

---

# Vacunas contra el VIH

---

M. Plana

Laboratori de Retrovirologia i Immunopatogènia Viral – IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona

---

**Resumen:** *Actualmente se cree conveniente explorar diversas estrategias de inmunoterapia o vacunación terapéutica con el ánimo de limitar el tiempo, los efectos adversos y el coste del tratamiento farmacológico, y prevenir la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) mediante la inducción o la mejora de la respuesta inmunitaria antiviral capaz de controlar la replicación del virus. Uno de los abordajes es el uso de vacunas terapéuticas basadas en células dendríticas autólogas derivadas de monocitos como adyuvantes, la cuales pueden ser pulsadas fundamentalmente con virus inactivados o péptidos del VIH-1. Los resultados obtenidos en los diversos estudios realizados hasta el momento son modestos, aunque prometedores. Sin embargo, se requiere aún un mayor conocimiento de los mecanismos inmunitarios de control de la replicación viral, así como el desarrollo de inmunógenos más potentes o de nuevas estrategias para potenciar la activación in vivo de las células dendríticas, para optimizar y mejorar la eficacia de dichas vacunas terapéuticas frente al VIH-1.*

**Palabras clave:** VIH – Vacunas terapéuticas – Células dendríticas – Inmunoterapia.

---

## **Bases patogénicas de la inmunoterapia en la infección por el VIH-1**

---

### *Limitaciones del tratamiento antirretroviral*

El uso de una combinación de fármacos antirretrovirales como tratamiento estándar ha reducido la morbilidad y la mortalidad de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en los países desarrollados.<sup>1</sup> Sin embargo, y a pesar de producir un incremento de la cifra de linfocitos T CD4+ por encima de 200 células por mm<sup>3</sup> en el 95% de los individuos, presenta ciertas limitaciones importantes. En primer lugar, los pacientes de los países en vías de desarrollo aún tienen un acceso limitado a la medicación. En segundo lugar, el tratamiento

no está exento de efectos tóxicos importantes, lo que condiciona una adherencia subóptima y conlleva en ocasiones la aparición de resistencias o la discontinuación del tratamiento.<sup>2</sup> Finalmente, el tratamiento suprime por completo la replicación del virus, pero no lo erradica de los reservorios y tampoco restaura totalmente las funciones de los linfocitos T CD4+.<sup>3</sup> Del mismo modo, y como consecuencia de la menor disponibilidad de antígeno circulante, disminuyen las células T CD4 y CD8 específicas frente al VIH-1.<sup>4</sup> Por ello se están explorando diversas estrategias terapéuticas alternativas, bien como complemento al tratamiento antirretroviral existente, a fin de erradicar al virus, o bien como sustitución de dicho tratamiento, en el sentido de permitir un control de la replicación del virus

durante periodos largos de tiempo sin necesidad de apoyo farmacológico.<sup>5</sup> En realidad, las estrategias de inmunoterapia pretenden reeducar al sistema inmunitario para que pueda mantener una potente y eficaz respuesta frente al VIH-1, tanto sistémica como en las mucosas.<sup>6</sup>

*Correlatos de protección: factores para la evaluación de la inmunoterapia en la infección por el VIH-1*

Para poder desarrollar una inmunoterapia eficaz se precisa saber primero cuáles son los factores que confieren protección frente al VIH-1 e impiden la progresión de la enfermedad. Sin embargo, aún se desconocen los verdaderos correlatos de protección, aunque gracias a los resultados obtenidos en estudios en individuos patogénicamente relevantes, tales como los “controladores de élite” (individuos infectados por el VIH-1 que presentan una carga viral plasmática indetectable en ausencia de tratamiento), aquellos cuya enfermedad no progresa a largo plazo (individuos infectados por el VIH-1 que presentan una buena evolución clínica hasta después de más de 10 años de infección), o en modelos animales, se han podido conocer ciertos factores que merecen ser considerados, ya que habitualmente se asocian a un control inmunitario del virus:

- 1) Una respuesta de células T CD8+ específica frente al VIH-1 que sea polifuncional, es decir, capaz de producir espontáneamente múltiples citocinas, tales como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) e interleucina (IL) 2, y a la vez con una fuerte capacidad proliferativa frente al antígeno.<sup>7,8</sup>
- 2) Unas células T CD8+ específicas frente al VIH-1 con capacidad citolítica conservada.<sup>9</sup>
- 3) Una buena y potente respuesta de células T CD4+ específicas frente al VIH-1, con capacidad polifuncional.<sup>10</sup>
- 4) Una buena actividad de la inmunidad innata, fundamentalmente mediada por la capacidad citolítica de las células *natural*

