

Το εμβόλιο κατά του ιού HIV: μια ατέρμονη μάχη 30 χρόνων

Αλέξανδρος Ζαφειρόπουλος, Γεώργιος Σουρβίνος

Εργαστήριο Κλινικής Ιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη



Περίληψη

Σχεδόν 30 χρόνια μετά την ανακάλυψη του ιού HIV, η δημιουργία ενός πραγματικά προστατευτικού εμβολίου δεν έχει ακόμα καταστεί δυνατή. Η πρώτη γενιά εμβολίων για τον ιό HIV που ξεκίνησε σχεδόν αμέσως μετά την ανακάλυψή του το 1984, βασίστηκε στη χρήση απλών καθαρισμένων πρωτεϊνών του ιού. Είκοσι χρόνια μετά, αυτή η γενιά εμβολίων ολοκληρώθηκε ανεπιτυχώς το 2003, με την δοκιμή αποτελεσματικότητας τρίτης φάσης να αποτυγχάνει χαρακτηριστικά. Η δεύτερη γενιά εμβολίων, τα οποία στόχευαν στην διέγερση anti-HIV CD8+ κυττάρων, ξεκίνησε το 1990. Τα αποτελέσματα αυτής, έδειξαν ότι η επαγωγή αποτελεσματικής κυτταροτοξικής απάντησης δεν θα ήταν εύκολη υπόθεση. Η τρίτη και πλέον σύγχρονη γενιά εμβολίων, ακολουθεί ένα συνδυασμό των δύο παραπάνω μεθόδων. Αποτελέσματα αυτής της γενιάς εμβολίων αναμένονται τα επόμενα χρόνια.



Λέξεις κλειδιά

HIV, εμβόλια, κυτταροτοξική απάντηση, κλινικές δοκιμές

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Αλέξανδρος Ζαφειρόπουλος
Εργαστήριο Κλινικής Ιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης,
Ηράκλειο 71 003, Κρήτη Τηλ: 2810 394 749
e-mail: zafeiros@med.uoc.gr

Εισαγωγή

Σχεδόν 30 χρόνια μετά την ανακάλυψη του ιού HIV, η δημιουργία ενός πραγματικά προστατευτικού εμβολίου δεν έχει ακόμα καταστεί δυνατή. Οι ερευνητές, αν και ξεκίνησαν με ιδιαίτερη αισιοδοξία προβλέποντας την ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων στα πρώτα 10-15 χρόνια, την τελευταία δεκαετία έχουν «προσγειωθεί» πλέον σε πιο ρεαλιστικά χρονοδιαγράμματα.

Απαιτήθηκαν 105 χρόνια για την ανάπτυξη εμβολίου για τον τύφο, 89 χρόνια για τον κοκκύτη, 47 για την πολιομυελίτιδα, 42 για την ιλαρά και μόνο 16 για την ηπατίτιδα Β. Η πρώτη γενιά εμβολίων για τον ιό HIV που ξεκίνησε σχεδόν αμέσως μετά την ανακάλυψή του το 1984, βασίστηκε στη χρήση απλών καθαρισμένων πρωτεϊνών του ιού. Είκοσι χρόνια μετά, αυτή η γενιά εμβολίων ολοκληρώθηκε ανεπιτυχώς, με την πρώτη δοκιμή αποτελεσματικότητας τρίτης φάσης το 2003 να αποτυγχάνει χαρακτηριστικά. Η δεύτερη γενιά εμβολίων, τα οποία στόχευαν στην διέγερση κυτταροτοξικής απάντησης, μέσω anti-HIV CD8+ κυττάρων, ξεκίνησε το 1990. Μόλις δύο χρόνια αργότερα, η κλινική δοκιμή STEP έδειξε ότι η επαγωγή αποτελεσματικής κυτταροτοξικής απάντησης δεν θα ήταν εύκολη υπόθεση. Η τρίτη και πλέον σύγχρονη γενιά εμβολίων, ακολουθεί ένα συνδυαστικό μονοπάτι. Χρησιμοποιεί τόσο συστατικά που διεγείρουν τις CD8+ απαντήσεις, όσο και επίτοπους που επάγουν την δημιουργία αντισωμάτων εξουδετέρωσης ευρέως φάσματος. Αποτελέσματα αυτής της γενιάς εμβολίων αναμένονται τα επόμενα χρόνια.^{1,2}

