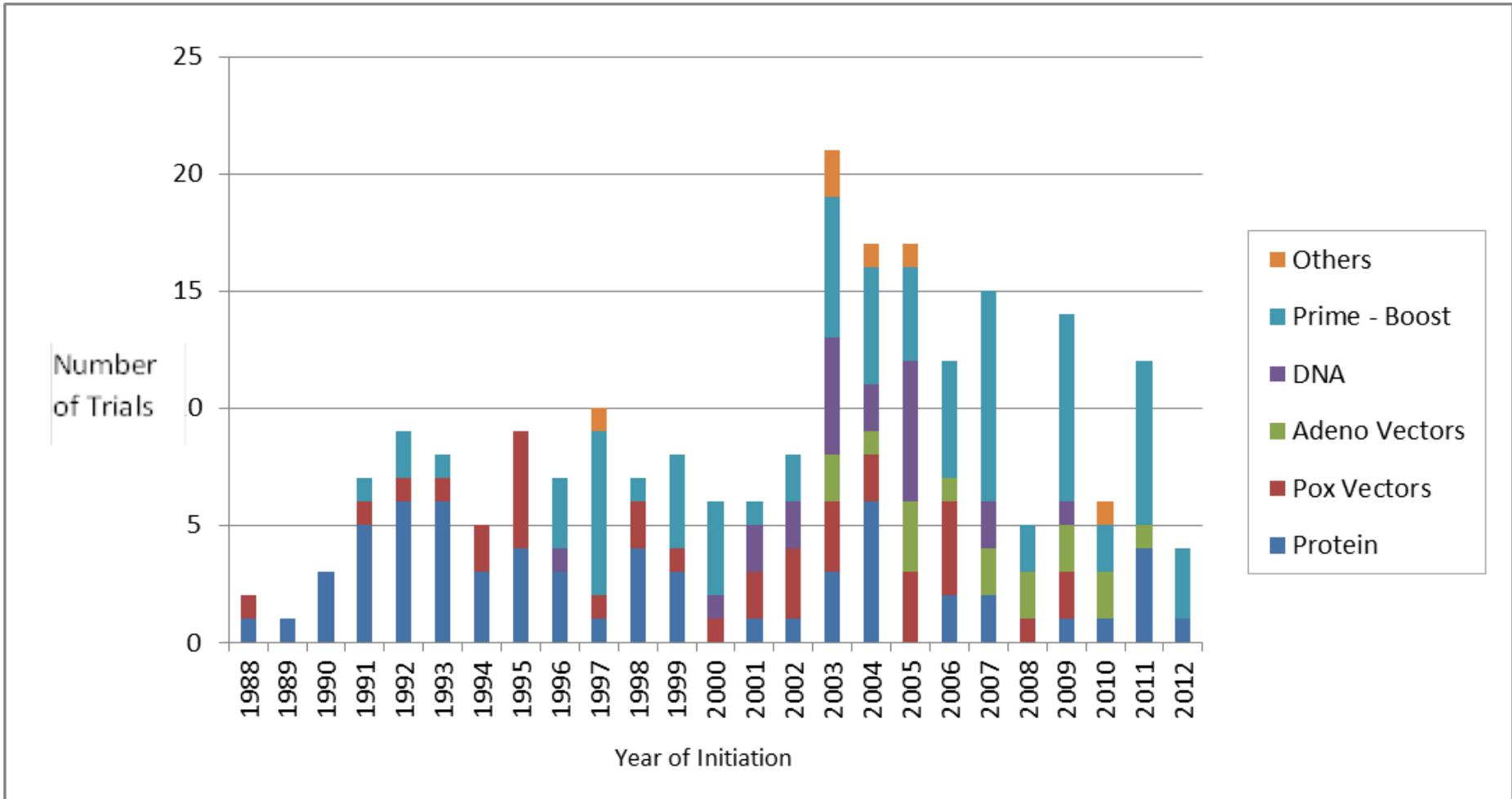


Burton and Weiss, 2010

Las tres olas paradigmáticas en el desarrollo y pruebas clínicas de vacunas contra el VIH