*killer* (NK), las cuales la ejercen por una menor señalización a través de ciertos receptores inhibidores, tales como KIR-DL1.<sup>11</sup>

- 5) Una moderada activación del sistema inmunitario que impedirá que los linfocitos T lleguen a un estado de agotamiento y senescencia funcional, mediante un desequilibrio en la expresión de ciertos receptores inhibidores, como el receptor PD-1 (*programmed death*).<sup>12</sup>

- 6) La presencia en suero de anticuerpos capaces de neutralizar al virus, hecho que parece favorecer más la no infección que la progresión y el control de la enfermedad.<sup>13</sup>

A pesar de que ninguno de estos factores predice la progresión de la infección por el VIH-1, parece que algunas de las características antes citadas de los linfocitos T CD4+ y CD8+ podrían tener un importante papel en el control de la replicación viral. La pregunta que todavía no tiene respuesta es cuál de esos parámetros debe inducirse con una estrategia de inmunoterapia, por ser el verdadero implicado en el control inmunitario de la infección.

**Estrategias de inmunoterapia en la infección por el VIH-1**

Hasta el momento, son varias las estrategias de inmunoterapia que se han intentado aplicar en la infección por el VIH-1 para resolver la disfunción de las células del sistema inmunitario y conseguir un control de la replicación viral. Entre ellas se han probado terapias de transferencia pasiva, ya sea mediante infusión de células T o bien sueroterapia; administración de diversas citocinas; alternancia de tratamiento antirretroviral con periodos de descanso o “interrupciones estructuradas del tratamiento”, a modo de “autovacunación”; combinación de fármacos antirretrovirales con varios agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, hidroxurea o ácido micofenólico; y finalmente inmunizaciones o vacunas terapéuticas.<sup>6,14</sup>

### *Vacunas terapéuticas frente al VIH-1*

A diferencia de las vacunas preventivas, cuyo fin es inducir una inmunidad esterilizante, el principal objetivo de una vacuna terapéutica es conseguir la prevención de las complicaciones graves de la infección crónica por el VIH-1, mejorando la cantidad y la calidad de la respuesta inmunitaria del huésped, ya sea aumentando la respuesta ya existente o bien induciéndola *de novo*. Como consecuencia de la dificultad de generar suficiente cantidad de anticuerpos de amplio espectro capaces de neutralizar al VIH-1, la diana de las actuales vacunas terapéuticas se ha centrado en generar una respuesta inmunitaria celular. El marco teórico es que una vacuna terapéutica eficaz deberá mejorar la habilidad del huésped para limitar la replicación viral, modular la tasa de progresión de la enfermedad, y reducir o eliminar la dependencia del tratamiento antirretroviral.

A lo largo de los años se han descrito y ensayado varios enfoques para conseguir el control de la infección por el VIH-1 mediante una potenciación de la respuesta inmunitaria del huésped. Se ha probado la inyección de un virus VIH-1 estándar completo e inactivado, desprovisto de la proteína gp120 de la envuelta (Remune), aproximación que obtuvo unos resultados muy limitados, aunque fue eficaz para aumentar la cifra de células T CD4+. También se han utilizado varios tipos de vectores virales (canaripox, avipox, virus vaccinia modificado), solos o en combinación, tanto en modelos animales como en ensayos en pacientes infectados por el VIH-1, así como vacunas de DNA. Aunque los resultados de estos ensayos son diversos, ninguna de estas estrategias ha conseguido hasta ahora una eficacia total en términos de supresión prolongada de la replicación viral al suspender el tratamiento farmacológico habitual. En cuanto a la potenciación de la respuesta inmunitaria celular, se ha descrito el control parcial de la carga viral plasmática con incrementos transitorios de la respuesta antiviral de linfocitos T tanto CD4+ como CD8+.<sup>6,15</sup> Por último, y bajo el principio de intentar generar *ex vivo* una población de

células presentadoras de antígeno específico del VIH-1, que tras ser inyectadas deberían inducir *in vivo* una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ de alta calidad y larga duración, se han ensayado también las vacunas terapéuticas basadas en células dendríticas.<sup>16</sup>

