

**PLAN DEL AÑO FISCAL 2003 DE LOS  
INSTITUTOS NACIONALES DE LA  
SALUD PARA INVESTIGACIONES  
RELACIONADAS CON EL VIH**

**V. VACUNAS**

**PREPARADO POR LA  
OFICINA DE INVESTIGACIONES DEL SIDA,  
INSTITUTOS NACIONALES DE LA SALUD**

**ÁREA DE ÉNFASIS:**

# Vacunas

## **ASUNTOS CIENTÍFICOS**

El progreso reciente en las investigaciones de vacunas de VIH/SIDA en modelos de animales ha proporcionado una motivación científica sólida para explorar y desarrollar aún más algunos conceptos de vacunas, y trasladar vacunas de candidatos adicionales hacia las pruebas clínicas. Como resultado del aumento en financiamiento de los NIH en el área de vacunas de VIH, se están siguiendo numerosos enfoques nuevos hacia las vacunas de VIH desde las investigaciones básicas en el diseño de vacunas y estudios de respuestas inmunes en animales pequeños a través del desarrollo de productos de vacunas. Por lo menos 10 vacunas de candidatos nuevos entrarán en las pruebas de la Fase I en los próximos 2 años. En los últimos años, los investigadores han determinado que un número de estrategias de vacunas de SIDA han podido disminuir el aumento inicial del virus y/o el nivel del virus que se estableció dentro de algunos meses después del desafío en modelos de animales. Todas estas estrategias de vacunas aparentan tener una habilidad común para inducir, por lo menos hasta cierto nivel, linfocitos T citotóxicos (CTL por sus siglas en inglés) específicos para antígenos virales y respuestas de células ayudantes de T paralelas (Th). Aunque las vacunas en animales no han sido eficaces en la prevención de la infección por el virus, la habilidad para controlar la carga viral temprano en el curso de la infección del virus puede ser resultado de una vacuna igualmente importante. Esto es verdad por dos razones: Primero, los estudios cohortes con números grandes de individuos infectados indican que la habilidad de controlar la carga viral está correlacionada con la prognosis buena y la demora en el progreso hacia el SIDA. Segundo, algunos estudios han demostrado

**ASUNTOS  
CIENTÍFICOS  
AFECTANDO LAS  
INVESTIGACIONES  
BÁSICAS EN EL  
DISEÑO Y PRUEBAS  
DE VACUNAS**

recientemente que los compañeros no infectados de los sujetos infectados con VIH se infectan mucho menos frecuente cuando existe un nivel reducido de VIH en la sangre. La transmisión también está reducida para infantes nacidos de madres infectadas con VIH cuya carga viral es baja. Si las vacunas de VIH son capaces de reducir la transmisión, pudiesen tener un impacto grande en la epidemia, particularmente si estas vacunas se pueden administrar a individuos con comportamientos bajo riesgos altos incluyendo jóvenes e infantes que reciben leche materna.

**Desarrollo de modelo de animales**

**E**l VIH-1 no infecta y causa niveles altos de reproducción con el desarrollo de la enfermedad en cualquier especie de primado no humano (NHP por sus siglas en inglés) sin cambios en su genoma y adaptación al huésped. Algunos virus quiméricos formados con el gene envolvente del VIH y los genes centrales y reproductivos del virus de inmunodeficiencia símica (SIV por sus siglas en inglés) (por ej., los virus de SHIV), se han producido y adaptado para el crecimiento en modelos macacos con patogénesis diferencial. Un virus quimérico de SHIV (SHVI 89.6) que puede fácilmente infectar ambos macrófagos y células T es altamente patogénico para células T periféricas y ahora se ha utilizado para evaluar un número de enfoques hacia las vacunas. SHIV-SF162, un virus macrófago-trópico que utiliza el coreceptor CCR5 ha demostrado una patogénesis que refleja una pérdida rápida de células T en la vía gastrointestinal con una pérdida más lenta de células CD4 T periféricas. Al igual que SHIV 89.6P, algunas otras quimeras de SHIV con un tropismo de célula T fuerte resulta en un agotamiento rápido y desastroso de las células T periféricas. Los esfuerzos para crear nuevos virus de SHIV que pueden expresar el gene envolvente de aisladores de VIH de diferentes grupos genéticos se están desarrollando para la evaluación de vacunas que están basadas en productos envolventes de regiones diferentes del mundo. Algunos SHIV de Grupo C implantados con base en aisladores africanos o chinos se están probando en macacos.

**Estructura de la capa exterior del VIH**

Estudios continuos de la estructura y función de la capa exterior del VIH han llevado a varios grupos de investigadores a dedicarse a diseños de vacunas que remueven los sitios de los carbohidratos de las proteínas de la capa exterior del VIH. Las proteínas gp120 y gp140 de la capa exterior desglucosilada se están estudiando actualmente en macacos, donde estas proteínas modificadas aparentan ser más inmunogénicas e inducen grandes títulos de anticuerpos las cuales pueden por lo menos neutralizar un rango de aisladores de VIH primarios. Con esta misma meta en mente, se están

llevando a cabo enfoques nuevos para configurar las proteínas gp160 triméricas nativas completas o gp 140 parcialmente truncadas. Muchos de estos y otros enfoques nuevos para buscar más formas inmunogénicas de la capa exterior del VIH están utilizando genes externos que se derivan de aisladores no inducidos por sincitios (NSI por sus siglas en inglés) utilizando CCR-5 que aparentan tener ventajas de excrecencias prematuras en individuos infectados con el VIH.

### **Correlativos de la protección inmunológica**

Los individuos expuestos que se han mantenido seronegativos a pesar del alto riesgo a la exposición del VIH han sido documentados en grupos de individuos que se han estudiado en varias partes del mundo y en los Estados Unidos. Se han planteado inquietudes sobre la posibilidad de una infección de virus oculta o virus parcialmente atenuado que pueda manifestarse si la exposición reiterada, ya sea continúa de manera que un recombinante patogénico se forme o un estado inmune protector disminuya, de manera que un individuo ya no esté protegido.

Los individuos y animales que reciben tratamientos de terapia antiretroviral en unos días o semanas después de contraer la infección y los sobrevivientes de la infección de VIH han contribuido información importante sobre la complejidad de la respuesta inmune que se pueda necesitar para la protección efectiva de la vacuna. Estudios en los últimos años han indicado que la ayuda de las células T para mantener CTLs específicos del VIH pudiera ser extremadamente importante para el control efectivo de la carga viral. La evaluación paralela en modelos de animales ha indicado que un complejo de estas respuestas inmunes adaptables serán puntos definitivos inmunológicos importantes para las vacunas de VIH.

### **Enfocándose en la exposición de antígenos con enfoques de DNA y vectores**

Algunas estrategias de vacunas más nuevas se están enfocando en células dendríticas, ya sea a través de vacunas o el uso de virus para vectores que lo realizan naturalmente. La familia alfavirus, la cual incluye el virus de encefalitis equine venezolana (VEE por sus siglas en inglés), el virus Sindbis, y el virus "Semliki Forest", pudiesen tener una propensión natural para moverse hacia células exponiendo antígenos o células dendríticas. Elaborar una vacuna que utiliza la capa exterior del alfavirus para transportar copias de genes de proteína del VIH en un producto llamado VEE replicones, ha demostrado que induce respuestas inmunes y efectúa cargas virales reducidas en macacos desafiados por el virus patogénico. Otros investigadores han

desarrollado vacunas de DNA que han incluido motivos de CpG no desnaturalizados que aparentan también enfocarse en las células dendríticas a través de la estimulación citocina. Además, las vacunas que contienen citocinas o otros estimuladores inmunes han demostrado que reducen la carga viral después del desafío.

### **Diseños de vacunas**

Enfoques nuevos de vacunas que se concentran en proteínas no externas, especialmente, la investigación de escrutinios y supresiones del VIH como proteínas conservadas genéticamente y proteínas tat o nef como blancos de intervención inmune prematura, están bajo investigación en varios centros de investigaciones. Generalmente, los enfoques buscan lograr expresión o presentación de antígenos de VIH múltiples para estimular óptimamente la respuesta inmune.

### **Vacunas atenuadas**

Han surgido inquietudes serias de la evidencia reciente de la pérdida de CD4 en individuos infrecuentes, quienes habían contraído formas atenuadas de VIH y progreso demorado de la enfermedad observado en primados no humanos que han contraído el virus atenuado con alteraciones de genes de nef, demuestra que muchos han llegado a la enfermedad años después de la infección llevando a inquietudes crecientes de que si una vacuna atenuada para el VIH será posible. Los investigadores han continuado evaluando mutaciones nuevas que puedan paralizar el virus de maneras que hacen que las proteínas defectuosas o variantes genéticos no patogénicos sustitutos para ambos genes estructurales y otros reglamentarios. También los enfoques nuevos para observar el virus destruido completo que ha estado inactivado genética y/o químicamente también han estado conectados con el concepto que la presentación del sistema inmune con una partícula del virus configurada apropiadamente y proteínas estructurales múltiples pudiese presentar una superficie mejor para inducir el anticuerpo neutralizante.

En resumen, se están investigando muchos conceptos nuevos de vacunas a nivel de investigaciones básicas que están apoyados por nuevos hallazgos científicos en la respuesta inmune hacia el VIH y nuevas perspectivas que han sido divulgadas de las relaciones estructurales y operacionales del virión de VIH mismo. Para asegurarse que este tipo de base científica continúa llenando los vacíos en las investigaciones de vacunas de VIH/SIDA, se identificó la siguiente prioridad para investigaciones relacionadas con el SIDA.

