

GRADU AMAIERAKO LANA

GIZA IMMUNOESKASIAREN BIRUSAREN AURKAKO TXERTOEN GARAPENAREN HISTORIA, GAURKOTASUNA ETA ETORKIZUNA

FARMAZIA GRADUA

Egilea: Leire Moreno Compains

2021-2022 Ikasturtea

LABURDUREN ZERRENDA

ADCC: Antigorputzen menpeko Zitotoxizitate Zelularra

ALVAC: hegazti poxbirusa edo Canarypox

bNAbs: zabalki neutralizatzailleak diren antigorputz monoklonalak

GIB: Giza Immunoeskasiaren Birusa

HIES: Hartutako Immunoeskasiaren Sindromea

HVTN: GIBaren aurkako Txertoen Entseguen Sarea

IAVI: HIESaren aurkako txertoaren Nazioarteko Ekimena

IN: integrasa

MVA: eraldatutako vaccinia Ankara bektorea

NC: nukeokapsidea

NIAID: Alergien eta Gaixotasun Infekziosoen Instituto Nazionala

NYVAC: bortizki indargabetutako vaccinia birusa

OME: Osasunaren Munduko Erakundea

ONUSIDA: HIESaren aurkako Nazio Batuen Erakundearen programa

RNA: azido erribonukleikoa

RNA_m: RNA mezularia

PR: proteasa

RT: alderantzizko transkriptasa

SIB: Simioen Immunoeskasiaren Birusa

SIB_{cpz}: txinpantzearen Simioen Immunoeskasiaren Birusa

SIB_{sm}: mangabey grisaren Simioen Immunoeskasiaren Birusa

TARGA: ekintza handiko terapia antierretrobirala

AURKIBIDEA

1. Sarrera.....	1
2. Helburuak.....	3
3. Garapena.....	3
3.1. Giza Immunoeskasiaren Birusa.....	3
3.1.1. GIBaren dibertsitatea.....	3
3.1.2. GIBaren transmisioa.....	5
3.1.3. GIBaren erreplikazio zikoa.....	6
3.1.4. GIBak eragindako infekzioaren patogenesia.....	7
3.2. Tratamendua eta profilaxia.....	9
3.3. GIBaren aurkako txertoa.....	10
3.3.1. Garatu diren txertoak.....	10
3.3.2. Entsegu klinikoen emaitzak.....	14
3.3.2.1. VaxSyn entsegua (1987).....	14
3.3.2.2. HIVAC-1e entsegua (1988).....	14
3.3.2.3. HIVAC-1e + VaxSyn entsegua (1991).....	14
3.3.2.4. VAX003 eta VAX004 entseguak (1998-2003).....	15
3.3.2.5. STEP/HVTN 502 eta Phambili/HVTN 502 entseguak (2004-2007).....	15
3.3.2.6. RV144 entsegua (2003-2009).....	16
3.3.2.7. HVTN 505 entsegua (2009-2013).....	17
3.3.2.8. RV144ean oinarritutako entseguak: HVTN 097, HVTN 100, RV 305, RV 306 eta HVTN 702/Uhambo.....	17
3.3.2.9. HVTN 703 eta HVTN 704 entseguak (2016-2020).....	19
3.3.2.10. HVTN 705/Imbokodo (2017-2022) eta HVTN 706/Mosaico entseguak (2019-2023).....	19
3.3.2.11. Prepvacc entsegua (2020-2023).....	20
3.3.3. Txertoen arazoak.....	20
3.3.4. Metodologia berrietan oinarritutako txertoak.....	21
4. Ondorioak.....	21
5. Bibliografia.....	22

LABURPENA

GIBa, hau da, Giza Immunoeskasiaren Birusa, tratamendurik gabe heriotza eragiten duen Hartutako Immunoeskasiaren Sindromearen eragilea da. Mundu osoan 35 milioi heriotza baino gehiago eragin ditu, ondorioz latzenak herrialde azpigaratuetan pairatuz.