#### CÉLULAS DENDRÍTICAS COMO CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO EN LA INMUNOTERAPIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

Las células dendríticas de origen mieloide son las células con mayor capacidad y potencia para actuar como células presentadoras de antígeno. Están geográficamente situadas como centinelas, detectan señales de peligro y actúan como unión entre las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas. Dada su excepcional habilidad de estimular la inmunidad de las células T en respuesta a patógenos, estas células se han venido explotando, tanto *ex vivo* como *in vivo*, para la inmunoterapia de la infección por el VIH-1 desde hace ya algunos años.<sup>17</sup> Su uso en humanos, además, ha venido favorecido por el hecho de que se pueden generar células dendríticas a partir de monocitos de sangre periférica tras cultivo con IL-4 y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.

El uso de células dendríticas para la inmunoterapia de la infección por el VIH-1 explota las vías naturales del reconocimiento y del procesamiento del antígeno en el control inmunitario por parte del huésped. El fundamento para la inmunoterapia con células dendríticas es controlar la infección por el VIH-1 más eficazmente y disminuir el dintel viral después de retirar el tratamiento.

La activación *in vivo* de las células dendríticas ocurre en tres fases: captura de antígeno, maduración y acción efectora. Las células dendríticas inmaduras captan los antígenos en la periferia por endocitosis. El proceso de maduración se induce en respuesta a señales de peligro, tales como estímulos inflamatorios, y se origina a partir de los patrones moleculares asociados a patógenos, a partir de células apoptóticas o a partir de formas solubles o unidas a la membrana de la familia del factor de necrosis tumoral. La maduración se

caracteriza por la regulación al alza de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I y de clase II, moléculas coestimuladoras (CD80/CD86) y pérdida de la capacidad de captación de antígeno. Además, las células dendríticas también regulan al alza la expresión del receptor de quimiocinas CCR7 y se vuelven sensibles a quimiocinas, lo que facilita su migración a los ganglios linfáticos. Es allí donde las células dendríticas maduras presentan su antígeno a las células T vírgenes o *naive* en el contexto de las moléculas del MHC I y II. Se producirá entonces un entrecruzamiento de la molécula de superficie CD40 en las células dendríticas y CD40L, molécula expresada en las células CD4 activadas que actúa como ligando. Además, las células dendríticas secretarán citocinas que promoverán la diferenciación de los linfocitos T hacia los linajes *helper 1*, *helper 2* o regulador. Las células dendríticas también presentarán el antígeno a los linfocitos T CD8+, los cuales se diferenciarán a células citotóxicas efectoras (CTL).<sup>18</sup>

#### ANTÍGENOS UTILIZADOS PARA PULSAR A LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS

La naturaleza del antígeno, la cantidad de antígeno para cargar a las células dendríticas, la eficiencia del pulsado, y la persistencia y la presentación del antígeno, son criterios importantes que deben considerarse en el desarrollo de una vacuna terapéutica eficaz basada en células dendríticas (Tabla I). El antígeno puede proporcionarse a las células dendríticas de diversas formas. En primer lugar, puede ser aportado exógenamente como péptidos, proteínas enteras o células apoptóticas. También puede hacerse como material genético, transfectando las células dendríticas con vectores virales portadores de antígenos del VIH-1 DNA o bien RNAm. El uso de péptidos antigénicos es una eficiente estrategia de pulsado de las células dendríticas, aunque está restringida a un número limitado de epítopes inmunógenos del VIH-1 restringidos por el HLA de clase I. Alternativamente, las células dendríticas pueden

ser pulsadas con proteínas del VIH-1 enteras recombinantes, o bien con partículas del VIH-1 entero inactivadas. Otras aproximaciones contemplan el uso de una preparación de células T infectadas por el VIH-1 apoptóticas o necróticas, o incluso vivas. En ambos casos se ha logrado inducir respuestas específicas frente al VIH-1 de linfocitos T CD4+ y CD8+. Cabe mencionar que estos métodos son difíciles de estandarizar debido a las variables que existen: fuente del virus, tipo y estado de activación de las células infectadas, modo de apoptosis o necrosis, método de inactivación del virus y concentración de antígeno en la preparación a usar.<sup>16</sup>