**PRIORIDADES  
PARA EL AÑO  
FISCAL 2003**

Considerando los variados obstáculos y prioridades en el desarrollo de vacunas contra el VIH/SIDA, una de las prioridades más importantes para probar las vacunas de candidatos es una resolución de la crisis en el suministro de monos disponibles para estudios de vacunas contra VIH/SIDA. Para probar las vacunas correctamente y para realizar análisis comparativos de las vacunas de candidatos se requieren números más extensos de animales que los que han estado disponibles a la mayoría de las investigaciones de vacunas contra el VIH/SIDA. La falta de “rhesus macacos”, particularmente la disponibilidad limitada de rhesus macacos específicos de origen indio libres de patógenos (SPF por sus siglas en inglés) genéticamente definidos y/o de raza, fue identificada recientemente en el Plan de los NIH del año fiscal 2002 para las investigaciones relacionadas con el VIH. Esto no se ha enfocado adecuadamente por varias concesiones que se financiaron en el año fiscal 2000. Este problema no está restringido a las investigaciones de vacunas de VIH/SIDA y otras áreas de investigaciones relacionadas con el VIH, incluyendo la etiología y patogénesis, terapéutica, y desarrollo de microbicidas, pero también es un problema que se debe considerar por la comunidad biomédica más amplia.

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Para resolver la crisis actual en el suministro de macacos para investigaciones de vacunas contra el VIH/SIDA, los NIH deben desarrollar maneras innovadoras y creativas para trabajar con los proveedores de ambas organizaciones lucrativas y no lucrativas para desarrollar inmediatamente la capacidad de reproducción de estos animales. Los NIH deben desarrollar e implementar un plan a largo plazo para asegurar el suministro futuro de macacos para investigaciones relacionadas con el VIH/SIDA y otras áreas de investigaciones biomédicas patrocinadas por los NIH.**

Un segundo obstáculo enlazado el cual está impidiendo las investigaciones de vacunas contra el VIH/SIDA es la disponibilidad de facilidades apropiadas para animales vacunados después que han sido analizado con el virus contagioso. A medida que más vacunas de candidatos de VIH/SIDA y enfoques de combinaciones se trasladan hacia las pruebas preclínicas en animales, el nivel bioseguro (BSL por sus siglas en inglés) de 2/3 de alojamiento para primados no humanos infectados con SIV o SHIV está cada día más y más limitado. Esto se complica con el hecho que un número de conceptos de vacunas que se están probando actualmente no evitan la infección con SIV o SHIV, pero disminuyen la carga viral en los animales por meses a años. Para evaluar a los animales vacunados y

determinar el potencial para los beneficios a largo plazo de las vacunas de candidatos, se necesitará mantener y supervisar a los animales con estudios intensivos inmunológicos y virológicos por períodos de tiempo largos para determinar los efectos relativamente beneficiosos de los diferentes enfoques de vacunas para prevenir la enfermedad y potencialmente la transmisión. Esto empeoraría aún más la escasez actualmente existente de las facilidades de 2/3 de BSL que están disponibles en las facilidades de primados no humanos en los Estados Unidos.

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Los NIH deben asegurar que recursos estén disponibles domésticamente y, donde aplique, internacionalmente, lo antes posible, para la expansión de espacios apropiados, particularmente alojamiento de 2/3 de BSL para mantener a los animales bajo estudio para los resultados de los experimentos de vacunas. El financiamiento no debe estar restringido a los Centros Regionales de Investigaciones de Primados (RPRC por sus siglas en inglés) para satisfacer esta necesidad.**

Uno de los mayores obstáculos científicos que todavía impide el desarrollo de las vacunas contra el VIH altamente eficaces es el fracaso de las vacunas de candidatos actuales para inducir niveles altos de anticuerpos funcionales o neutralizantes contra el espectro amplio de aisladores de VIH con proteínas de envoltente genéticamente variante. Una serie de enfoques de vacunas que han sido probadas en modelos de animales han demostrado que inducen linfocitos T citotóxicos específicos del virus que están correlacionados con la habilidad de controlar el virus después del desafío del virus patogénico. Sin embargo, ninguna de las vacunas de candidatos actualmente bajo estudio en pruebas clínicas han demostrado que tienen una reactividad de anticuerpos neutralizante. Algunos esfuerzos se están llevando a cabo para diseñar inmunogenos nuevos, los cuales utilizan las estructuras internas relativamente conservadas de las proteínas envoltentes, proteínas envoltentes con glicosilación reducida, epitopes seleccionados que son capaces de imitar epitopes neutralizantes complejos o cócteles de inmunogenos. Sin embargo, la exploración adicional de enfoques innovadores de vacunas para inducir los anticuerpos con una amplia latitud de reactividad contra aisladores primarios de VIH, es esencial. Además, es posible que los enfoques que óptimamente preparan a ambas las células ayudantes de células T y las células de memoria de células B para la duración mejorada de respuestas de anticuerpos serán esenciales para las vacunas altamente efectivas y deberían incluirse en las pruebas clínicas lo antes posible. Conjuntamente, los

enfoques adicionales se deben llevar a cabo los cuales serán efectivos en optimizar la preparación y mantenimiento de células T citotóxicas para multiplicar epitopes en proteínas conservadas de VIH o regiones conservadas de proteínas altamente variables.

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Los NIH deben continuar apoyando los esfuerzos innovadores para diseñar y probar vacunas que puedan inducir respuestas de anticuerpos para la capa externa del VIH capaz de neutralizar una serie extensa de aisladores de VIH. Los recursos deben continuar estando disponibles y extendidos cuando sea necesario para trasladar rápidamente cualquier enfoque prometedor de vacuna a través de la seguridad y estudios preclínicos para las pruebas en voluntarios humanos lo antes posible.**

Una de las prioridades más inmediatas para el desarrollo de las vacunas es la normalización y reconocimiento de ensayos desarrollados recientemente para la evaluación de respuestas inmunes a todos los niveles de prueba de vacunas. Hasta el momento, la evaluación desarrollando rápidamente los ensayos de niveles de investigaciones ha consistido en la mayor parte de la evaluación de las respuestas inmunológicas en seres humanos vacunados. Estas evaluaciones se han llevado a cabo en un o dos laboratorios centrales en el Grupo de evaluación de vacunas del SIDA/ Sistema de pruebas de vacunas contra el VIH (AVEG/HVTN por sus siglas en inglés). Actualmente, esto forma parte de un compromiso incremental de los laboratorios inmunológicos en el HVTN. A medida que nos trasladamos de las pruebas de candidatos de vacunas contra el VIH en animales de laboratorios hacia la clínica, se necesita perfeccionar la caracterización de las respuestas inmunes por medio de ensayos más sensibles y más específicos para que los ensayos sean más reproducibles y más consistentes. Los ensayos de inmunogénesis serán importantes para las pruebas del potencial de los diferentes lotes de vacunas de candidatos además de los ensayos que pueden medir los niveles de la expresión de genes de los distintos vectores. También se necesita extender los ensayos para evaluar la latitud potencial de la respuesta inmune. Adicionalmente, se necesita incrementar los recursos para realizar las proyecciones de pitopes para evaluar las respuestas inmunes no dominantes. También se necesita desarrollar sistemas para las pruebas de pericia para el aseguramiento de calidad de los ensayos inmunológicos con reactivos normalizados. La coordinación debería estar apoyada entre sistemas diferentes para que los protocolos normalizados, los cuales se verifican entre laboratorios, así como los protocolos que son paralelos y compatibles entre las pruebas de animales

y las pruebas de voluntarios humanos sean establecidos. Se debe planificar el entrenamiento para asegurar que esto se logra.

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Los NIH deberían comprometer el apoyo que se necesita para desarrollar un programa coordinado de control de calidad y aseguramiento de calidad para pruebas de ambos macacos y estudios humanos para ensayos que se están desarrollando actualmente y evaluando de manera que los ensayos esenciales para la evaluación de los puntos definitivos de las pruebas clínicas estén en su lugar cuando se lleven a cabo las pruebas extensas de eficacia.**

La evidencia continúa indicando que los jóvenes, particularmente los adolescentes y adultos jóvenes en comunidades minoritarias en los Estados Unidos, son uno de los grupos en riesgo más altos para contraer la infección del VIH. A medida que los NIH siguen adelante investigando la eficacia de las vacunas de VIH en poblaciones bajo riesgo alto, no se deben ignorar los adolescentes y jóvenes en poblaciones de diversas culturas por razones logísticas o por nociones percibidas que simplemente es “muy difícil” incluirlas. Los investigadores de vacunas deberían observar el balance y considerar las consideraciones éticas y el riesgo aumentado, así como el idealismo y altruismo, y la buena voluntad de algunos adolescentes a participar en estudios complicados cuando estén bien informados. La meta explícita de dichos esfuerzos debería ser la licencia de las vacunas de VIH/SIDA exitosas en adolescentes al mismo tiempo o poco después de obtenerse la licencia para las vacunas de adultos en los Estados Unidos.