Ποια είναι τα σημεία που πρέπει να ξεπεραστούν ώστε να σχεδιαστούν επιτυχημένα εμβόλια

Το Νοέμβριο του 2005, ένας από τους σημαντικότερους επιστήμονες στην έρευνα για τον ιό HIV, ο Robert Gallo, έκανε μια σύνοψη των εμποδίων που έχουμε να αντιμετωπίσουμε¹, η οποία εξακολουθεί ακόμα και σήμερα να είναι επίκαιρη. Συγκεκριμένα:

- 1) Το εμβόλιο δεν μπορεί να είναι ενεργός εξασθενημένος μολυσματικός παράγοντας, όπως έγινε σε μια σειρά από άλλες περιπτώσεις, λόγω της επικινδυνότητας επανενεργοποίησης του ιού HIV. Δεν μπορεί επίσης να περιέχει ούτε και απενεργοποιημένα ιοσωμάτια, γιατί ποτέ δεν θα ήταν σίγουρο ότι είναι όλα απενεργοποιημένα.
- 2) Δεν υπάρχει αξιόπιστο ζωικό μοντέλο για την μελέτη της μόλυνσης από τον ιό HIV. Το πλησιέστερο μοντέλο είναι αυτό στους πιθήκους, είτε με τη χρήση του ιού SIV είτε με υβρίδια HIV-SIV

τα οποία όμως έχουν ριζικά διαφορετικά ανοσολογικά αποτελέσματα στον οργανισμό.

- 3) Δεν γνωρίζουμε το είδος της ανοσολογικής απάντησης που θα προστατεύσει τον ανθρώπινο οργανισμό, διότι δεν υπάρχει στη φύση γνωστή ανοσολογική απάντηση που να έχει εξαλείψει τον ιό ώστε να την αντιγράψουμε. Κατά την αξιολόγηση των σχεδιαζόμενων εμβολίων χρησιμοποιούνται κριτήρια ανοσογονικότητας, τα οποία όμως δεν είναι σίγουρο ότι μπορούν να προστατεύσουν από τον HIV.
- 4) Δεν είχε επιχειρηθεί ποτέ άλλοτε η ανάπτυξη εμβολίου για ένα ρετροϊό, όπως ο ιός HIV. Ο ιός έχει την ικανότητα να ενσωματώνει το γενετικό του υλικό στον ξενιστή και να παραμένει εντελώς αόρατος σε μη ενεργά κύτταρα. Αυτό σημαίνει ότι ένα εμβόλιο θα έχει ένα πολύ μικρό παράθυρο ευκαιρίας στο οποίο ο ιός είναι ορατός από το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε να αναπτύξει απάντηση ικανή να τον εξουδετερώσει.
- 5) Ο HIV παράγει πρωτεΐνες, όπως οι tat και vif, οι οποίες ενεργά παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τέλος ο Robert Gallo πρότεινε ότι οι προσπάθειες ανάπτυξης εμβολίων θα έπρεπε να εστιαστούν στην επιτυχή αποστειρωτική ανοσολογική απάντηση, δηλαδή στην δημιουργία εξουδετερωτικών αντισωμάτων ενάντια σε επιτόπους που υπάρχουν σε ένα ευρύ φάσμα υποειδών του ιού HIV και εκφράζονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της μόλυνσης.