Bilgarridun RNA birus bat da, giza immunitate sistemako CD4+ T zelulen barnean erreplikatzeko dena, zelula hauek suntsituz eta ostalariaren immunoeskasi egoera eraginez.

Birusa gorputzeko zenbait jariakinetan aurki daiteke. Ondorioz, gaixotasun kutsakor hau transmititzeko bideak sexuala, odol bidezkoa eta transmisio perinatala dira, baina ez ukipen bidezkoa.

Gaur egun herrialde garatuetan egoera asko hobetu da, kutsatutako pertsona gehienek tratamendu antierretrobirala jasotzen dutelako. Horretaz gain, birusarekiko esposizio aurreko eta ondorengo profilaxiek ere asko lagundu dute egoeraren kontrolean, nahiz eta batzuetan jendea gehiegi erlaxatzea eragin. Hala ere, tratamendu horiek mugak dituzte, esate baterako, eragin desiragaitzak, kostu altua, eskema terapeutiko zailak, diagnostikatu gabeko pertsonen tratamendu eza... Horrek guztiak txerto baten garapena ezinbestekoa egiten du.

Txertoaren garapena birus hau HIESaren eragilea zela jakin bezain laster hasi zen, 1984. urtean. Ia 40 urte hauetan zehar 250 entsegu kliniko baino gehiago burutu dira. Entsegu gehienetan birusaren proteinak espresatzen dituzten bektoreak eta birusaren gainazaleko gp120 proteinan oinarritutako txertoak erabili dira.

Egindako ahalegin guztiak ez dira nahikoak izan bilatzen zen helburua lortzeko, RV144 izan baita % 31,2ko eraginkortasun eskasa lortu duen entsegu bakarra. Hortaz, etorkizunari begira metodologia berriak erabili beharko dira eta jada horietako bat erabiltzen hasi da, mRNA-n oinarritutakoa, alegia. Bizi berri izan dugun SARS-CoV-2 birusak eragindako pandemian metodologia hori erabili da txertoaren garapenerako, emaitza arrakastatsuak lortuz. Hortaz, GIBaren aurka helburu berdina lortzeko lanean hasi da komunitate zientifikoa.