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Los NIH deben desarrollar una estrategia para asegurar la licencia de las vacunas contra el VIH para adolescentes, incluyendo enlazando a cohortes adolescentes a sistemas que anticipan las pruebas de eficacia de vacunas y prevención lo antes posible. Es esencial asegurar la ayuda comunitaria y educación y permitir la participación de los adolescentes en pruebas clínicas diseñadas apropiadamente de vacunas de candidatos contra el VIH y otras estrategias de prevención que es razonablemente posible se permitan en los Estados Unidos.**

**A**demás, la prioridad final del año fiscal 2003 para las vacunas contra VIH/SIDA es continuar enfocándose en todas las prioridades identificadas en el Plan de Vacunas para el año fiscal 2002.

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Continuar ampliando los programas principales de las investigaciones de vacunas contra VIH/SIDA y el desarrollo para asegurar que las vías de investigaciones para las investigaciones y desarrollo con respecto a vacunas son sólidas.**
  - **Estimular estudios que identificarán inmunotipos, definan la importancia de las variaciones genéticas, y ayuden en la selección de productos que puedan inducir respuestas inmunes ampliamente protectoras.**
  - **Continuar explorando las combinaciones diferentes de productos de vacunas y proyectos de preparación y estimulación con diferentes productos para optimizar ambos la calidad y duración de las respuestas inmunes.**
  - **Permitir las pruebas en los modelos de animales más importantes (por ej., los que reflejan cinética de la infección del VIH humana).**

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Llevar a cabo pruebas clínicas de candidatos de vacunas prometedoras tanto en el ambiente doméstico como el internacional es una alta prioridad en el campo de las vacunas. Los planes actuales para pruebas extensas requieren una expansión inicial del sistema de pruebas de vacunas en el año fiscal 2001, y este esfuerzo necesitará ampliarse más en el año fiscal 2002 para llevar a cabo pruebas de eficacia. Se espera que las pruebas clínicas sean renovadas y permitan la comparación con candidatos de vacunas.**
  - **Llevar a cabo pruebas de la Fase I y II de productos trasladando conceptos y productos nuevos hacia las pruebas humanas lo más rápido posible.**
  - **Permitir las pruebas de eficacia con apoyo de laboratorio suficiente para definir correlativos de inmunidad.**

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Ampliar la evaluación inmunológica de las vacunas. Se estima que esta prioridad será un elemento crítico que es la base de la evaluación de las vacunas en niveles múltiples y se refleja en las iniciativas siguientes.**
  - **Asegurar que los ensayos normalizados con alta capacidad de utilización para ambos los estudios de humanos y de animales se desarrollan, los cuales son exactos, sensitivos y prácticos. desarrollar y proporcionar los recursos y reactivos apropiados para estos ensayos para permitir que una serie de laboratorios trabajen simultáneamente en modelos de animales diferentes, así como pruebas clínicas.**
  - **Fortalecer la evaluación inmunológica de las pruebas clínicas de vacunas, incluyendo pruebas de vacunas terapéuticas y asegurar el enlace con el desarrollo de los aspectos de la terapia para comprender los principios y mecanismos de preparación y estimulación de la respuesta inmune.**
  - **Analizar las respuestas inmunes en neonatos e infantes como un caso especial para asegurar el desarrollo de productos de vacunas apropiados para poblaciones de lactancia materna donde las alternativas seguras a la lactancia materna no están fácilmente disponibles.**

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Aumentar los recursos de primados no humanos dedicados al SIDA para reproducción y retención. Los NIH deberían iniciar inmediatamente una estudio para definir la importancia de las necesidades para los primados no humanos. Un programa importante se debe iniciar lo antes posible para asegurar la disponibilidad de los primados no humanos de SPF de raza designados para las investigaciones relacionadas con el SIDA que se dedica a varios aspectos específicos asociados con las vacunas.**
  - **Debido al impacto de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) en las respuestas inmunes a las vacunas, este programa debería incorporar la clasificación de los tipos de haploide del MHC in macacos y otros primados no humanos que permitirá los programas operacionales para la clasificación genética de animales designados para estudios de vacunas.**

- ▶ **Aumentar la disponibilidad de animales neonatales así como adultos para los estudios de vacunas.**

**PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

- **Invertir en el desarrollo de capacidades de investigaciones de vacunas críticas, distribución de información, y educación para llevar a cabo pruebas de vacunas en poblaciones con una incidencia alta de la infección de VIH. A medida que las infecciones de VIH continúan infiltrándose en las poblaciones minoritarias, adolescentes y mujeres en los Estados Unidos, quienes muchas veces no perciben el riesgo, se deben desarrollar nuevos esfuerzos para ayudar a las asociaciones y la participación completa de voluntarios de estos grupos. Similarmente, en ambientes internacionales, se debe prestar más atención al desarrollo de la capacidad e infraestructura en poblaciones en los sitios identificados para pruebas futuras de eficacia; para proveer una base de conocimientos científicos sólidos (incidencia, subtipos virales, tipos de MHC, historia natural) para justificar las pruebas clínicas; y llevar a cabo pruebas de vacunas en estos sitios y comunidades de acuerdo a las normas clínicas y éticas más altas. Esto incluye una gama amplia de actividades, las cuales incluyen:**
  - ▶ **La transferencia de información, desarrollo de pericia científica, y entrenamiento en todos los aspectos de las pruebas clínicas a los individuos en las poblaciones identificadas para pruebas de vacunas potenciales.**
  - ▶ **Permitir la participación completa en pruebas a largo plazo y estudios de vacunas internacionales, especialmente en países bajo desarrollo, pudiese requerir el desarrollo de información y habilidades que contribuirán hacia el desarrollo de la infraestructura que se necesitará.**



## OBJETIVOS Y ESTRATEGIAS CIENTÍFICAS

### OBJETIVO:

**Aumentar los conocimientos científicos a través de las investigaciones básicas sobre las respuestas inmunes protectoras y defensas de huésped contra el VIH para facilitar el desarrollo de vacunas y otras estrategias de intervención biomédicas para prevenir y/o controlar la infección del VIH.**

### ESTRATEGIAS:

- Definir los mecanismos que caracterizan la inmunidad sistémica y mucosal protectora hacia el VIH y otros lentivirus enfocándose en las investigaciones que incluyen las siguientes áreas de interés:
  - ▶ Determinar los mecanismos del control de la infección inmunológicamente interpuesto con el VIH y otros lentivirus asociados, incluyendo la función de la inmunidad celular y humoral no específica antigénica y específica antigénica en inhibir la reproducción viral para proporcionar una base para el diseño óptimo de vacunas.
  - ▶ Definir las relaciones de estructura—función y la antigénesis y inmunogénesis de las proteínas del VIH, incluyendo ámbitos transitorios o intermedios y de conformación inducidos por el virus interactuando con CD4, quimiocina, célula dendrítica SIGN (DC por sus siglas en inglés), y otros receptores celulares para mejorar los diseños de vacunas para inducir más eficazmente las respuestas inmunes para bloquear la infección por medio de inmunidad activa y pasiva.
  - ▶ Definir y clasificar los epitopes de células B y células T que inducen la inmunidad protectora en el VIH o enfermedades relacionadas con el SIDA; utilizar la estructura y antigénesis para determinar si y cómo su inmunogénesis se puede mejorar y explotar en el desarrollo de las vacunas.
  - ▶ Determinar el mecanismo de cómo el VIH y los lentivirus asociados evaden o escapan de los brazos humorales y celulares de la respuesta inmune; diseñar enfoques de vacunas para prevenir esto; y definir epitopes conservados en los cuales las sustituciones genéticas no se puedan tolerar por el virus.

- ▶ Clasificar los caminos del proceso de antígenos de las proteínas de VIH, incluyendo glicoproteínas de la capa externa, para la presentación por parte de moléculas de la clase I y II de MHC. Investigar la interacción de las proteínas de VIH con mecanismos procesadores de antígenos que mejoren o inhiban la presentación de epitopes específica al sistema inmune.
- ▶ Estudiar la memoria inmunológica y la función protectora a largo plazo de los diferentes grupos secundarios de linfocitos humanos y CDS en la enfermedad relacionada con el VIH y en respuesta a las vacunas; definir los factores que favorecen la implantación y mantenimiento de células de memoria que son capaces de generar reclamaciones efectivas hacia los antígenos de vacunas, particularmente el VIH y antígenos virales relacionados y desarrollar la inmunidad protectora a largo plazo, particularmente en sujetos humanos.
- ▶ Analizar el mecanismo de acción de adyutores de vacunas y mejorar los modos de presentación de antígenos de lentivirus asociados y VIH para inducir las respuestas diferentes de citocina o quimiocina, inmunidad innata y factores de huéspedes; llevar a cabo investigaciones de traspaso en primados no humanos y vacunados humanos.
- ▶ Determinar cómo la infección crónica con una cepa de VIH o lentivirus relacionado, incluyendo virus atenuados, confiere protección contra la infección subsiguiente o reduce la reproducción viral de una segunda cepa de virus patogénica; definir las propiedades del virus y del sistema inmune, las cuales son responsables por la falta de la iniciación de la enfermedad por medio de virus atenuados y protección del desafío con el virus tipo disipado; y determinar el mecanismo protector, duración y el grado de la protección cruzada.
- ▶ Definir la heterogénesis de las respuestas específicas hacia los inmunógenos, particularmente el VIH, dentro de compartimientos diversos de tejidos, e identificar los factores que confieren la protección de la infección por medio de varias vías incluyendo la exposición vaginal, rectal, oral y parenteral.
- ▶ Determinar qué factores promueven el desarrollo de los tipos de células efectoras humanas, promueven la producción de sustancias antivirales incluyendo quimiocinas, o mejoran los mecanismos protectores específicos no antígenos.