Είναι αναμφισβήτητο ότι οι κυτταροτοξικές απαντήσεις μπορούν να περιορίσουν τον HIV *in vitro* και σε ορισμένες περιπτώσεις *in vivo*.² Ωστόσο στην πραγματικότητα πολύ λίγες φορές κυτταροτοξικές απαντήσεις *in vivo* είναι επιτυχημένες για τους παρακάτω λόγους:

- α) ο ρυθμός του πολλαπλασιασμού του ιού HIV είναι τόσο μεγάλος ώστε ο πληθυσμός των κυτταροτοξικών κυττάρων έχουν περίπου 24 ώρες μετά την πρώτη μόλυνση CD4+ κύτταρου από τον HIV, μέσα στις οποίες πρέπει να καταστρέψουν αρκετά μολυσμένα κύτταρα, ώστε να περιορίσουν την ιική μόλυνση σε επίπεδα μη ανιχνεύσιμα.
- β) ένα μεγάλο κομμάτι του γονιδιώματος του HIV είναι αφιερωμένο στην παραγωγή πρωτεϊνών που επηρεάζουν τη φυσική ανοσολογική απάντηση. Ειδικότερα η πρωτεΐνη tat προκαλεί μία τεράστια αύξηση στον πολλαπλασιασμό των CD4+ κυττάρων μολυσμένων με τον ιό HIV και αναγκάζει τα CD4+ λεμφοκύτταρα να ωριμάσουν. Η πρωτεΐνη nef προκαλεί στα μολυσμένα κύτταρα απορρύθμιση των τάξης I και II μορίων ιστοσυμβατότητας, ο ρόλος των οποίων είναι να παρουσιάζουν επι-

τόπους και να προειδοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα ότι έχουν μολυνθεί από ξένα παθογόνα. Έτσι, παρά την πρώτη αύξηση του ιικού πολλαπλασιασμού, το ανοσοποιητικό σύστημα αποτυγχάνει να «δει» τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του ιού.

- γ) Ο ιός HIV έχει αναπτύξει ένα μηχανισμό για να «ξεγελά» το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να αναπτύσσεται η πιο δυνατή και πιο γρήγορη απάντηση ενάντια σε τμήματα του HIV που είναι τα πιο ποικιλόμορφα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία κατάσταση στην οποία οι CD8+ ανοσολογικές απαντήσεις να παραμένουν στενά εστιασμένες απέναντι στα αρχικά υποείδη του ιού HIV και να αγνοούν υποείδη που εμφανίζονται αργότερα, μία κατάσταση που ονομάζεται «original antigenic sin».

Τα είδη των εμβολίων ενάντια στον HIV

Περισσότερα από 50 διαφορετικά εμβόλια για τον ιό HIV έχουν δημιουργηθεί και δοκιμαστεί σε χιλιάδες εθελοντές. Οι περισσότερες από αυτές τις προσπάθειες ήταν μελέτες που έγιναν σε επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε μια πλειάδα βιολογικών μοντέλων. Σε κλινικές μελέτες, τα εμβόλια δίδονταν σε ομάδες ανθρώπων με υψηλή πιθανότητα μόλυνσης και συγκρίνονταν με μια ομάδα ελέγχου όσον αφορά στην επαγωγή αντισωμάτων, τη διέγερση CD8+ κυττάρων και τη συχνότητα ορομετατροπής. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μια πλειάδα μεθόδων για τον σχεδιασμό των HIV εμβολίων.