- **Primera ola (1987- mitad de los 1990s):**
 - Inducción de anticuerpos neutralizantes
 - Antígenos de envoltura (gp120, gp160, péptidos V3)
 - Prueba de eficacia (VaxGen) en Tailandia y USA: no eficacia (2003)
- **Segunda ola (mitad de los 1990s – 2007)**
 - Inducción de inmunidad celular citotóxica (CD+8 CTL)
 - Vectores vivos, vacunas a DNA (sin envoltura)
 - Prueba de eficacia (Merck/vector de Adenovirus 5): No eficacia
- **Tercera ola: Ahora!**
 - “Prime-boost” (RV144): 31.2% de eficacia
 - Vectores replicantes
 - Vacunas que inducen anticuerpos neutralizantes de amplio espectro
 - Diseño de vacunas guiado por estructuras moleculares
 - Exploración del papel de anticuerpos no-neutralizantes (ADCC)

Evolución del “pipeline” de las pruebas clínicas de vacunas contra el VIH desde 1988



Adaptado de la base de datos sobre pruebas clínicas de IAVI

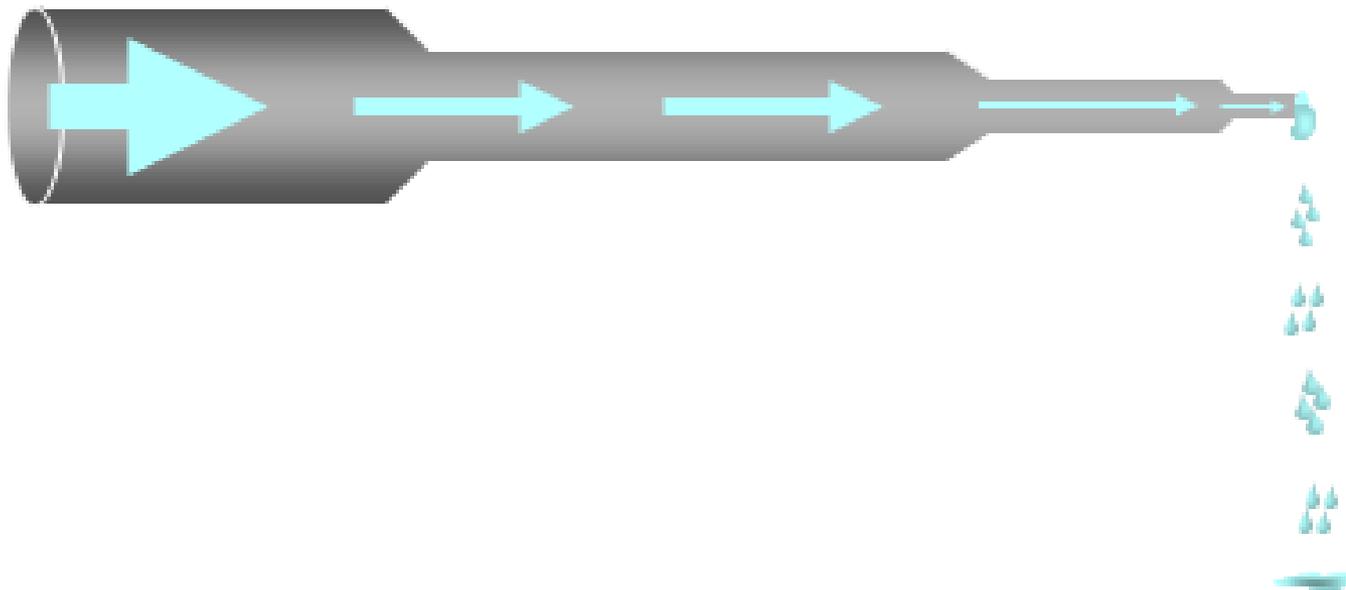
Pruebas clínicas de vacunas contra el VIH (2011)