- ▶ Definir la base para la reactividad inmune específica antigénica adaptativa (humoral, celular y otra) a través de tipos de VIH divergentes (clades y fenotipos biológicos o inmunotipos).
- ▶ Determinar si las respuestas inmune de VIH que pueden contribuir a mejorar la inmunidad de la reproducción viral *in vitro* pueden interferir con la introducción o propagación de las respuestas de efectores inducidos por vacunas *in vivo*.
- Buscar nuevos indicios para los correlativos de la protección inmunológica de individuos infectados con VIH o altamente expuestos pero seronegativos, durante la duración de la vida, y de modelos de lentivirus que proveerán la base para diseños adicionales de vacunas de candidatos llevando a cabo las siguientes investigaciones:
  - ▶ Estudiar los individuos infectados agudamente, expuestos/seronegativos, o humanos potencialmente infectados transitoriamente—incluyendo niños no infectados nacidos a madres infectadas con VIH, individuos con interrupciones de terapias controladas, individuos infectados con VIH vacunados con vacunas terapéuticas mientras se encuentran en terapia antiviral, y los no progresivos—para definir las respuestas inmunes al VIH-1 y VIH-2, respuestas inmunes de huésped inducidas por vacunas potenciales, y factores virales (o atenuaciones virales) que reducen las cantidades del virus en circulación e influyen el curso de la enfermedad.
  - ▶ Aclarar los mecanismos funcionales para la inmunidad protectora contra el VIH, incluyendo la identificación de respuestas específicas por medio de transferencia pasiva de células de anticuerpos e inmunes y supresión de grupos secundarios inmunes seleccionados en modelos de primados no humanos.
  - ▶ Investigar la secuencia de eventos requeridos para la transmisión/infección mucosal de VIH y otros lentivirus en diferentes puntos de entrada para definir cómo y cuándo los mecanismos de efectores inmunes específicos pueden impedir la entrada viral y/o prevenir la implantación de la infección.
  - ▶ Analizar la inmunidad mucosal hacia los antígenos virales y otros patógenos contagiosos en modelos de animales pertinentes y humanos para desarrollar las estrategias de vacunas óptimas para la distribución de antígenos de VIH y prevención efectiva basada en inmunidad de la transmisión de VIH.

- ▶ Explorar la epidemiología molecular, humoral y respuesta inmune interpuesta por las células hacia el VIH-1; adquirir especímenes clínicos de poblaciones pertinentes a las pruebas de vacunas para estudios de laboratorios; y adquirir información epidemiológica apropiada para permitir la interpretación de estos análisis.
- ▶ Supervisar los efectos de la activación inmunológica en enfermedades transmitidas sexualmente interactuales (STDs por sus siglas en inglés), malaria, TB, hepatitis B y C, otras enfermedades contagiosas, y en la administración de drogas o efectos de la terapia antiretroviral en el esparcimiento del virus en sujetos vacunados. Moldear estos elementos confusos en primados no humanos.
- Desarrollar enfoques experimentales *in vitro* para el análisis de respuestas de vacunas que combinarán la sensibilidad, especificación, capacidades altas de tratamientos, y la habilidad para usar volúmenes de ejemplos pequeños; desarrollar mecanismos *in vitro* y *in vivo* para analizar mecanismos inmunes sistémicos y mucosales del control de virus para el análisis de individuos vacunados (a través del curso de la vida) y animales protegidos acometiéndose en las actividades de investigaciones siguientes:
  - ▶ Desarrollar y mejorar modelos de animales de la infección de lentivirus que sean prácticos y representativos del espectro de las infecciones de VIH y el desarrollo del SIDA, incluyendo el uso de receptores celulares de VIH apropiados y modos diferentes de transmisión; desarrollar modelos de primados no humanos histocompatibles y genéticamente definidos para facilitar los estudios de transferencia de células inmunes; en general, hacer los modelos fáciles de utilizar en evaluar la protección por medio de vacunas y otras intervenciones biomédicas. Esto se puede enfocar, en parte, por una secuencia genética, particularmente de regiones seleccionadas de la genoma de macacos.
  - ▶ Desarrollar metodologías y ensayos mejorados para medir la neutralización viral; explorar los mecanismos de la neutralización viral y la(s) razón(es) para la dificultad relativa para neutralizar los aisladores primarios.

- ▶ Desarrollar y normalizar los reactivos inmunológicos; normalizar el proceso de la célula, fluido y tejido para asegurar la viabilidad y mantenimiento de la capacidad operacional de las células y estabilidad de los factores en el líquido seroso, plasma y flotantes culturales; y desarrollar los procedimientos de control de calidad para recopilar, procesar, congelar y embarcar muestras que serán esenciales en las pruebas a gran escala.
- ▶ Analizar la función de las células de CD4, CD8 y T y las respuestas inmunes reprimidas virales; desarrollar y adaptar los ensayos de capacidad alta de tratamientos especialmente para aisladores de virus primarios; y hacer disponibles aquellos reactivos requeridos para los estudios relacionados con las vacunas.
- ▶ Desarrollar o mejorar las medidas cuantitativas sensibles de VIN (y SIV) en los fluidos del cuerpo y los depósitos de tejidos de niveles bajos, incluyendo secreciones genitales y leche materna, para evaluar la eficacia de las vacunas diseñadas para disminuir la carga viral e interrumpir la transmisión o prevenir el progreso de la enfermedad.

**OBJETIVO:**

**Diseñar los antígenos virales, adyuteros, inmunomoduladores, y métodos de distribución de vacunas que descubren las respuestas inmunes protectoras por largo tiempo contra un rango amplio de aisladores de VIH aplicando los hallazgos de las investigaciones básicas, epidemiológicas y clínicas; facilitar el desarrollo y evaluación preclínica de las estrategias de vacunas en estudios de laboratorios y modelos de animales; y promover la colaboración anticipada y continua entre académicos, otras agencias gubernamentales, organizaciones no gubernamentales (NGOs por sus siglas en inglés) y la industria en las investigaciones y desarrollo de vacunas de candidatos para probar una serie extensa de conceptos y combinaciones de vacunas de enfoques diferentes para el desarrollo de productos potenciales de vacunas de VIH, incluyendo vacunas para poblaciones específicas.**

**ESTRATEGIAS:**

- Se investigarán múltiples enfoques simultáneos hacia el desarrollo y pruebas de vacunas de candidatos contra el VIH/SIDA para proporcionar datos preclínicos complementarios y comparables sobre la seguridad y preguntas sobre la inmunogénesis sobre las vacunas contra el VIH. Dichos estudios deberían alcanzar lo siguiente:
  - ▶ Apoyar el diseño, desarrollo, producción, y pruebas de nuevos candidatos a vacunas contra VIH/SIDA para la seguridad y para su habilidad a descubrir respuestas inmunes antivirales apropiadas. Esto pudiese incluir, pero no está limitado a:
    - Partículas parecidas al virus que contienen una o más proteínas de virus, pépticas o antígenos;
    - VIH no activo completo no contagioso por medio de supresiones de elementos virales patogénicos manejadas química y/o genéticamente;
    - Cepas de VIH atenuadas vivas ocurriendo naturalmente y manejadas genéticamente;
    - Codificación de DNA o RNA para proteínas virales;
    - Vectores virales y bacteriales recombinantes vivos manejados para expresar una o más proteínas de VIH con la atención hacia vectores que pudiesen proveer beneficios dobles para el VIH y algún otro patógeno o a vectores de vacunas que se enfocan en respuestas inmunes mucosales;

- Reproductores virales u otras estrategias para seleccionar la células dendríticas;
  - Unidades secundarias de proteínas virales de VIN recombinantes producidas por una variedad de métodos, con énfasis en la retención o exposición (por ej., a través de disglucosilación) de epitopes estructurales no lineares críticos para la iniciación de respuestas de anticuerpos eficaces;
  - Fragmentos de proteína viral restringida estructuralmente, pépticas, mimeotipos o pépticas complejos capaces de inducir y estimular la inmunidad celular o humoral al VIH; y
  - Componentes de superficie celular implicados en la superficie viral.
- ▶ Fomentar la colaboración entre investigadores académicos, patrocinadores industriales, NIH, la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés), otras agencias gubernamentales, y NGOs sobre las investigaciones y desarrollo de conceptos de diseño de vacunas nuevas. Estas colaboraciones deben
- Permitir la producción de lotes pilotos de candidatos de vacunas para pruebas en primados no humanos y sujetos humanos;
  - Desarrollar programas para diseñar y llevar a cabo pruebas comparables de enfoques de vacunas con asociados industriales y académicos que permitirán el seguimiento a largo plazo y evaluar el progreso de la enfermedad en modelos de animales; y
  - Desarrollar la infraestructura; enfocarse en asuntos científicos, legales, éticos y regulatorios para estimular y promover la participación por y colaboración entre investigadores académicos, industrias y otras agencias en las investigaciones, desarrollo, producción y pruebas clínicas de vacunas de candidatos.
- ▶ Promover el desarrollo de vacunas para optimizar las características apropiadas para el uso internacional amplio, incluyendo los diseños que demuestran costos bajos con facilidad de producción, estabilidad y facilidad de administración. Esto puede incluir
- El uso combinado de dos o más estrategias de vacunas con métodos varios para estimular el mismo componente y/o para que diferentes componentes de la respuesta inmune participen; y