I) Ζωντανά αλλά εξασθενημένα ιοσωμάτια

Ένας από τους πιο αποτελεσματικούς τρόπους δημιουργίας εμβολίων είναι η χρήση των παθογονικών παραγόντων σε εξασθενημένη μορφή. Στην περίπτωση των ιών, παρασκευάσματα εξασθενημένων ιών θα είναι θεωρητικά ακίνδυνα για τον άνθρωπο, αλλά θα μπορούν να επάγουν μια ισχυρή προστατευτική ανοσολογική απάντηση. Η δημιουργία τέτοιων ιών μπορεί να επιτευχθεί αφαιρώντας γονίδια από το γονιδίωμα, τα οποία όμως δεν παρεμποδίζουν εντελώς την αναπαραγωγή του ιού (παραδείγμα το εμβόλιο για τον ιό της ιλαράς). Η χρήση αυτής της προσέγγισης στον HIV θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη αφού έρευνες σε πιθήκους έδειξαν ότι ένας ανασυνδυασμένος-εξασθενημένος ιός που του έλειπε το γονίδιο nef, αν και ενεργοποιούσε το ανοσοποιητικό σύστημα, τελικά οδηγούσε στην ανάπτυξη AIDS με ρυθμό λίγο πιο αργό από τον ιό αγρίου τύπου.^{3,4} Προσπάθειες βέβαια σε ζωικά μοντέλα ακόμα συνεχίζονται καθώς παρέχουν πολύτιμες ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες για το είδος της απάντησης που αναπτύσσεται στον οργανισμό.

II) Απενεργοποιημένα ιοσωμάτια

Η δημιουργία εμβολίων βασισμένων σε απενεργοποιημένα ιοσωμάτια αποτελεί άλλη μια κλασική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε στα πρώτα εμβόλια της πολυομυελίτιδας. Η τεχνική αυτή όμως στην περίπτωση του ιού HIV θεωρείται εξαιρετικά επικίνδυνη, διότι ακόμα και ένας μικρός αριθμός ιοσωμάτων αν μείνει ενεργός στο δείγμα, μπορεί να προκαλέσει μόλυνση στον οργανισμό. Παρόλα αυτά, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής 1ης φάσης στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ολόκληρα άθικτα ιοσωμάτια τα οποία είχαν απενεργοποιηθεί πλήρως. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η προσέγγιση είναι ασφαλής και μπορεί να επάγει ανοσολογικές απαντήσεις εναντίον του ιού HIV.⁵

III) Εμβόλια με ανασυνδυασμένες υπομονάδες του HIV

Η παραγωγή ανασυνδυασμένων υπομονάδων του HIV απομονωμένων από το υπόλοιπο ιοσωμάτιο μπορεί να οδηγήσει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων. Μια πλειάδα πρωτεϊνών του ιού HIV έχει δοκιμαστεί εφαρμόζοντας την παραπάνω στρατηγική σε πιθανά εμβόλια. Οι κύριοι στόχοι των ερευνών ήταν η πρωτεΐνη του φακέλου gp120 και το πρόδρομο μόριο αυτής gp160, σκοπεύοντας στην ανάπτυξη αντισωμάτων τα οποία προσδεόμενα θα εμπόδιζαν την είσοδο του ιού στο κύτταρο (AIDSVAX)[#]. Τελευταία, ερευνητές άρχισαν να στοχεύουν και τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του HIV, tat και nef.^{6,7}

IV) Τροποποιημένος φάκελος

Βασική έρευνα έδειξε ότι κατά την αλληλεπίδραση του ιού με το κύτταρο στόχο υπάρχουν κάποιες ιικές πρωτεΐνες οι οποίες είναι «κρυμμένες» από το ανοσοποιητικό σύστημα, είτε λόγω στερεοδιάταξης, είτε λόγω γλυκοζυλίωσης. Έτσι σχεδιάζοντας τεχνητά φακέλους με αυτά τα μόρια, χωρίς το προστατευτικό τους περίβλημα, θα επέτρεπε θεωρητικά στο ανοσοποιητικό σύστημα να αναπτύξει αποτελεσματικότερη απάντηση. Επιπροσθέτως, υπάρχουν περιοχές του ιού HIV που εμφανίζουν τεχνητά ποικιλομορφία μεταξύ των υποειδών του, αλλά δεν έχουν καμία σημασία για την λειτουργικότητά του. Αυτές οι περιοχές λειτουργούν ως «δόλωμα» για το ανοσοποιητικό σύστημα.⁸ Αφαιρώντας τεχνητά αυτές τις περιοχές σε παρασκευάσματα εμβολίων έχει δείχθει ότι ενισχύεται η παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