El uso de antígenos codificados por ácidos nucleicos, sea DNAc o RNAm, es más fácil de estandarizar. La transfección con RNAm que codifica antígenos del VIH-1 parece ser uno de los métodos más eficaces para cargar a las células dendríticas y obtener la consiguiente estimulación de los linfocitos T específicos frente al VIH-1.<sup>19,20</sup> En este sentido, se ha utilizado RNAm que codifica antígenos del VIH-1 consenso o específicos de subtipo, como por ejemplo Gag, pero los resultados obtenidos son algo controvertidos.<sup>21</sup> Por otro lado, se han desarrollado también métodos para aislar RNAm codificantes de secuencias del virus autólogo obtenidos a partir del DNA proviral, o bien de secuencias virales derivadas de las células infectadas en periferia o de plasma, que representan a la vez virus del archivo latente y virus activo en replicación. Esta última estrategia parece ofrecer una mejor perspectiva para el desarrollo de una inmunoterapia específica de cada paciente dirigida hacia todas las quasiespecies del VIH-1 autólogo, eliminando el riesgo biológico del virus entero intacto en el producto final de la vacuna.

#### ESTRATEGIAS DE VACUNAS EN CÉLULAS DENDRÍTICAS PROBADAS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Se han realizado ensayos clínicos de vacunación terapéutica con células dendríticas en pacientes infectados por el VIH-1, tanto *naive* como tratados con antirretrovirales. Puesto

Tabla I. Factores esenciales a considerar en el diseño y el uso de las vacunas terapéuticas frente al VIH-1 basadas en células dendríticas.

|   |  |
|---|--|
| Tipo de célula dendrítica                     | Mieloides, plasmacitoides, células de Langerhans, intersticiales   |
| Maduración de las células dendríticas         | Agonistas de los receptores <i>Toll-like</i> CD40L   |
| Presentación antigénica y migración           | Citocinas: IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , prostaglandina E2<br>Lectinas tipo C (DEC-205, DC-SIGN)   |
| Vía de administración                         | Intravenosa, subcutánea, intradérmica, intranodal  |
| Supresión de la respuesta de los linfocitos T | Treg (TGF, IL-10), PD-1, CTLA-4  |
| Infección por el VIH-1                        | Tratamiento antirretroviral<br>Variantes de escape viral   |
| Antígeno del VIH                              | Secuencias consenso frente a autólogas<br>Virus entero inactivado<br>Células infectadas apoptóticas<br>Exosomas<br>Proteínas recombinantes<br>Péptidos<br>RNA<br>DNA<br>Vectores microbianos<br>VLP ( <i>virus-like particle</i> )                               |
| Criterios de valoración inmunológicos         | Incremento en el número de linfocitos T polifuncionales<br>Incremento en la magnitud y la amplitud de la respuesta CTL a Gag, otras proteínas del VIH-1<br>Normalización de las cifras de linfocitos T<br>Normalización de la activación del sistema inmunitario |
| Criterios de valoración virológicos           | Disminución del dintel virológico  |

que los individuos en tratamiento presentan mayor número de linfocitos T CD4+ y una carga viral indetectable, los resultados obtenidos tras la vacunación suelen mostrar una recuperación parcial de la inmunidad celular antiviral. De hecho, parece plausible focalizar los ensayos de vacunas de células dendríticas en estos pacientes tratados, ya que tienen un sistema inmunitario mejorado en cantidad y calidad, y no hay demasiado riesgo de que la activación del sistema inmunitario que pudiera producir la vacunación incremente de manera importante la replicación viral. A pesar

de ello, algunos autores consideran que es mejor emplear las vacunas en pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral, con el fin de maximizar la presencia del antígeno endógeno, minimizar los posibles efectos inmunosupresores del tratamiento antirretroviral y limitar las variables de confusión de las estrategias terapéuticas utilizadas.