En etapa
preclínica
avanzada
~40

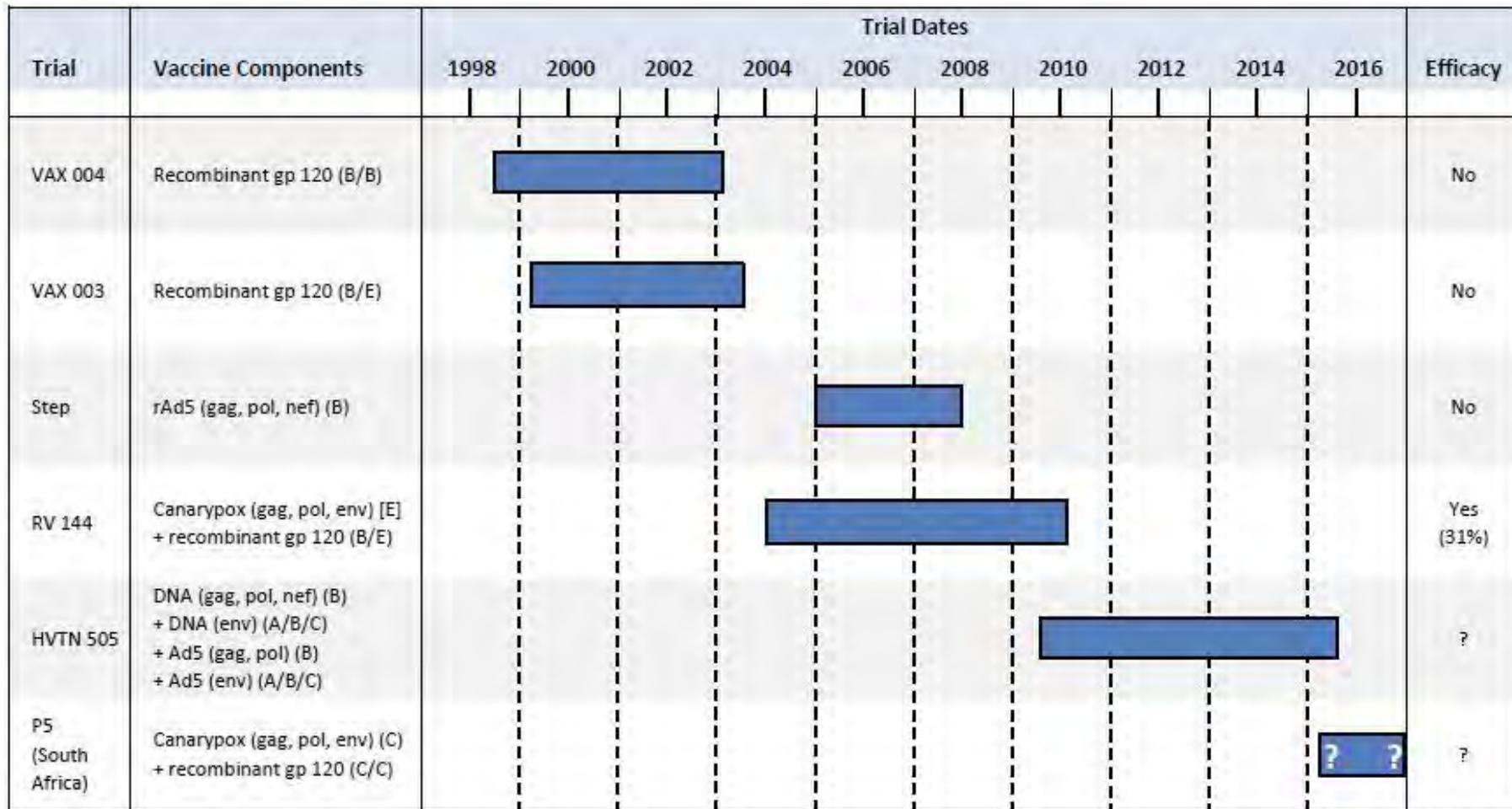
En fase I
~ 40

En fase IIa
~ 8

en fase IIb/III
~4



Pruebas de eficacia (fase III) de vacunas contra el VIH (2012)