V) Πεπτιδικά εμβόλια

Μια άλλη προσέγγιση στη ανάπτυξη εμβολίων είναι, αντί να χρησιμοποιηθούν ολόκληρες πρωτεΐνες του ιού, να χρησιμοποιηθούν μικρά πεπτιδικά λίγων αμινοξέων. Τέτοια πειραματικά εμβόλια με πεπτιδικά της V3



περιοχής της πρωτεΐνης gp120 δοκιμάστηκαν σε ζωικά μοντέλα και έδειξαν ότι μπορούν να οδηγήσουν σε παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων για κάποια από τα υποείδη του ιού HIV. Πεπτιδικά εμβόλια δοκιμάστηκαν και σε ανθρώπους μολυσμένους με τον ιό HIV, με περιορισμένα αποτελέσματα.^{9,10} Μια άλλη παραλλαγή της τεχνικής αυτής είναι η σύνδεση πεπτιδίων με λιπίδια τα οποία έχουν την ικανότητα να ενσωματωθούν απευθείας στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων και έτσι να παρουσιάσουν πιο αποτελεσματικά τους ιικούς επίτοπους. Μια σειρά προκαταρκτικών κλινικών δοκιμών έχουν πραγματοποιηθεί με βάση τα λιποπεπτιδία, ενώ μία κλινική δοκιμή 2ης φάσης βρίσκεται σε εξέλιξη αυτή τη στιγμή σε έξι κέντρα στη Γαλλία, η οποία χρησιμοποιεί λιποπεπτιδία σαν ενισχυτικά ενός ανασυνδυασμένου canarypox εμβολίου. Η δοκιμή ANRS VAC 18 χρησιμοποιεί LIPO-5, το οποίο περιέχει 5 λιποπεπτιδία από τις πρωτεΐνες *gag*, *nef* και την ^{p01} το οποίο αντιστοιχεί σε περισσότερους από 50 ιικούς επίτοπους.[#]

VI) DNA εμβόλια

Τα εμβόλια DNA χρησιμοποιούν μικρά τμήματα γενομικού υλικού που περιέχουν γονίδια του ιού HIV. Προσλαμβάνονται από τα κύτταρα του οργανισμού και εκφράζουν τις ιικές πρωτεΐνες επάγοντας ανοσολογική απάντηση. Το σύστημα αυτό, αν και δουλεύει αρκετά καλά σε ζωικά μοντέλα ποντικών, σε πιθήκους και στον άνθρωπο, δεν ήταν τόσο αποτελεσματικό στην περίπτωση του ιού HIV. Ο λόγος πιστεύεται ότι ήταν η αδυναμία να ελεγχθεί η ποσότητα DNA που προσλαμβάνεται ανά κύτταρο ξενιστή, καθώς η διαδικασία πρόσληψης γίνεται μέσα στο σώμα. Επίσης ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στο γεγονός ότι κακός σχεδιασμός των εν λόγω εμβολίων θα μπορούσε να οδηγήσει σε κανονική μόλυνση από τον ιό HIV. Ένα ακόμα πρόβλημα που πρέπει να ληφθεί υπόψη, είναι ότι σημειακές μεταλλαγές στα χορηγούμενα γονίδια HIV θα μπορούσαν να εξαλείψουν την προστατευτική δράση του εμβολίου. Σε μία μελέτη σε πιθήκους, από τα 8 υποκείμενα που εμβολιάστηκαν και στη συνέχεια μολύνθηκαν με τον ιό, σε ένα ο ιός μεταλλάχθηκε και αναπτύχθηκε μέσα σε 6 μήνες, σκοτώνοντας το πειραματόζωο.¹¹ Τα εμβόλια DNA έχουν χρησιμοποιηθεί και για την ενίσχυση της παραγωγής κυτοκινών οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν την ανοσολογική απάντηση με πολύ καλά αποτελέσματα σε πιθήκους αλλά όχι τόσο στον άνθρωπο.¹²