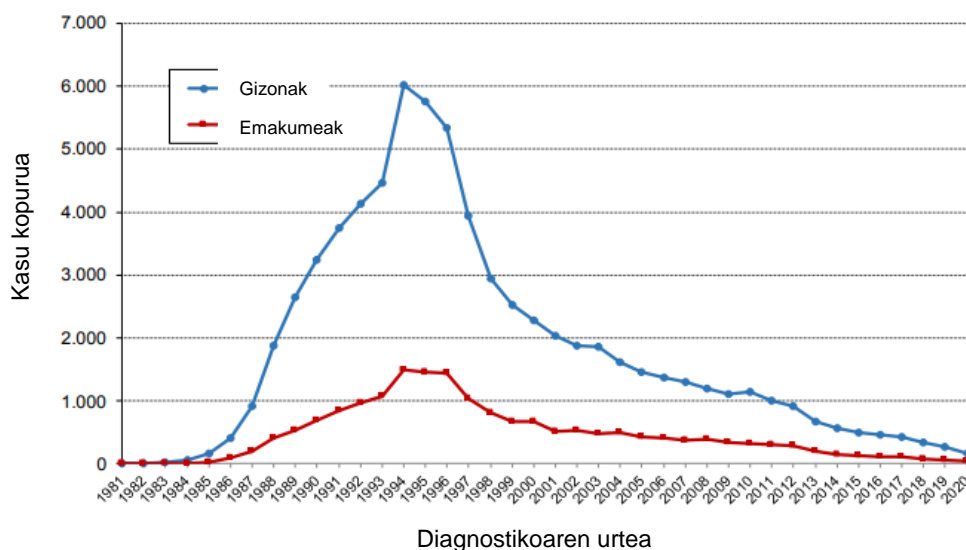
1. SARRERA

Giza Immunoeskasiaren Birusa (GIB) Hartutako Immunoeskasiaren Sindromearen (HIESa) eragilea da eta osasun arazo larria suposatu izan du 1981ean lehenengo kasuak ezagutu zirenetik. 1982an gaixo hauei HIES gaixotasuna diagnostikatu zitzaizen, baina ez zen 1984 urtera arte GIBa sindrome horren eragile bezala identifikatu. Hortik aurrera gaixotasun kutsakor honek inpaktu handia izan du mundu osoan.

Garai horretan kasu gehienak gizon homosexual, pertsona drogazale eta sexuarekin erlazonatutako langileetan identifikatu ziren. Horren ondorioz, "gay sindromea" izenarekin ezagutzen zen, gaixo horiek estigmatizatuz (1, 2).

ONUSIDA-k (3) eskaintzen dituen datuei erreparatuz, 2004ean munduan 1,9 milioi pertsona hil ziren HIES-arekin erlazonatutako gaixotasunen ondorioz. 2020an, ordea, balio hori 680.000 heriotza kopurura murriztu zen. Izan ere, hasieran seropositibo izateak heriotza zekarren kasu gehienetan, gaixotasun terminala baitzen. Gaur egun, aldiz, gure ingurunean gaixotasun kronikoa bihurtu da, jendea tratamenduan dagoelako

Espainia mailan, Osasun Ministerioak (4) argitaratutako datuetan argi ikus daiteke eman den bilakaera. 1981ean 4 heriotza eman zirenetik 1995-1996ra arte heriotzak etengabe igotzen joan ziren, urte horietan heriotza kopuru maximora iritsiz, 5.800 inguru, alegia. Hala ere, kontuan hartu behar da 1981ean oraindik diagnostikoa ez zela gaur bezain ona, beraz, baliteke datu hori azpiestimatu egotea. Hortik aurrera, aipatutako tratamenduari esker heriotzen kopurua murriztuz joan zen, 1998ra arte modu bortitzean eta geroago modu motelagoan, 2017an 442 heriotz zenbatuz. Horretaz gain, garrantzitsua da aipatzea urte horietan zehar hildakoen % 81a gizonak zirela, emakumeek soilik hildakoen % 19a suposatuz (1. Irudia).



1. Irudia: 1981-2020 urteetako Espainiako HIES kasuak sexuetan banatuta (5).

Hala ere, egoeraren hobekuntza hau ez da munduko leku guztietan maila berean antzeman, tratamenduekiko eskuragarritasuna oso desberdina delako herrialde bakoitzean, baita infekzioen prebalentzia ere. Izan ere, infekzioa kutsatzeko probabilitatea handitzen duten faktoreen artean genero desberdintasuna, pobrezia, hezkuntza eta osasun zerbitzuak jasotzea... agertzen dira (1).

Gaur egun, terapia antierretrobiralarekiko eskuragarritasun handiena duten eskualdeak Mendebaldeko eta Erdialdeko Europan eta Ipar Amerikan kokatzen dira, GIBarekin bizi direnen % 83ak terapia jasoz. Kontrako egoeran Ekialde Ertaina eta Ipar Afrika aurkitzen dira, gaixoen % 43a soilik tratatuz. 2020ean mundu mailan GIBarekin kutsatutako gaixo guztien % 73ak zuen eskuragarri aipatutako terapia (3).

Gauzak horrela, herrialde azpigaratuetan izaten dira intzidentziarik eta heriotza-tasarik altuenak. Intzidentzia-tasarik altuena duten herrialdeak bereziki Afrikako ekialde eta hegoaldean kokatzen dira, Asia eta Pazifikoa eta mendebaldeko eta erdialdeko Afrikarekin batera, lekurik kaltetuena Saharaz hegoaldeko Afrika izanik. Azken honetan bizi dira mundu osoan kutsatutako pertsonen % 66a (1. taula) (3, 6).