Adaptado de Sanders et al, 2012

La prueba en Tailandia: RV144

“Sponsor”: Armada de los EEUU

Socios:

Ministerio de Salud y Armada Real de Tailandia

División de SIDA del NIH

sanofi pasteur

GSID (VAXGEN)

“Prime”: ALVAC vCP1521

“Boost”: VAXGEN gp120 bivalente

Regimen: meses 0 ,1,3,6

16,000 voluntarios

1:1 vacuna:placebo

Seguimiento por 3 años

Provincias de Rayong & Chonburi, Tailandia

Inducción de una combinación de inmunidad celular y humoral; subtipos B y E; Prueba de concepto

Eficacia protectora:= 31.2%

3.5 años después de la primera dosis

P = 0.04 95% CI: 1.1 – 52.1%

No efecto en la carga viral

	mITT	
<i>mes</i>	<i>Eventos</i>	<i>Eficacia</i>
6	16	54%
12	42	60%
18	67	44%
24	82	36%
30	95	36%

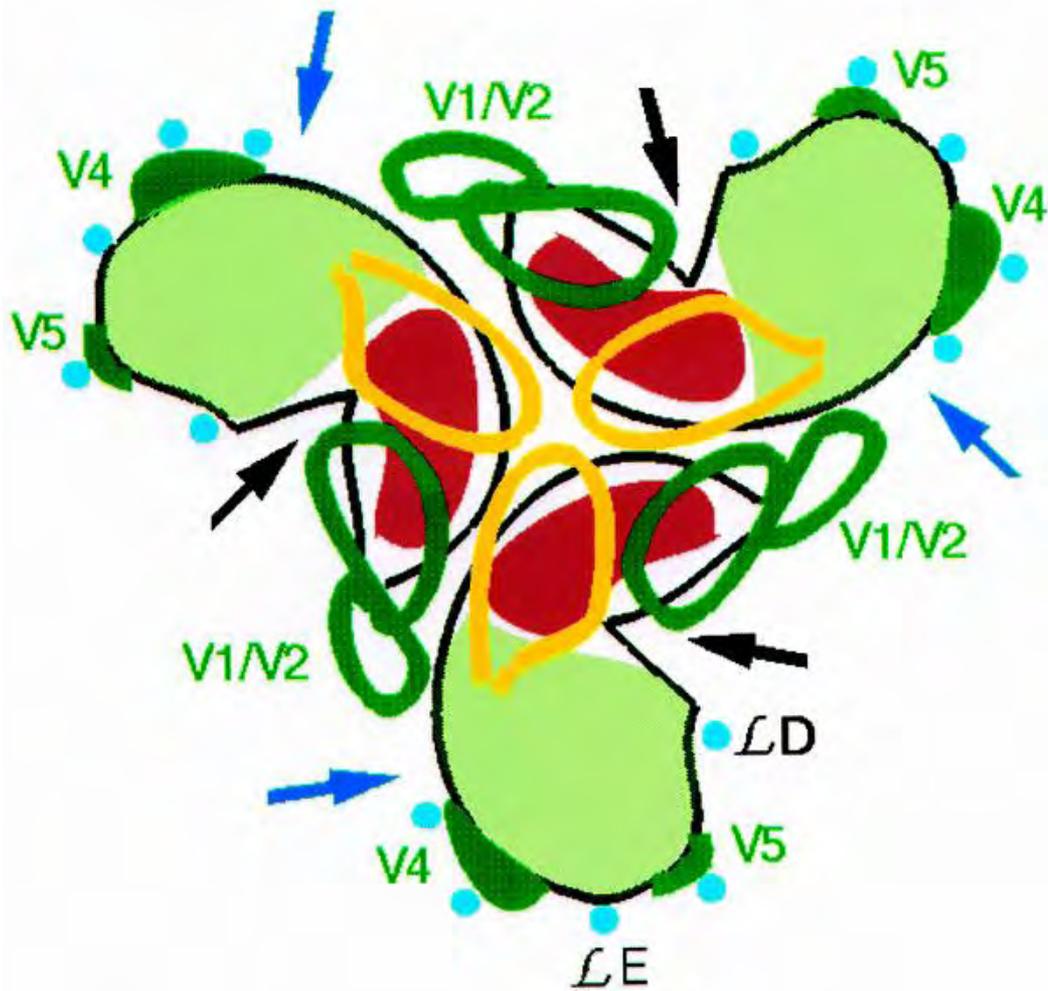
Mayor eficacia en el primer año

Correlatos de riesgo en RV144

Variable Primaria	Regresión logística multivariable		
	Est. OR (95% CI)	Valor P-	Valor Q-
Adhesión (binding) de IgA a un panel de envolturas	1.54 (1.05 - 2.25)	0.027	0.08
Adhesión (binding avidity) a la proteína de envoltura de la cepa A244	0.81 (0.5 - 1.3)	0.37	0.56
ADCC en células infectadas con la cep 92TH023	0.92 (0.62 - 1.37)	0.68	0.68
Anticuerpos neutralizantes contra 6 cepas del VIH	1.37 (0.82 - 2.27)	0.23	0.45
Adhesión (binding) de anticuerpos a gp70 V1-V2	0.57 (0.36 - 0.90)	0.015	0.080
Células CD4+ ayudantes (helpers)	1.09 (0.79 - 1.49)	0.61	0.68