VII) Ανασυνδυασμένα HIV εμβόλια με φορέα άλλο ιό

Τμήματα του γενομικού υλικού του HIV είναι δυνατόν να ενσωματωθούν σε άλλους ιούς που μολύνουν τον άνθρωπο, αλλά προκαλούν λιγότερα συμπτώματα, όπως είναι οι canarypox ιοί¹³ και οι αδενοϊοί.¹⁴ Τα εμ-

βόλια αυτά μολύνουν τα κύτταρα και εκφράζουν τις πρωτεΐνες του ιού HIV επάγοντας ανοσολογική απάντηση. Η μόλυνση που προκαλούν είναι χαμηλής επικινδυνότητας και μπορεί να διατηρείται για μεγάλα χρονικά διαστήματα, παρέχοντας ένα συνεχές αντι-HIV ανοσογονικό ερέθισμα. Τα εμβόλια αυτά φαίνεται να παράγουν ισχυρές κυτταροτοξικές απαντήσεις τόσο σε ζώα όσο και ανθρώπους. Ερευνητές δουλεύουν σε μοντέλα με τον ιών *bird fowlpox*, *canarypox*, σε υποείδη του ιού *smallpox vaccinia*, όπως το NYVAC και τροποποιημένη *vaccinia Ankara* (MVA). Το εμβόλιο της κλινικής δοκιμής STEP[#] περιλάμβανε ένα φορέα αδενοϊού, ενώ της RV144[#] ένα φορέα *canarypox* (ALVAC). Ένα μειονέκτημα της παρούσας τεχνικής είναι η πιθανότητα να προϋπάρχει στον ξενιστή ανοσολογική απάντηση μνήμης ενάντια στο χρησιμοποιούμενο φορέα, γεγονός που αναστέλλει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες της δοκιμής STEP.

Άλλοι ιοί που εξετάζονται σε έρευνες με ζώα είναι ο ιός της λύσσας, της ιλαράς, οι πολιοϊοί, ο ιός Herpes Simplex Virus, ανθρώπινοι ρινοϊοί και ο ιός της γρίπης. Ο ιός της ιλαράς έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά παρασκευάσματα άλλων εμβολίων ιδιαίτερα για μικρά παιδιά. Επίσης, το εμβόλιο με τον ανασυνδυασμένο ιό της λύσσα έχει αρκετά πλεονεκτήματα. Οι περισσότεροι άνθρωποι δεν έχουν προϋπάρχουσα ανοσία για τον φορέα και ο ιός μπορεί να προσβάλλει τα περισσότερα είδη κυττάρων του ζώου, χωρίς να προκαλεί σοβαρά συμπτώματα. Σε πειράματα με ποντίκια, το εμβόλιο αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην παραγωγή τόσο αντισωμάτων όσο και αντι-HIV κυτταροτοξικών κυττάρων.¹⁵ Τέλος ένας άλλος φορέας που φαίνεται να έχει ενδιαφέρον σε πειράματα με ζώα, είναι ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV).¹⁶ Ο ιός CMV υπάρχει στον πληθυσμό σε ποσοστά που κυμαίνονται από 50-90%. Η μελέτη περιλάμβανε επανамόλυνση πειραματόζωων ήδη μολυσμένων με τον ιό CMV, με ανασυνδυασμένο CMV-φορέα. Το εμβόλιο προστάτευσε αποτελεσματικά τα υποκείμενα από της εξέλιξη της SIV μόλυνσης για ένα διάστημα δύο ετών. Ωστόσο υπάρχουν πολλοί προβληματισμοί για την ασφάλεια χρήσης ενός CMV φορέα στον άνθρωπο, αφού σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ο CMV εμφανίζει σοβαρές επιπλοκές.