- Candidatos de vacunas polivalentes incorporando diferentes clades genéticos y tipos antigénicos para aumentar la latitud de las respuestas inmunes.
- ▶ Apoyar el diseño, desarrollo, e incorporación de los métodos para mejorar o modular las respuestas inmunes (cualitativa o cuantitativamente) en los enfoques de vacunas, incluyendo
  - Adyutores nuevos y métodos de administración que puedan mejorar la presentación de antígenos de DC efectivos;
  - Agentes que estimulan o modulan las respuestas inmunes mucosales u otras defensas de huéspedes, incluyendo citocinas o quimiocinas;
  - Vacunas preparadas con citocinas o incorporando los genes de citocina en vectores u otras moléculas biológicamente activas; y
  - Otras estrategias nuevas incluyendo suplementación nutricional y tratamientos de infecciones básicas y/o enfermedades que puedan afectar las respuestas de vacunas.
- ▶ Evaluar la eficacia de la vacuna y otras estrategias de prevención inmunes en modelos de animales de VIH y lentivirus relacionados por medio de
  - Pruebas de vacunas y otras estrategias de prevención biomédicas en modelos de animales que se parecen más a la infección del VIH en los humanos;
  - Determinar correlativos *in vitro* de una respuesta inmunológica protectora *in vivo*;
  - Determinar el efecto de la preparación de la vacuna, sitio de entrega, y régimen, así como la naturaleza, medida de tiempo, fenotipo y vía de desafío de virus contagioso en la efectividad de la inmunidad inducida por la vacuna;
  - Definir el impacto de los diferentes enfoques de vacunas en la cinética de las respuestas inmunes, cinética y localización de la reproducción viral, seguimiento a largo plazo del progreso de la enfermedad con la infección crónica al nivel bajo y enfermedades concomitantes (por ej., tuberculosis, hepatitis, o enfermedades autoinmunes), y características biológicas del virus penetrante incluyendo la habilidad de la transmisión;

- Determinar el impacto de los factores genéticos y la edad en las respuestas de vacunas y en la protección contra el virus en varios sitios de desafíos;
  - Analizar la eficacia de la respuesta inmune ante la mutación y variación viral; e
  - Investigar las vacunas y otras estrategias de prevención biomédicas considerando los cofactores potenciales tales como la integridad de la superficie mucosal, cambios en el epitelio vaginal/cervical durante la pubertad, cambios hormonales durante el embarazo, uso de contraceptivos o terapia de restitución hormonal, y la presencia de las STDs; cuando es posible, analizar los efectos concomitantes potenciales en el sistema inmune de la vía genital y la actividad inflamatoria que pudiese comprometer la integridad de la superficie mucosal o la habilidad inductiva de las vacunas.
- ▶ Apoyar el desarrollo de reactivos y normalizar métodos para evaluar respuestas inmunes inducidas por vacunas en modelos de animales y humanos, incluyendo infantes, para ambos aspectos humoral y celular de la inmunidad sistémica y mucosal. Esto incluye:
- Desarrollar y perfeccionar los ensayos para distinguir entre las respuestas serológicas y celulares debido a inmunizaciones y aquellas debido a infección viral;
  - Clasificar y evaluar los efectos secundarios negativos potenciales de los diseños de vacunas de candidatos, incluyendo el potencial para aumentar la susceptibilidad hacia la infección o la tasa del progreso de la enfermedad en modelos de animales;
  - Normalizar y reconocer los ensayos para evaluar la potencia de la vacuna; y
  - Normalizar y reconocer los ensayos para utilizarlos como los puntos definitivos de la Fase III.
- ▶ Promover las investigaciones sobre la seguridad y consideraciones reguladoras de las vacunas de candidatos de VIH/SIDA en desarrollo
- cuya producción utiliza células de tumores derivados de humanos y otras líneas de células continuas;
  - que utiliza vectores que tienen el potencial de integrarse hacia dentro de cromosomas huéspedes o tienen e potencial para expresión crónica;

- que puedan tener la habilidad a generarse, ya sea como vectores reproductores o no reproductores;
- que tengan el potencial de causar autoinmunidad o respuestas antivectores inmunogénicas; o
- que sobre expresan proteínas de vectores potencialmente deletéreas.

**OBJETIVO:**

**Identificar los mecanismos de inmunidad protectora hacia el VIH en recién nacidos e infantes, y apoyar el desarrollo de diseños de estudios diferentes para las estrategias de vacunas seguras y eficaces e intervenciones inmunes pasivas, individuales o en combinación con otras intervenciones, para prevenir o controlar globalmente la infección del VIH en esta población.**

**ESTRATEGIAS:**

- Investigar el estado inmune único y desarrollar las intervenciones inmunes tanto en mujeres embarazadas como en infantes para interrumpir la transmisión del VIH. Se necesitan planear y evaluar, estrategias de vacunas contra el VIH activas y pasivas especialmente en infantes, simultáneamente con estudios en adultos no infectados. Para lograr esta meta, es importante desarrollar las investigaciones que lograrán lo siguiente:
  - ▶ Desarrollar modelos de animales pertinentes de la transmisión perinatal maternal—fetal y maternal—infante que puede
    - Determinar seguridad preclínica e inmunogénesis de varias vacunas contra el VIH y adyuteros, particularmente en primados;
    - Determinar la seguridad de varias preparaciones de anticuerpos monoclonales y policlonales;
    - Determinar las mejores vías de inmunizaciones o protocolos para introducir anticuerpos en la leche y otras secreciones;
    - Evaluar la eficacia de las vacunas y la inmunoterapia pasiva para la prevención de la transmisión perinatal o de lactancia materna; determinar si existe la disminución del progreso de la enfermedad entre los animales neonatales que se infectan a pesar de la intervención inmune; determinar los correlativos de la inmunidad protectora; y
    - Evaluar el efecto de los medicamentos antivirales en combinación con las estrategias de prevención inmunes y de comportamientos.
  - ▶ Determinar los factores de huéspedes virológicos y no inmunológicos que influyen en la transmisión del VIH-1 de la madre al infante que puedan tener un impacto en la selección de antígenos virales para el diseño de una vacuna contra el VIH o para identificar el blanco de la intervención basada en la inmunidad para prevenir la transmisión perinatal. Esto incluye:

- Determinar la importancia de la carga viral y fenotipos y genotipos virales en la transmisión del VIH perinatal o de recién nacidos y cuáles son los factores virales asociados con las diferencias en la transmisión perinatal;
  - Desarrollar los métodos normalizados para acumular especímenes y detectar, clasificar, y cuantificar el VIH en las secreciones cervico-vaginales y en la leche materna para determinar su relevancia potencial en la transmisión de madre a niño; y
  - Determinar si el virus en las secreciones genitales maternas o la leche materna se distingue del virus que se encuentra en la sangre y qué tipo es el que se transmite de la madre al feto y de la madre al infante.
- ▶ Identificar las respuestas inmunes maternas y de infantes que puedan controlar la reproducción viral en, ya sea la madre y/o el infante y prevenir la transmisión del VIH o implantar la infección en los infantes.
- Definir los enfoques inmunes que proporcionarán la protección específica y retenida contra la transmisión del VIH; desarrollar los productos necesarios para lograr estas metas; y desarrollar la capacidad de evaluar su seguridad en sujetos humanos. Esta investigación incluye las actividades siguientes:
    - ▶ Determinar las estrategias inmunes específicas para la intervención perinatal que bloquea la interacción del VIH con sus receptores y coreceptores y/o para seleccionar las células infectadas.
    - ▶ Clasificar las cepas virales transmitidas y supervisar los cambios que pudiesen ocurrir en los sitios de pruebas propuestos; evaluar el impacto que el polimorfismo genético en antecedentes raciales o étnicos distintos pudiese tener en el uso de receptores o la sensibilidad inmune.
    - ▶ Evaluar, en los estudios de las Fases I y II, la seguridad y inmunogénesis de varias vacunas contra el VIH, adyuvantes, regímenes de administración de vacunas, y la farmacocinética de las preparaciones de anticuerpos pasivos entre ambas las mujeres embarazadas infectadas con el VIH y los recién nacidos expuestos al VIH (nacidos a mujeres infectadas con el VIH).