Dejando aparte los estudios realizados en modelos animales, el primer ensayo realizado in vivo en humanos fue un estudio piloto en pacientes *naive* que demostró que la administración de células dendríticas pulsa-

das con péptidos VIH-1 o proteínas fue bien tolerada e indujo una respuesta inmunitaria frente al VIH-1, aunque no se observó ningún efecto sobre la carga viral plasmática.<sup>22</sup> Igualmente, en otros ensayos que han utilizado combinaciones de péptidos sintéticos del VIH-1 como antígeno, aunque en pacientes en tratamiento antirretroviral, tampoco se pudo observar cambios en la carga viral ni en la cifra de linfocitos T CD4+.<sup>23</sup> Se ha llevado a cabo un ensayo en pacientes *naive* utilizando células dendríticas pulsadas con virus VIH-1 autólogo inactivado con aldritol-2, inhibidor de los dedos de zinc, el cual preserva la conformación del virus. En este estudio se observó la inducción de una potente respuesta antiviral de los linfocitos T junto con una supresión viral mantenida (disminución del 80% durante al menos 4 meses de seguimiento) en el 50% de los pacientes. Además, se vio que para inducir y mantener una respuesta efectora por parte de las células CD8+ específicas frente al VIH-1 era necesaria una potente respuesta de linfocitos T CD4+ específicos del VIH-1.<sup>24</sup> Por otro lado, se han descrito resultados mucho más modestos en un ensayo clínico aleatorizado en el cual se vacunaron 12 pacientes sin tratamiento antirretroviral con células dendríticas pulsadas con VIH-1 autólogo inactivado por calor, y 12 pacientes VIH+ con células dendríticas sin pulsar. En la semana 24 de seguimiento se observó una disminución de alrededor de 0,5 log en la carga viral de tres de los 12 pacientes vacunados. No pudo evidenciarse respuesta específica frente al VIH-1 por parte de los linfocitos T CD4+ en ningún caso, pero sí se describió una correlación inversa entre la respuesta CTL y los cambios en la carga viral plasmática en aquellos pacientes sometidos a la inmunización y no en los que recibieron placebo.<sup>25</sup> Igualmente modestos fueron los resultados previos descritos por el mismo grupo en un ensayo en pacientes, esta vez en tratamiento antirretroviral, a quienes se les aplicó una pauta de vacunación con células dendríticas pulsadas con virus autólogo inactivado por calor. En este estudio se ob-

servó sólo un control parcial de la carga viral tras suspender el tratamiento antirretroviral, asociado a cambios leves y transitorios en la respuesta inmunitaria celular frente al VIH-1 tanto en periferia como en tejido linfático.<sup>26</sup> Si estas diferencias pueden ser o no atribuidas al diseño experimental del estudio, a la preparación de las vacunas, al tipo de inactivación del virus o bien a la presencia o no de supresión viral debida al tratamiento antirretroviral, es algo que debería comprobarse en futuros estudios. Más recientemente se han realizado ensayos utilizando células dendríticas electroporadas con RNAm del VIH-1 autólogo (antígenos Gag, Vpr, Rev y Nef). Los pacientes recibieron inyecciones mensuales en combinación con el tratamiento antirretroviral. Se halló una buena capacidad proliferativa frente a los cuatro antígenos utilizados en la vacuna en siete de los nueve pacientes inmunizados. En este último caso, no se evaluó el efecto sobre la carga viral.<sup>27</sup>

#### FUTURAS DIRECTRICES PARA MEJORAR LAS VACUNAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

La mayoría de las estrategias inmunoterapéuticas implican la manipulación *ex vivo* de células dendríticas autólogas. Esto tiene serias limitaciones, como laboriosidad en la preparación, complicaciones logísticas, coste y no factibilidad en países en vías de desarrollo. Para obviarlas, podría administrarse *in vivo* el antígeno seleccionado junto con coestímulos adecuados dirigidos hacia las propias células dendríticas del huésped. Un ejemplo sería dar antígeno formando complejo con anticuerpos dirigidos contra moléculas de superficie de las propias células dendríticas, tales como DC-SIGN o DEC-205. Igualmente, podrían administrarse nanopartículas biodegradables que serían endocitadas *in vivo* por las propias células dendríticas. Aún se requieren estudios preclínicos para investigar qué formato de antígeno usar y qué coestímulos son adecuados para cargar las nanopartículas, para inducir la maduración de las células dendríticas y la presentación antigénica capaz de desencadenar una respuesta antiviral eficaz.<sup>28</sup>