VIII) Ρεπλικόνια

Τα ρεπλικόνια είναι κατασκευάσματα όμοια με τους ιούς τα οποία μπορούν να μπαίνουν σε κύτταρα, αλλά δεν μπορούν να αναπαραχθούν μέσα σε αυτά. Ως αποτέλεσμα δεν επάγεται ανοσολογική απάντηση εναντίον του φορέα και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί επαλειμμένα σε ένα άτομο και να μεταφέρει επίτοπους ιολογικού ενδιαφέροντος.

Τα τρία πιο διαδεδομένα συστήματα ρεπλικονίων που χρησιμοποιούνται σήμερα στην ανάπτυξη HIV εμβολίων είναι βασισμένα στον Venezuelan equine encephalitis (VEE), στον Semliki Forest virus (SFV), και στον Adeno-Associated virus (AAV). Ένα τέταρτο είδος ρεπλικονίου είναι βασισμένο στον Papillomavirus το οποίο φαίνεται να δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ανοσοποίηση βλεννογόνου στα ποντίκια.¹⁷

Επίλογος

Σύμφωνα με το International AIDS Vaccine Initiative (IAVI),[#] μέχρι τον Αύγουστο του 2017 υπάρχουν καταγεγραμμένες 236 προσπάθειες δοκιμής εμβολίων που έχουν ολοκληρωθεί ενώ υπάρχουν και 39 προσπάθειες σε εξέλιξη. Μετά το ανεπιτυχές τέλος της μεγάλης κλινικής δοκιμής RV144, μία μόνο κλινική δοκιμή τρίτης

φάσης βρίσκεται σε εξέλιξη, η HVTN 702, στην οποία συμμετέχουν 5.400 εθελοντές στην Νότια Αφρική, καθώς και 2 κλινικές δοκιμές φάσης IIβ. Οι υπόλοιπες δοκιμές είναι φάσης I/II στις οποίες πρώτα θα δοκιμαστεί η ασφάλεια χρήσης και μετά η ανοσογονικότητα και, αν περάσουν επιτυχώς, θα προαχθούν σε φάση IIβ (proof of concept) και φάση III. Τα νούμερα αυτά μπορεί να ακούγονται φτωχά αν αναλογιστούμε ότι πρόκειται για το σύνολο της προσπάθειας σε παγκόσμια κλίμακα, αλλά δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως έλλειψη ενδιαφέροντος ή υποβάθμιση της ανάγκης ανάπτυξης εμβολίων για τον HIV. Αντίθετα, σημαίνουν ότι είναι απαραίτητο να επιστρέψουμε στα εργαστήρια και στην βασική έρευνα για να διερευνήσουμε σε περισσότερο βάθος τον ιό HIV, τις λειτουργίες του και τον τρόπο που αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα πριν προχωρήσουμε στον σχεδιασμό νέων μεγάλων κλινικών δοκιμών με σοβαρές πιθανότητες επιτυχίας.



Summary

HIV vaccine design: a 30-year old battle

Alexandros Zafropoulos, George Sourvinos

Laboratory of Clinical Virology, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

The discovery of a protective vaccine against HIV infection still eludes us, 30 years after the initial isolation and characterization of the human immunodeficiency virus. The first generation of HIV vaccines started in 1984 and concluded in failure 20 years later. The second generation started in 1990 focusing on a cytotoxic cell-inducing strategy with limited satisfactory results. Currently the third generation of vaccines is ongoing trials utilizing a combinatorial approach. The current review focuses on the inherent problems of the anti-HIV vaccine design due to its complex and ultimately disabling effects on the immune system. It summarizes the efforts mounted until today and categorizes the scientific instruments that have been used in HIV vaccine discovery.