- Probar la seguridad y eficacia de las intervenciones de vacunas contra el VIH activas y pasivas individuales o en combinación con otros métodos de intervención, particularmente en ambientes internacionales con seroprevalencia alta. Estas pruebas incluyen las actividades siguientes:
  - ▶ Identificar y clasificar los asuntos importantes a considerar en el desarrollo de los criterios para el progreso de las vacunas de candidatos, adyuvantes, y preparaciones de anticuerpos pasivos de las pruebas clínicas de la Fase I y Fase II hasta la Fase III en mujeres embarazadas infectadas con el VIH y/o niños expuestos al VIH. Estos criterios deberían incluir las pruebas de la eficacia terapéutica en las madres además de la prevención de la infección en niños expuestos al VIH.
  - ▶ Desarrollar la capacidad en los sitios de pruebas domésticos y extranjeros necesarios para registrar a madres e infantes en pruebas de vacunas preventivas y terapéuticas, inmunidad pasiva, y otras intervenciones perinatales con seguimiento futuro a largo plazo. Para las vacunas, esto debería incluir la evaluación de la duración y latitud de las respuestas perceptibles inmunes humorales y de respuestas de memoria y reclamables en el (los) compartimiento(s) de inmunidad celular(es).
  - ▶ Llevar a cabo pruebas clínicas de Fase III para la evaluación de la eficacia de las vacunas de candidatos más prometedoras y/o preparaciones de anticuerpos pasivos que satisfacen los criterios establecidos en mujeres embarazadas infectadas con el VIH y/o niños expuestos al VIH.
  - ▶ Desarrollar los criterios para definir la condición de la infección de los infantes como punto final de prueba de intervención perinatal en países donde se recomienda la lactancia materna a pesar de la condición de la infección materna, incluyendo el tipo de pruebas de diagnósticos, medida de tiempo de las pruebas, duración del seguimiento, y cumplimiento a las visitas de seguimiento.
  - ▶ Analizar aisladores virales y la respuesta inmune en infantes que contraen la infección a pesar de la administración de la inmunización activa y/o pasiva para evaluar los efectos de la intervención inmune en las características del virus transmitido (de escape) y en la calidad, cantidad y medida de tiempo de las respuestas antivirales del infante infectado.

- ▶ Analizar el impacto de la terapia antiviral temprana y vacunas contra el VIH, administradas mientras está recibiendo terapia antiretroviral eficaz, en el mantenimiento o regeneración de las respuestas inmunes antivirales de los infantes infectados con el VIH.

**OBJETIVO:**

**Llevar a cabo las pruebas de la Fase I, Fase II y Fase III para la seguridad, inmunogénesis, y eficacia con vacunas de candidatos adecuados o conceptos en ambientes domésticos e internacionales.**

**ESTRATEGIAS:**

- Apoyar la ejecución de las pruebas clínicas de la Fase I, II y III que determinarán seguridad a corto y largo plazo, evaluar la eficacia, y comparar las respuestas inmunológicas hacia los candidatos de vacunas preventivas diferentes evaluando un rango amplio de parámetros inmunes humorales, interpuestos por las células y mucosales. Esto incluye las tareas siguientes:
  - ▶ Diseñar y llevar a cabo pruebas de la Fase I y Fase II utilizando candidatos de vacunas de VIH prometedores. Las pruebas deberían probar la inmunogénesis de los conceptos de vacunas, y enfocarse en preguntas sobre la selección óptima de cepas de vacunas (por ej., las propiedades de una cepa (inmunológica, genotípica, o fenotípica)) que las perfeccionan para su utilización en poblaciones selectivas. Las pruebas también deben incluir una representación apropiada de poblaciones de minorías étnicas y raciales afectadas por el VIH y ser del tamaño adecuado para proveer datos de la frecuencia, magnitud y latitud de las respuestas inmunes para facilitar las decisiones con respecto a la iniciación y evaluación de pruebas más extensas de “pruebas de conceptos” o eficacia.
- Desarrollar un plan detallado para llevar a cabo pruebas de vacunas con un alto nivel de retención y seguimiento adecuado de los vacunados para alcanzar puntos finales predefinidos, como sigue:
  - ▶ Preparar para el seguimiento a largo plazo adecuado de voluntarios en las pruebas clínicas para determinar la durabilidad de las respuestas y protección inmunes, los correlativos de la protección inmune, seguridad a largo plazo, factores de comportamiento para influir en el cumplimiento de visitas de seguimiento, el impacto de la participación sobre comportamientos de riesgo, y reducción o aumento relacionado con las vacunas del progreso de la enfermedad y la transmisión del VIH.
  - ▶ Llevar a cabo pruebas de eficacia a gran escala de candidatos de vacunas preventivas que han probado ser promisoras, seguras e inmunogénicas en las pruebas de la Fase II y que satisfacen los criterios apropiados para

- Evaluar la eficacia contra la infección de candidatos de vacunas contra el VIH, y/o la transmisión;
  - Evaluar adicionalmente las consecuencias virológicas, inmunológicas y de comportamientos, particularmente correlativos potenciales de inmunidad protectora;
  - Asegurar que las pruebas se llevan a cabo cumpliendo con las normas sociales, legales y éticas y en poblaciones que reflejan el peso racial y étnico de la enfermedad del VIH;
  - Asegurar el acceso a las mejores prácticas alcanzables, sustentadas y culturalmente apropiadas para prevenir la exposición al VIH; y
  - Desarrollar, adaptar/modificar y coordinar los programas educacionales e informativos sobre el VIH y vacunas contra el VIH apropiadas para los participantes individuales y las comunidades de antecedentes étnicos, raciales y culturales distintos que participarán en las pruebas.
- ▶ Clasificar el curso clínico, respuestas inmunes y otras características de los vacunados (por ej., riesgo de comportamiento de la infección) que contraen la infección del VIH; aislar y clasificar los aisladores virales de los participantes en pruebas de vacunas con las infecciones contra el VIH interactuales para explorar los efectos posibles de las vacunas en las características de los virus de escape (transmitidos).
  - ▶ Continuar utilizando las estrategias existentes para evitar daños sociales y desarrollar estrategias adicionales para complementar los mecanismos existentes en los niveles locales y nacionales para reducir el riesgo de los daños sociales y económicos a los voluntarios de las pruebas de las Fases I, II y III y ayudar proporcionando soluciones.
  - ▶ Llevar a cabo investigaciones de evaluaciones de riesgos de comportamientos durante las pruebas de vacunas, particularmente con los participantes de las pruebas de la Fase II y Fase III, para identificar y evaluar cualquier cambio en el comportamiento arriesgado como resultado de la participación en una prueba de vacuna; desarrollar, probar y asegurar el acceso a las intervenciones para prevenir los comportamientos con riesgos altos; llevar a cabo investigaciones de comportamientos con énfasis específico en individuos que se infectan durante las pruebas para identificar las intervenciones que puedan evitar los comportamientos de alto riesgo en pruebas futuras o aplicación de vacunas contra el VIH.

- ▶ Coordinar cuidadosamente la evaluación de los hallazgos de investigaciones en las vacunas contra el SIDA profilácticas con investigaciones preclínicas e intervenciones inmunoterapéuticas.

**OBJETIVO:**

**Desarrollar las estrategias, infraestructura, y colaboraciones con investigadores, comunidades, otras agencias gubernamentales de los EE.UU., otros gobiernos, ONGs internacionales y domésticos, e industrias los cuales son necesarias para asegurar la ejecución correcta de las pruebas de vacunas, mientras consideran las necesidades de prevención de las poblaciones bajo riesgo; identificar poblaciones domésticas y extranjeras; y realizar las investigaciones necesarias para definir la seroincidencia y subtipos virales y determinar y optimizar la viabilidad de los estudios de vacunas en los cohortes apropiados.**

**ESTRATEGIAS:**

- Identificar y desarrollar sitios domésticos y extranjeros potenciales con una seroincidencia alta y acceso a poblaciones bajo riesgos altos de adquirir la infección del VIH, donde pudiesen ser viables las vacunas u otras actividades de investigaciones preventivas. Esto incluye las actividades siguientes:
  - ▶ Seguir el curso de la epidemia analizando la incidencia del VIH en cohortes de individuos con comportamientos bajo riesgos altos para identificar y supervisar los cambios en los perfiles bajo riesgo y tasas de infección (seroincidencia) de varias poblaciones en los Estados Unidos y mundialmente; mejorar los métodos para identificar y evaluar los grupos bajo riesgo emergentes y aquellos grupos más propensos a ser participantes informados, dispuestos y capaces en las pruebas de vacunas.
  - ▶ Analizar las diferencias genéticas de MHC y otros factores médicos o genéticos relevantes de poblaciones en sitios de pruebas potenciales que pudiesen afectar los niveles cualitativos o cuantitativos de las respuestas inmunes a las vacunas contra VIH de candidatos, susceptibilidad a la infección, control de la carga viral y progreso de la enfermedad.
  - ▶ Adquirir y analizar aisladores de VIH de los sitios mucosales, así como sangre de personas recientemente infectadas que representan poblaciones potenciales de pruebas de eficacia, para que se pueda obtener información genética y antigénica sobre los virus que se están transmitiendo en la población.

- ▶ Desarrollar y mantener la infraestructura de laboratorios inmunológica y virológica necesaria para llevar a cabo pruebas de eficacia de vacunas domésticas e internacionales. Esto incluye la educación y entrenamiento del personal de sitios internacionales organizando las pruebas de vacunas, desarrollo de infraestructura de laboratorios, normalización de ensayos, y participación del personal entrenado en los estudios relacionados con la prueba.
- Establecer, desarrollar y educar las conexiones con las comunidades y organizaciones comunitarias donde se puedan llevar a cabo las pruebas de vacunas para perfeccionar la educación, integración y actividades de seguimiento; escuchar y enfocarse en las inquietudes de la comunidad y asuntos sociales y asegurar el comportamiento ético de las pruebas de eficacia de vacunas contra el SIDA. Esto incluye lo siguiente:
  - ▶ Para todas las pruebas de vacunas, obtener la participación de representantes locales o comités comunitarios de asesoría (CABs por sus siglas en inglés) en el desarrollo de los protocolos de pruebas apropiados, así como los mecanismos sensibles para informar y educar a individuos participantes; establecer sistemas dentro de la comunidad que se concentrarán eficaz y continuamente en las inquietudes sociales y médicas de los participantes; implantar los mecanismos para proveer información continua y discusiones abiertas con respecto al razonamiento científico del estudio.
  - ▶ Desarrollar mecanismos para atraer la colaboración y proveer educación y los medios de informar a las comunidades, y particularmente a los individuos que participan en las pruebas a través de CABs, continuamente, para que las inquietudes sociales así como médicas se consideran; trabajar para establecer la confianza a través de discusiones abierta de razonamientos, expectativas e inquietudes científicos.
  - ▶ Para las pruebas internacionales, además de trabajar estrechamente con las autoridades reglamentarias y gubernamentales nacionales (organizadoras), instituciones o agencias cooperadoras, representantes locales de la comunidad, fabricante(s) de vacunas, y la Organización de Salud Mundial (WHO por sus siglas en inglés)/ Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS por sus siglas en inglés) para preparar, planificar y llevar a cabo pruebas de vacunas cumpliendo con las normas éticas y científicas más altas.