1. **Taula:** 2019an GIBarekin bizi zen pertsona kopurua munduko eskualdearen arabera (3).

Munduko eskualdea	GIBarekin bizi den persona kopurua
Ekialdeko eta Hegoaldeko Afrika	20,6 milioi
Asia eta Pazifikoa	5,8 milioi
Mendebaldeko eta Erdialdeko Afrika	4,7 milioi
Mendebaldeko eta Erdialdeko Europa eta Ipar Amerika	2,2 milioi
Latinoamerika	2,1 milioi
Ekialdeko Europa eta Erdialdeko Asia	1,6 milioi
Karibea	330.000
Ekialde Ertaina eta Ipar Afrika	230.000
GUZTIRA	37,56 milioi

Datu hauek ikusita, argi dago egoera larrian gaudela eta epidemia honi aurre egiteko zenbait helburu zehaztu dira. 2030erako epidemia honekin bukatzea bilatzen da eta horretarako, badaude zenbait gai garrantzitsu landu behar direnak. Horien artean infektatutako pertsonen estigmatizazioaren eta diskriminazioaren amaiera, kutsatzeko arriskurik gehien duten populazio taldeen heziketa, prebentzio neurrien eskuragarritasuna mundu osoan bermatzea eta 90-90-90 jarduera programa lantzea dira garrantzitsuenak (7).

90-90-90 helburuarekin OMEk lortu nahi zuena zen 2020.urterako gaixoen % 90a diagnostikatuta egotea, horien % 90ak tratamendu antierretrobiral eraginkorra jasotzea eta

azken hauen % 90a karga biral detektaezinera iristea, helburu horiek lortuta aurreikusten baitzen HIESak eragindako epidemiari amaiera emango zitzaiola (8).

Azken urte hauetan helburu horiek lortzeko ahalegin handiak egin arren, hauek betetzea ez da lortu, baina aurrerapauso nabariak eman dira. Esate baterako, 2020an GIBarekin infektatutakoen % 84a zegoen diagnostikatuta, horietatik % 87a tratamenduan eta horien artean % 90ak GIB maila detektaezina zuen. Hau da, mundu osoan kutsatutako pertsona guztietatik % 66ak birus-karga detektaezina zuen (3).

Horrez gain, aipatzea 1988. urtean abenduaren 1ean HIESaren kontrako Ekintzaren Munduko Eguna aitortu zela, osasun egoera honi merezi zuen garrantzia emateko. Horregatik, urtero egun hau mundu mailako osasun arazo honen existentziaren inguruan kontzientzia sortzeko erabili izan da (9).

2. HELBURUAK

1. GIBaren inguruko ezaugarri orokorrak, epidemiologia, transmisio bideak, erreplikazio zikloa, patogenia, profilaxia eta tratamendua zeintzuk diren ezagutzea.
2. GIBaren aurkako txertoen garapenaren historia zein izan den aztertzea eta burutu diren saiakuntzen porroten zergatiak ulertu eta azaltzea.
3. Gaur egun GIBaren aurkako txertoaren garapena zein egoeratan dagoen azaltzea eta etorkizunerako txerto seguru eta eraginkor bat lor daitekeen aurreikustea.

3. GARAPENA

3.1. GIZA IMMUNOESKASIAREN BIRUSA

3.1.1. GIBaren DIBERTSITATEA

Giza Immunoeskasiaren Birusa lentivirus azpifamiliako eretrovirus bat da, Simioen Immunoeskasiaren Birusa (SIB) gizakira egokitzean sortu zena. Nahiz eta existitzen diren GIBaren 2 motak SIBaren mutazioetatik eratorritakoak izan, bakoitza transmisio zoonotiko desberdinetik sortu zen. 2 motako GIBa *Cercocebus atys* primatearen eta gizakiaren arteko odol trasmisio zoonotikoa ematean sortu zen, aipatutako primatea SIB_{sm} birusaren eramailea baitzen. 1 motako GIBaren erreserborio naturala, ordea, *Pan troglodytes troglodytes* (Erdialdeko Afrikako txinpantzea) zen, SIB_{cpz} birusarekin infektatuta zegoena (10, 11).