Key words

HIV, vaccine design, clinical efforts

Βιβλιογραφία

- Gallo RC. The end or the beginning of the drive to an HIV-preventive vaccine: a view from over 20 years. *Lancet* 2005; 366:1894-1898.
- Yang OO. Will we be able to 'spot' an effective HIV-1 vaccine? *Trends in immunology* 2003; 24:67-72.
- Baba TW, Jeong YS, Pennick D, Bronson R, Greene MF, Ruprecht RM. Pathogenicity of live, attenuated SIV after mucosal infection of neonatal macaques. *Science* 1995; 267:1820-1825.
- Daniel MD, Kirchhoff F, Czajak SC, Sehgal PK, Desrosiers RC. Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene. *Science* 1992; 258:1938-1941.
- Choi E, Michalski CJ, Choo SH, Kim GN, Banasikowska E, Lee S, *et al.* First Phase I human clinical trial of a killed whole-HIV-1 vaccine: demonstration of its safety and enhancement of anti-HIV antibody responses. *Retrovirology* 2016; 13:82.
- Cafaro A, Sgadari C, Picconi O, Tripiciano A, Moretti S, Francavilla V, *et al.* "cART intensification by the HIV-1 Tat B clade vaccine: progress to phase III efficacy studies". *Expert review of vaccines* 2017:1-12.
- Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Cafaro A, Titti F, Butto S, *et al.* Candidate HIV-1 Tat vaccine development: from basic science to clinical trials. *Aids* 2006; 20:2245-2261.
- Krambovitis E, Zafiroopoulos A, Baritaki S, Spandidos DA. Simple electrostatic interaction mechanisms in the service of HIV-1 pathogenesis. *Scandinavian journal of immunology* 2004; 59:231-234.
- Kran AM, Sorensen B, Nyhus J, Sommerfelt MA, Baksaas I, Bruun JN, *et al.* HLA- and dose-dependent immunogenicity of a peptide-based HIV-1 immunotherapy candidate (Vacc-4x). *Aids* 2004; 18:1875-1883.
- Pinto LA, Berzofsky JA, Fowke KR, Little RF, Merced-Galindez F, Humphrey R, *et al.* HIV-specific immunity following immunization with HIV synthetic envelope peptides in asymptomatic HIV-infected patients. *Aids* 1999; 13:2003-2012.
- Barouch DH, Kunstman J, Kuroda MJ, Schmitz JE, Santra S, Peyerl FW, *et al.* Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 2002; 415:335-339.
- Boyer JD, Cohen AD, Vogt S, Schumann K, Nath B, Ahn L, *et al.* Vaccination of seronegative volunteers with a human immunodeficiency virus type 1 env/rev DNA vaccine induces antigen-specific proliferation and lymphocyte production of beta-chemokines. *The Journal of infectious diseases* 2000; 181:476-483.
- Russell ND, Graham BS, Keefer MC, McElrath MJ, Self SG, Weinhold KJ, *et al.* Phase 2 study of an HIV-1 canarypox vaccine (vCP1452) alone and in combination with rgp120: negative results fail to trigger a phase 3 correlates trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2007; 44:203-212.
- Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Molecular therapy Methods & clinical development* 2016; 3:16030.
- Schnell MJ, Foley HD, Siler CA, McGettigan JP, Dietzschold B, Pomerantz RJ. Recombinant rabies virus as potential live-viral vaccines for HIV-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97:3544-3549.
- Hansen SG, Ford JC, Lewis MS, Ventura AB, Hughes CM, Coyne-Johnson L, *et al.* Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine. *Nature* 2011; 473:523-527.
- Zhang H, Fayad R, Wang X, Quinn D, Qiao L. Human immunodeficiency virus type 1 gag-specific mucosal immunity after oral immunization with papillomavirus pseudoviruses encoding gag. *Journal of virology* 2004; 78:10249-10257.

Υποσημειώσεις

* Προτεινόμενες ιστοσελίδες για περαιτέρω μελέτη:

- AIDS Vaccine Advocacy Coalition www.avac.org
- Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI) www.gavialliance.org
- Global HIV Vaccines Enterprise www.HIVvaccineenterprise.org
- HIV Vaccine Trials Network www.hvtn.org
- AIDSMAP <http://www.aidsmap.com/>

Βάση δεδομένων για κλινικές δοκιμές εμβολίων για τον HIV

International AIDS Vaccine Initiative: <http://www.iavi.org/trials-database>