- En cooperación con las agencias gubernamentales, instituciones, ONGs y comunidades que se identifican como colaboradores potenciales, explorar los asuntos de comportamiento y sociales y actividades preventivas que pueda tener un impacto importante en el diseño o ejecución de una prueba de investigación. Esto incluye la investigación siguiente:
  - ▶ Evaluar otras intervenciones biomédicas y de comportamiento que puedan ser beneficiosas en disminuir la incidencia de la infección del VIH en poblaciones identificadas para pruebas futuras de eficacia de vacunas; concentrarse en su impacto potencial en la evaluación de la eficacia de las vacunas.
  - ▶ Llevar a cabo investigaciones de comportamientos en poblaciones de riesgo alto para la infección del VIH para determinar, por ejemplo, las intervenciones apropiadas de reducción de riesgo y estimar los comportamientos bajo riesgo e integración, cumplimiento, estrategias no ignoradas y de retención pertinentes al diseño y ejecución de una prueba eficaz exitosa, especialmente para poblaciones que han estado históricamente poco representadas en pruebas clínicas y donde la epidemia se está propagando desproporcionadamente.
  - ▶ Determinar las consecuencias potenciales sociales, económicas, de comportamiento o legales adversas de la participación en las pruebas clínicas; desarrollar estrategias extensamente aplicables para mitigar el daño potencial.
  - ▶ Determinar métodos perfeccionados de alcanzar el consentimiento informado para las pruebas de eficacia de vacunas.
- Explorar los diseños de pruebas innovadoras para mejorar el rendimiento de los estudios de eficacia de vacunas (por ej., determinar el impacto de las vacunas de VIH en la transmisión subsecuente de individuos vacunados quienes se infectan después de recibir la vacuna de prueba o utilizar parejas negativas inicialmente concordes bajo riesgo alto o parejas discordes). Esto incluye las siguientes áreas de investigaciones de diseño de pruebas:
  - ▶ Considerar el uso de puntos finales secundarios, particularmente correlativos inmunes de protección, sustitutos del progreso de la enfermedad y consecuencias clínicas, y el beneficio del seguimiento a largo plazo.

- ▶ Considerar el impacto de la terapia antiretroviral temprana en las infecciones de VIH en los diseños de pruebas complejas.
- ▶ Estimular el enlace entre los estudios de preparación para vacunas en poblaciones con riesgo alto y otras actividades de investigaciones, incluyendo las investigaciones de la tuberculosis y STDs; integrar las investigaciones en las vacunas contra las infecciones oportunistas, como aplique.



**APÉNDICE A:**

Institutos y Centros de los NIH



## INSTITUTOS Y CENTROS DE LOS NIH

<b>NCI</b>	Instituto Nacional del Cáncer [National Cancer Institute]
<b>NEI</b>	Instituto Nacional de los Ojos [National Eye Institute]
<b>NHLBI</b>	Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre [National Heart, Lung and Blood Institute]
<b>NHGRI</b>	Instituto Nacional de Investigaciones de Genomas Humanas [National Human Genome Research Institute]
<b>NIA</b>	Instituto Nacional sobre el Envejecimiento [National Institute on Aging]
<b>NIAAA</b>	Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo [National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism]
<b>NIAID</b>	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas [National Institute of Allergy and Infectious Diseases]
<b>NIAMS</b>	Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Músculo-Esqueléticas y de la Piel [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases]
<b>NICHD</b>	Instituto Nacional de la Salud de Niños y Desarrollo Humano [National Institute of Child Health and Human Development]
<b>NIDCD</b>	Instituto Nacional de la Sordera y otros Trastornos Comunicativos [National Institute on Deafness and Other Communication Disorders]
<b>NIDCR</b>	Instituto Nacional de Investigaciones Dentales y Craniofaciales [National Institute of Dental and Craniofacial Research]
<b>NIDDK</b>	Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y de los Riñones [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases]
<b>NINDS</b>	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Embolia Cerebral [National Institute of Neurological Disorders and Stroke]
<b>NIDA</b>	Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas [National Institute on Drug Abuse]
<b>NIHES</b>	Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental [National Institute of Environmental Health Sciences]
<b>NIGMS</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales [National Institute of General Medical Sciences]
<b>NIMH</b>	Instituto Nacional de Salud Mental [National Institute of Mental Health]

<b>NINR</b>	Instituto Nacional de Investigaciones sobre la Lactancia [National Institute of Nursing Research]
<b>NLM</b>	Biblioteca Nacional de la Medicina [National Library of Medicine]
<b>CC</b>	Centro Clínico Warren Grant Magnuson [Warren Grant Magnuson Clinical Center]
<b>CIT</b>	Centro de Tecnología de Información [Center for Information Technology]
<b>NCCAM</b>	Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa [National Center for Complementary and Alternative Medicine]
<b>NCRR</b>	Centro Nacional para Recursos de Investigaciones [National Center for Research Resources]
<b>FIC</b>	Centro Internacional Fogarty [Fogarty International Center]
<b>CSR</b>	Centro para Análisis Científico [Center for Scientific Review]
<b>NCMHD</b>	Centro Nacional sobre la Salud de Minorías y Disparidades de la Salud [National Center on Minority Health and Health Disparities]
<b>NIBIB</b>	Instituto Nacional de Representación Biomédica y de Bioingeniería [National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering]

**APÉNDICE B:**

Grupo de Planificación para  
Vacunas de la OAR para el Año  
Fiscal 2003



## GRUPO DE PLANIFICACIÓN DE VACUNAS PARA EL AÑO FISCAL 2003

### Participantes fuera de los NIH

**Beatrice H. Hahn, M.D., Copresidenta**  
Profesora de Medicina y Microbiología  
Universidad de Alabama en Birmingham

**Deborah L. Birx, M.D.**  
Directora  
División de Retrovirología  
Instituto Walter Reed de Investigaciones del  
Ejército

**Rena Boss-Victoria, Ph.D., R.N., C.N.S.**  
Profesora Asociada  
Programa de la Salud Pública—Consejo  
Regional de Prevención contra el VIH—  
Baltimore—Universidad de Morgan State

**Farley Cleghorn, M.D.**  
Profesor Auxiliar de Medicina y Epidemiología  
Instituto de Virología Humana  
Universidad de Maryland

**Raphael Dolin, M.D.**  
Decano para Programas Clínicos  
Escuela de Medicina de Harvard

**Matthew Bidwell Goetz, M.D.**  
Jefe  
Enfermedades Contagiosas  
Sistema de Cuidado de la Salud del Gran Los  
Angeles  
Administración de Veteranos

**Margaret A. Liu, M.D.**  
Consejero Superior  
Fundación de Bill y Melinda Gates

**Rose A. McCullough, Ph.D.**  
Directora de Políticas  
Coalición de Abogacía de Vacunas contra el  
SIDA

**John McNeil, M.D., M.P.H.**  
Jefe  
Programa de Desarrollo de Vacunas contra el  
VIH  
División de Retrovirología  
Instituto Walter Reed de Investigaciones del  
Ejército

**Christopher J. Miller, D.V.M., Ph.D.**  
Profesor Adjunto Asociado  
Centro Regional de Investigaciones de  
Primados  
Universidad de California, Davis

**J. Lawrence Miller, Ph.D.**  
Proyecto del SIDA Educativo de Negros

**Sra. Debra Newman**  
Presidente  
Comité de Asesoría de la Comunidad  
Universidad de Alabama en Birmingham

**Dennis Panicali, Ph.D.**  
Presidente y Ejecutivo Principal  
Corporación de Biología Therion

**Yvonne Paterson, Ph.D.**  
Profesora  
Departamento de Microbiología  
Escuela de Medicina de la Universidad de  
Pennsylvania

**Harriet L. Robinson, Ph.D.**

Jefe

División de Microbiología e Inmunología  
Universidad de Emory y Centro Regional de  
Investigaciones de Primados Yerkes

**Rebecca L. Sheets, Ph.D.**

Oficial Superior de Análisis Regulatorio  
Oficina de Investigaciones y Análisis de  
Vacunas  
División de Aplicaciones de Vacunas y  
Productos Relacionados  
Centro para la Evaluación e Investigaciones de  
Biología  
Administración de Alimentos y Drogas de los  
EE.UU.