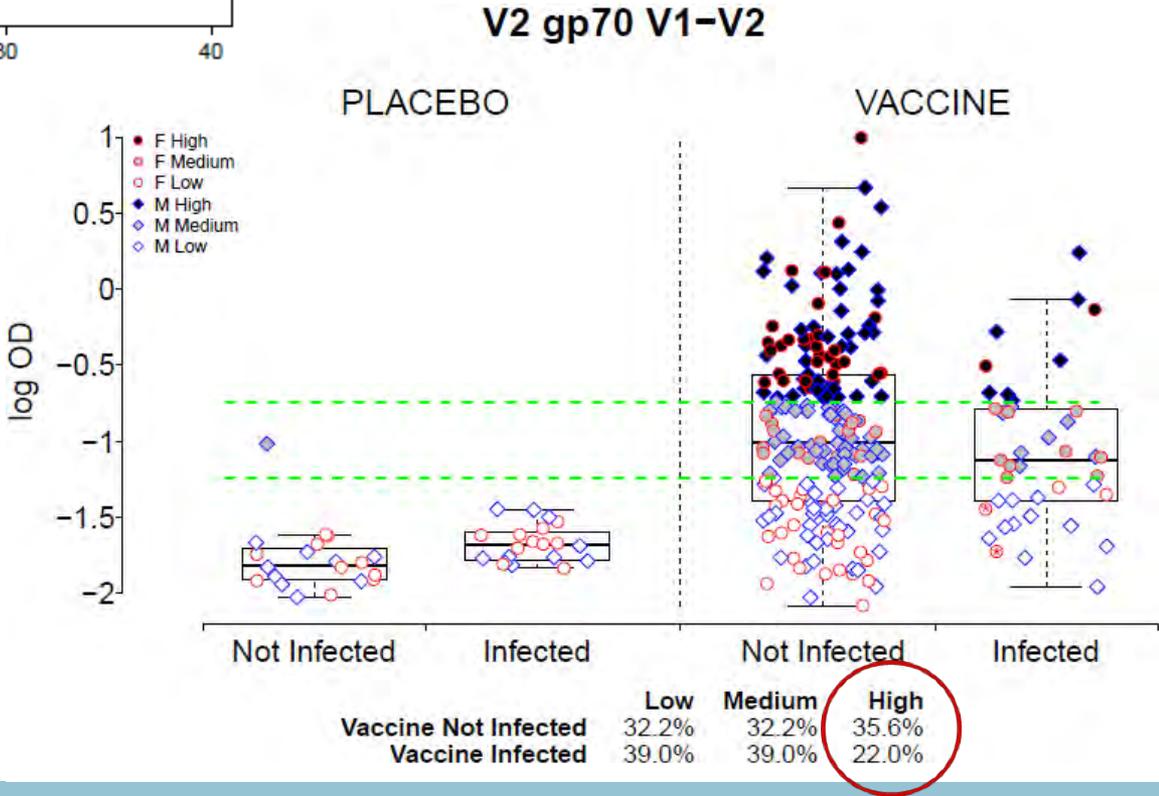
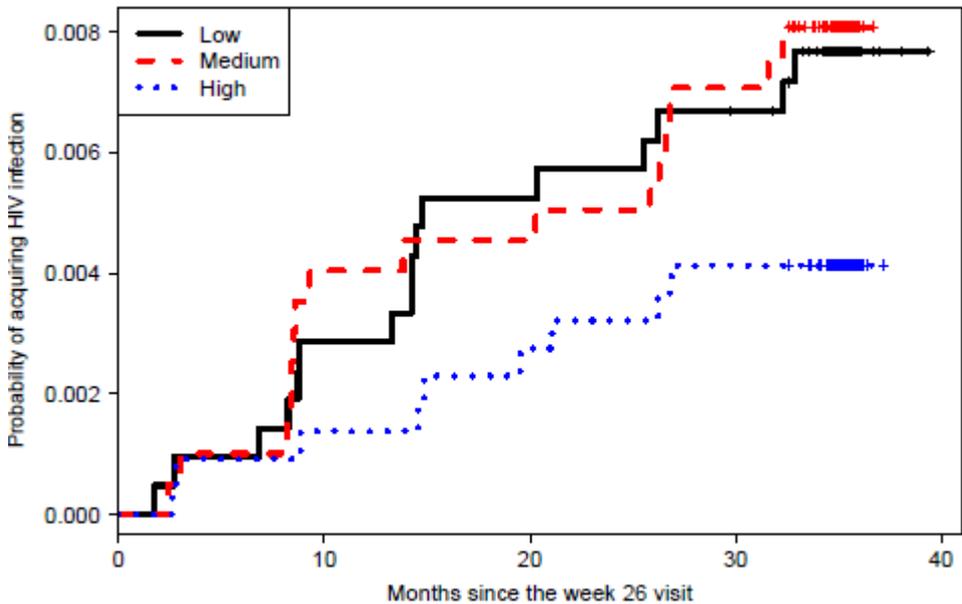
Haynes et al, 2012