Por otro lado, queda por debatir si puede aceptarse o no la interrupción del tratamiento antirretroviral tras la vacunación terapéutica y qué correlatos de protección deben usarse (Tabla I). Parece plausible pensar que, si se toman ciertas precauciones, tales como evitar disminuciones acentuadas de la cifra de linfocitos T CD4+, y se previene la aparición de resistencia a los fármacos, debería poderse considerar a la dinámica del rebrote de la carga viral y al dintel viral alcanzado tras la interrupción del tratamiento como criterios de valoración de los estudios de vacunación terapéutica en la infección por el VIH-1.<sup>29</sup>

## Conclusiones

En las estrategias de desarrollo de vacunas terapéuticas frente al VIH-1 se han conseguido algunos logros y resultados prometedores. Sin embargo, aún se necesita un mejor conocimiento de los mecanismos de control inmunitario de la replicación viral y definir los verdaderos correlatos de protección. Respecto a las vacunas terapéuticas basadas en células dendríticas, todavía son muchos los factores que deben considerarse al plantear una nueva estrategia que sea eficaz y permita mantener bajos títulos de VIH-1 residual e impedir el rebrote del virus tras interrumpir el tratamiento antirretroviral. Por ello, son necesarios futuros estudios, tanto *ex vivo* como *in vivo*, que puedan aportar datos al respecto, a fin de poder mejorar las estrategias de vacunación.

## Bibliografía

1. Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423-30.
3. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, Meyers JH, Roby G, Hallahan CW, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2008;197:714-20.
4. Pitcher CJ, Quittner C, Peterson DM, Connors M, Koup RA, Maino VC, et al. HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1-infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nat Med*. 1999;5:518-25.
5. Letvin NL, Walker BD. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nat Med*. 2003;9:861-6.
6. Autran B, Kinloch-de Loes S, Katlama C. Therapeutic immunization in HIV infection. *Curr Opin in HIV and AIDS*. 2006;1:323-9.
7. Betts MR, Nason MC, West SM, De Rosa SC, Migueles SA, Abraham J, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood*. 2006;107:4781-9.
8. Migueles SA, Osborne CM, Royce C, Compton AA, Joshi RP, Weeks KA, et al. Lytic granule loading of CD8+ T cells is required for HIV-infected cell elimination associated with immune control. *Immunity*. 2008;29:1009-21.
9. Saez-Ciri3n A, Lacabaratz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, et al. HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection *ex vivo* and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:6776-81.
10. Harari A, Petitpierre S, Valletian F, Pantaleo G. Skewed representation of functionality distinct populations of virus-specific CD4 T cells in HIV-infected subjects with progressive disease: changes after antiretroviral therapy. *Blood*. 2004;103:966-72.
11. Martin MP, Qi Y, Gao X, Yamada E, Martin JN, Pereyra F, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet*. 2007;39:733-40.
12. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, Said EA, Gimmig S, Bessette B, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med*. 2006;12:1198-202.
13. Pereyra F, Palmer S, Miura T, Block BL, Wiegand A, Rothchild AC, et al. Persistent low-level viremia in HIV-1 elite controllers and relationship to immunologic parameters. *J Infect Dis*. 2009;200:984-90.
14. Garc3a F, Plana M, Arnedo M, Ortiz GM, Mir3 JM, Lopalco L, et al. A cytotoxic drug improves