**Haynes W. Sheppard, Ph.D.**

Investigador Principal  
Laboratorio de Enfermedades Virales y  
Rickettsia  
Departamento de California de Servicios para  
la Salud

**Sr. William Snow**

Miembro de la Junta Directiva  
Coalición de Abogacía de Vacunas contra el  
SIDA

**Sr. Steven F. Wakefield**

Director  
Educación de la Comunidad  
Sistema de Pruebas de Vacunas contra el SIDA

**Christopher Walker, Ph.D.**

Profesor Asociado  
Departamento de Pediatría  
División de Medicina Molecular  
Universidad del Estado de Ohio  
Instituto de Investigaciones de Niños

## **Participantes de los NIH**

**Bonnie J. Mathieson, Ph.D., Copresidenta**  
Comité Coordinador de Vacunas contra el  
VIH/SIDA  
Oficina de Investigaciones del SIDA, NIH

**James A. Bradac, Ph.D.**

Jefe  
Dependencia de Investigaciones y Desarrollo  
Preclínicos  
Programa de Investigaciones de Vacunas y  
Prevención  
División de SIDA  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Mary Carrington, Ph.D.**

Científico Principal  
Tipos de SAIC, IRSP-HLA  
Centro Frederick de Investigaciones y  
Desarrollo de Cánceres  
Instituto Nacional del Cáncer, NIH

**Patricia Earl, Ph.D.**

Científico Superior  
Laboratorio de Enfermedades Virales  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Jorge Flores, M.D.**

Jefe  
Dependencia de Investigaciones Clínicas de  
Vacunas  
División de SIDA  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Genoveffa Franchini, M.D.**

Jefe  
Sección de Modelos de Animales y Vacunas  
Retrovirales  
Laboratorio de Investigaciones Básicas  
División de Ciencias Básicas  
Instituto Nacional del Cáncer, NIH

**Margaret I. Johnston, Ph.D.**

Director Auxiliar para Vacunas contra VIH/  
SIDA  
Directora Asociada  
Programa de Investigaciones de Vacunas y  
Prevención  
División del SIDA  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Marta E. Leon-Monzon, Ph.D.**

Administradora Científica de la Salud  
Área Científica de Vacunas contra VIH/SIDA  
Oficina de Investigaciones del SIDA, NIH

**John R. Mascola, M.D.**

Subdirector  
Centro de Investigaciones de Vacunas  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Nancy Miller, Ph.D.**

Dependencia de Sección Preclínica y Desarrollo  
División del SIDA  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Gary Nabel, M.D., Ph.D.**

Director  
Centro de Investigaciones de Vacunas  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**William E. Paul, M.D., Ph.D.**

Jefe  
Laboratorio de Inmunología  
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades  
Contagiosas, NIH

**Jane P. Peterson, Ph.D.**

Director de Programas  
Secuencias a Gran Escala  
Instituto Nacional de Investigaciones de  
Genomas Humanos, NIH

**Jennifer S. Read, M.D., M.S., M.P.H.**

Oficial Médico  
Dependencia Pediátrica, Adolescente, y  
Materna  
Centro para Investigaciones para Madres y  
Niños  
Instituto Nacional de la Salud de Niños y  
Desarrollo Humano, NIH

**Jerry A. Robinson, Ph.D.**

Administrador Científico de la Salud  
Medicina Comparable  
Centro Nacional para Recursos de  
Investigaciones, NIH

**Mary Clare Walker, Ph.D.**

Administradora de Análisis Científico  
Sección de Estudio de Vacunas  
Grupo de Análisis Integrado de SIDA  
Centro para Análisis Científico, NIH



**APÉNDICE C:**

**Lista de Siglas**



## LISTA DE SIGLAS

<b>ART</b>	terapia antiretroviral
<b>ACTIS</b>	Servicio de información de pruebas clínicas de SIDA
<b>AIDS</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>AITRP</b>	Programa internacional de entrenamiento e investigaciones de SIDA, FIC
<b>ATI</b>	Interrupción de tratamientos analítica
<b>ATIS</b>	Servicio de información de tratamientos de VIH/SIDA
<b>AVEG/HVTN</b>	Grupo de evaluación de vacunas de SIDA/Sistema de pruebas de vacunas de VIH
<b>BSL</b>	nivel de bioseguridad
<b>B/START</b>	Premio de evidencia de ciencia de comportamiento para la transición rápida
<b>CAB</b>	junta comunitaria de asesoría
<b>CBO</b>	organizaciones comunitarias
<b>CDC</b>	Centros para el control y prevención de las enfermedades
<b>CFAR</b>	Centros para investigaciones del SIDA
<b>CIPRA</b>	Programas internacionales comprensivos sobre investigaciones del SIDA
<b>CMV</b>	citomegalovirus
<b>CNS</b>	sistema nervioso central
<b>CSF</b>	líquido cerebroespinal
<b>CTL</b>	linfocitos de células T citotóxicos
<b>DC</b>	célula dendrítica
<b>DHHS</b>	Departamento de la Salud y Servicios Humanos
<b>DNA</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>DOT</b>	terapia observada directamente
<b>EBV</b>	virus Epstein-Barr
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Drogas
<b>FIRCA</b>	Premio de Colaboración de Investigaciones Internacionales Fogarty, FIC
<b>GCP</b>	Prácticas clínicas buenas
<b>GCRC</b>	Centro General de Investigaciones Clínicas

<b>GI</b>	gastrointestinal
<b>GLP/GMP</b>	prácticas buenas de laboratorios/producción buena de fabricación
<b>HAART</b>	terapia antiretroviral altamente activa
<b>HBCU</b>	Escuelas y Universidades Históricamente de Negros
<b>HBV</b>	virus de hepatitis B
<b>HCFA</b>	Administración de Finanzas de Cuidado de la Salud
<b>HCV</b>	virus de hepatitis C
<b>HERS</b>	Estudio de Investigaciones de Epidemiología de VIH
<b>HHV</b>	virus de herpes humano
<b>HIV</b>	virus de inmunodeficiencia humana
<b>HPTN</b>	Sistema de Pruebas de Prevención de VIH
<b>HPV</b>	papilomavirus humano
<b>HRSA</b>	Administración de Recursos y Servicios de la Salud
<b>HVTN</b>	Sistema de Pruebas de Vacunas de VIH
<b>IC</b>	Instituto y Centro
<b>ICC</b>	cáncer cervical invasor
<b>IDU</b>	usuario de drogas por inyección
<b>IHS</b>	Servicio de la Salud de Indios
<b>IUD</b>	dispositivo intrauterino
<b>JCV</b>	virus JC
<b>KS</b>	sarcoma de Kaposi
<b>KSHV</b>	virus de herpes de sarcoma de Kaposi
<b>LRP</b>	Programa de reembolso de préstamo, NIH
<b>MAC</b>	complejo de <i>mycobacterium avium</i>
<b>MCT</b>	transmisión materno-infantil
<b>MDR-TB</b>	tuberculosis resistente a múltiples drogas
<b>MHC</b>	complejo mayor de histocompatibilidad
<b>MSM</b>	hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
<b>N9</b>	nonoxynol
<b>NAFEO</b>	Asociación Nacional para Oportunidades Imparciales en la Educación
<b>NGO</b>	organizaciones no gubernamentales

<b>NHL</b>	linfoma no Hodgkin's
<b>NHP</b>	primado no humano
<b>NIH</b>	Institutos Nacionales de la Salud
<b>NRTIs</b>	inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos
<b>OAR</b>	Oficina de Investigaciones de SIDA, NIH
<b>OARAC</b>	Oficina del Consejo de Asesoría de Investigaciones de SIDA
<b>OD</b>	Oficina del Director, NIH
<b>OI</b>	infección oportunista
<b>PHS</b>	Servicio de la Salud Pública
<b>PML</b>	leucoencefalopatía multifocal progresiva
<b>RCMI</b>	Centro de Investigaciones en Institución de Minorías
<b>RCT</b>	prueba clínicas al azar
<b>RFIP</b>	Programa de Infraestructura de Instalaciones de Investigaciones
<b>RNA</b>	ácido ribonucleico
<b>RPRC</b>	Centro Regional de Investigaciones de Primados
<b>SAMHSA</b>	Administración de Servicios de Abuso de Drogas y Salud Mental
<b>SCID</b>	inmunodeficiencia combinada severa
<b>SHIV</b>	virus de inmunodeficiencia humana símico quimérico
<b>SIT</b>	terapia intermitente programada
<b>SIV</b>	virus de inmunodeficiencia símica
<b>SPF</b>	libre de patógenos específicos
<b>STD</b>	enfermedades transmitidas sexualmente
<b>STI</b>	Interrupción de tratamientos estructurados
<b>TB</b>	tuberculosis
<b>TI</b>	interrupción de tratamiento
<b>UNAIDS</b>	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA
<b>VEE</b>	virus de encefalitis equina venezolana
<b>VRC</b>	Centro de Investigaciones de Vacunas
<b>WHO</b>	Organización de Salud Mundial
<b>WIHS</b>	Estudio de VIH entre Agencias de Mujeres



**Oficina de Investigaciones de SIDA, Institutos Nacionales de la Salud  
Building 2, Room 4W23B (MSC 0255)  
Two Center Drive, Bethesda, Maryland 20892  
Tel: 301-496-4564, Fax: 301-402-7769**

**Copias adicionales están disponibles en el sitio del Web de OAR  
[oar.od.nih.gov](http://oar.od.nih.gov)**