Las asas V1/V2 en el trímero

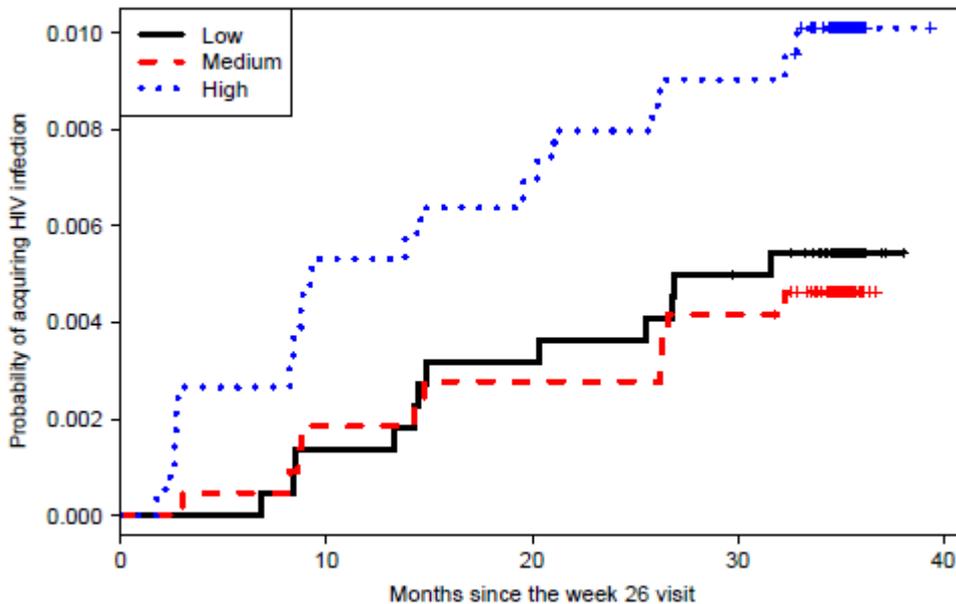


Wyatt et al, 1998

Adhesión (binding) a gp70 V1-V2



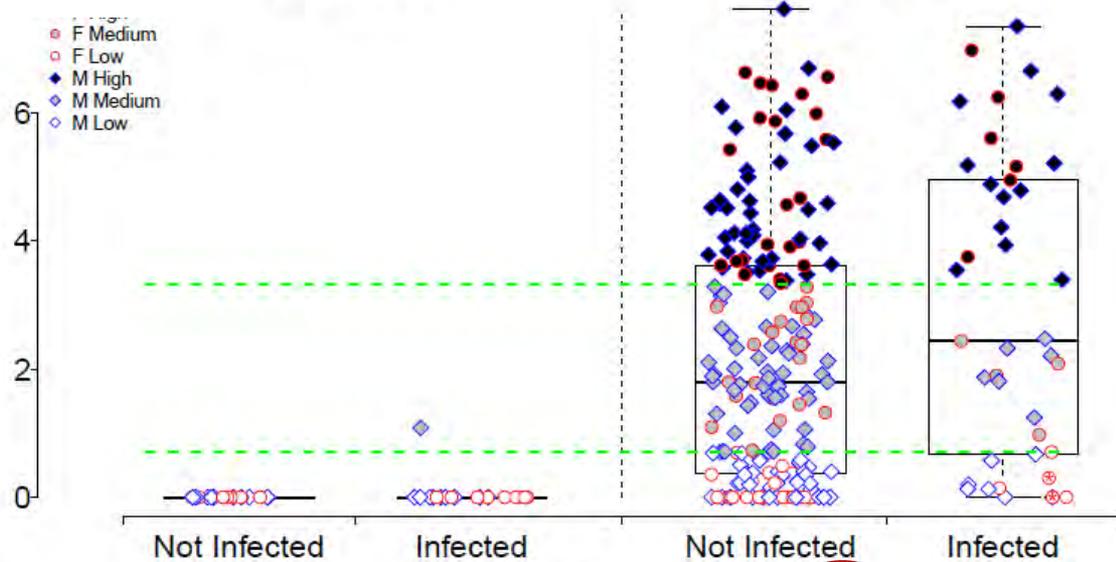
Adhesión (binding) de IgA a la proteína gp120 (gD-) de A244



IgA binding M-B gD-

- F Medium
- F Low
- ◆ M High
- ◆ M Medium
- ◇ M Low

log(MFI)