- control of HIV-1 replication during structured treatment interruptions. *AIDS*. 2003;17:43-51.
15. García F, Ruiz L, López-Bernaldo de Quirós JC, Moreno S, Domingo P. Immunotherapy and therapeutic vaccines in HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:95-104.
  16. Rinaldo CR. Dendritic cell-based human immunodeficiency virus vaccine. *J Intern Med*. 2008;265:138-58.
  17. Connolly N, Riddler S, Stanton S, Gooding W, Rinaldo CR, Ferrone S, et al. Levels of antigen processing machinery components in dendritic cells generated for vaccination of HIV-1+ subjects. *AIDS*. 2007;21:1683-92.
  18. Van Gulck E, Van Tendeloo VF, Berneman ZN, Vanham G. Role of dendritic cells in HIV-1 immunotherapy. *Curr HIV Res*. 2010;8:310-22.
  19. Kavanagh DG, Kaufmann DE, Sunderji S, Frahm N, Le Gall S, Boczkowski D, et al. Expansion of HIV-specific CD4+ and CD8+ T cells by dendritic cells transfected with mRNA encoding cytoplasm- or lysosome-targeted Nef. *Blood*. 2006;107:1963-9.
  20. Van Gulck ER, Vanham G, Heyndrickx L, Coppens S, Vereecken K, Atkinson D, et al. Efficient in vitro expansion of human immunodeficiency virus (HIV)-specific T-cell responses by gag mRNA-electroporated dendritic cells from treated and untreated HIV type1-infected individuals. *J Virol*. 2008;82:3561-73.
  21. McMichael AJ. HIV vaccines. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:227-55.
  22. Kundu SK, Engleman E, Benike C, Shapero MH, Dupuis M, van Schooten WC, et al. A pilot clinical trial of HIV antigen-pulsed allogeneic and autologous dendritic cell therapy in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;14:551-60.
  23. Connolly NC, Whiteside TL, Wilson C, Kondragunta V, Rinaldo CR, Riddler SA. Therapeutic immunization with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) peptide-loaded dendritic cells is safe and induces immunogenicity in HIV-1-infected individuals. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:284-92.
  24. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med*. 2004;10:1359-65.
  25. García F, Climent N, Assoumou L, Gil C, González N, Alcamí J, et al., for DCV2/MANON07-ORVACS Study Group. A therapeutic dendritic cell-based vaccine for HIV-1 infection: a pilot double blinded placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2011;203:473-8.
  26. García F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcamí J, Morente V, et al. Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2005;191:1680-5.
  27. Routy JP, Boulassel MR, Yassine-Diab B, Nicolette C, Healey D, Jain R, et al. Immunologic activity and safety of autologous HIV RNA-electroporated dendritic cells in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Immunol*. 2010;134:140-7.
  28. Ahlers JD, Belyakov IM. Strategies for recruiting and targeting dendritic cells for optimizing HIV vaccines. *Trends Mol Med*. 2009;15:263-74.
  29. Kutzler MA, Jacobson JM. Treatment interruption as a tool to measure changes in immunologic response to HIV-1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3:131-5.

## DISCUSIÓN

**A. GONZÁLEZ:** ¿Habéis estudiado los anticuerpos en los pacientes tratados? ¿Se producen cambios?

**M. PLANA:** Sí, hemos analizado los anticuerpos, pero no detectamos cambios porque el virus que hemos usado para pulsar las células dendríticas está inactivado por calor, y por lo tanto tiene una conformación totalmente alterada. La Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios no nos dejó usar productos químicos para inactivar el virus, por lo que no detectamos anticuerpos neutralizantes porque no se indujo su formación.

**F. RUIZ-CABELLO:** Los resultados que has presentado con células dendríticas son parecidos a lo que ocurre en el cáncer, es decir, que los modelos experimentales murinos no



reproducen fielmente la evolución de la enfermedad. Ello podría deberse a que no se consigue un estímulo crónico y persistente que provoque el deterioro y la alteración del repertorio de los linfocitos T, y ésta podría ser la razón de que las vacunas no funcionen y los resultados de la inmunoterapia en el cáncer, como en el VIH, sean muy pobres. Para reproducir los efectos que sobre el sistema inmunitario provoca un estímulo crónico se requeriría mucho tiempo, y esto es difícil de trasladar a los modelos experimentales.

**M. PLANA:** Estoy de acuerdo, es un problema común en muchas enfermedades, como el cáncer. Aunque los modelos experimentales son muy útiles en el laboratorio, quedan muy lejos de la realidad clínica.

**A. RIBAS:** Debemos ser conscientes de que los modelos experimentales son sólo eso, modelos que nos ayudan a avanzar en el conoci-

miento científico. El hecho de que los modelos animales no reproduzcan la enfermedad humana es algo normal e inherente a ellos. Los modelos reproducen aspectos científicos de la enfermedad y nos permiten redefinirlos en función de lo que ocurre en los humanos para poder obtener mejores predicciones y resultados. Como investigadores, debemos pensar en positivo y experimentar con estos modelos hasta conseguir lo que buscamos, con la ayuda de las hipótesis y el trabajo duro.

**F. RUIZ-CABELLO:** Estoy de acuerdo con lo que comentas, pero creo que hay que reorientar las opciones. Somos conscientes de que mediante los estímulos que aplicamos sobre las células hacemos que los linfocitos entren en la fase de senescencia, y como consecuencia los beneficios terapéuticos son muy limitados. Hoy se conoce cómo puede frenarse el proceso de envejecimiento y alargar la supervivencia in vivo de los linfocitos T.