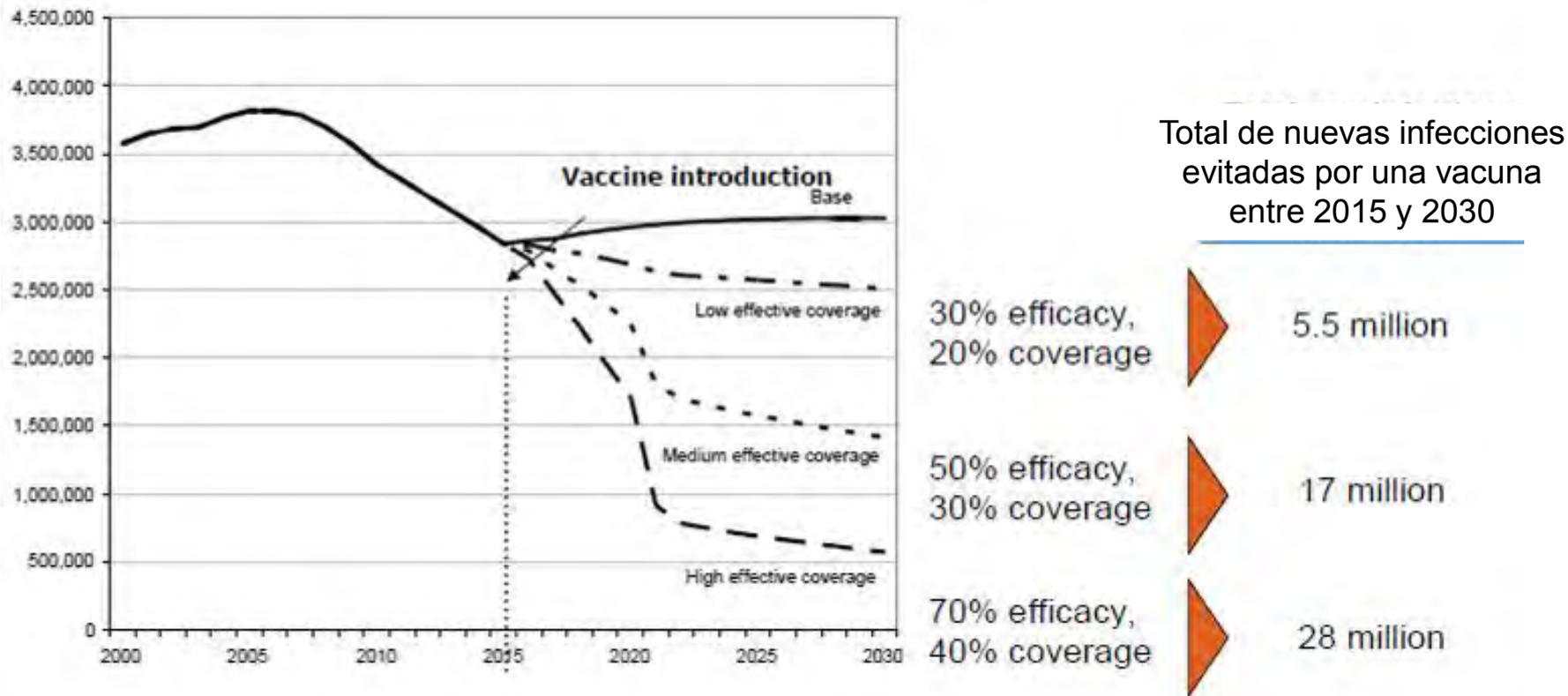


*No correlation between IgA gD- antibody levels and infection

	Low	Medium	High
Vaccine Not Infected	33.7%	36.1%	30.2%
Vaccine Infected	29.3%	24.4%	46.3%

Impacto potencial de una vacuna contra el VIH

Nuevas infecciones en países en desarrollo, por año y escenario vacunal (eficacia y cobertura)



Incluso una vacuna con baja eficacia an cobertura limitada puede tener un impacto importante en el control de la epidemia

EL FUTURO

- Confirmar y extender a otras poblaciones los resultados obtenidos en RV144 (proyecto *P5 en Sur Africa y Tailandia*)
- Continuar la búsqueda de los correlatos inmunológicos de protección
- Probar la eficacia protectora en humanos de otras vacunas prometedoras
- Continuar la investigación de otros conceptos vacunales innovativos

Nunca darnos por vencidos!



Muchas gracias

BILL & MELINDA
GATES *foundation*