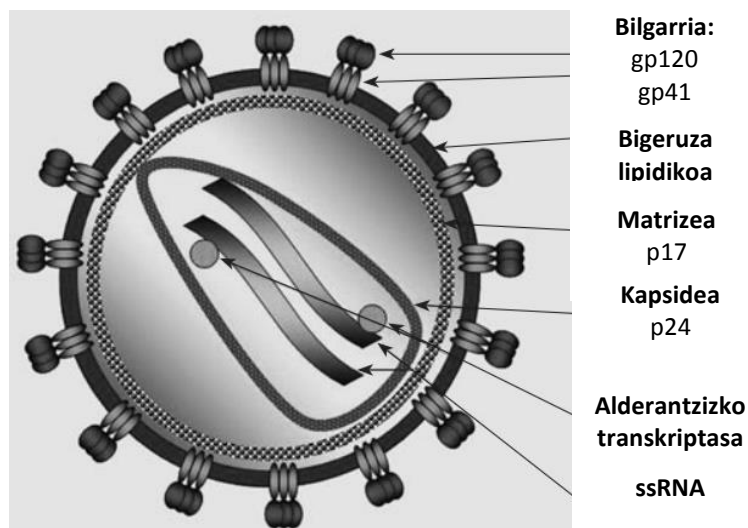
Esan bezala 2 mota bereizten dira, GIB-1 eta GIB-2, hain zuzen. GIB-1 M, O eta N taldeetan sailkatzen da eta mundu mailan erregistratutako infekzio gehien eragileak M taldekoak dira. Talde horren barruan A, B, C, D, E, F, G, H, J eta K subtipoak ezagutzen dira. Hauen artean Europa eta Amerikan B da ugariena eta Afrikan, ordea, A eta C.

GIB-2ak, aldiz, subtipo gutxiago ditu, A, B, C eta E, alegia (1, 12).

GIB-1 eta GIB-2 moten artean antzekotasun ugari daude, oinarrizko antolamendu genetikoak, transmisio bideak, erreplikazio intrazelularren bideak eta ondorio klinikoak barne, biek HIESa eragiten baitute. Hala ere, homologia genetikoaren % 30-40a partekatzen dute soilik. Mundu mailan GIB-1 da zabalduena eta pandemiaren eragilea eta GIB-2 mota, aldiz, Mendebaldeko Afrikara mugatuta dago (10, 13).

Haien egiturari dagokionez, bilgarridun RNA birusak dira. Bilgarria bigeruzak lipidikoz osatuta dago, non zenbait glikoproteina biral kokatzen diren. Gainazaleko gp120 glikoproteina lotura ez-kobalente bidez lotzen zaio mintza zeharkatzen duen gp41 proteinari. Aipatutako proteina hauek ezinbestekoak dira birioiaren ekintza biologikorako, itu-zelulen elkarrekintza eta fusio gune gisa jarduten baitute (11, 14).

Bilgarriaren azpian p17 proteinaz osatuta dagoen eta egitura ikosaedrikoa duen birusaren matrizea dago. Horren barruan eta erdialdean kokatuta, kono itxurako kapsidea dago, birusaren proteinarik ugarienarekin osatuta, p24 proteina, alegia. Azkenik, konoaren barruan probirusa sintetizatzeko behar den materiala dago, hau da, proteina biralak, kate bakarreko RNA-ren 2 kopia eta RNA transferentearen 2 hasiera emaille. Aipatutako proteina biralak PR (p15 proteina), RT (p55 eta p66 proteinak), IN (p11 proteina) eta NC (p17 proteina) dira (2. irudia).



2. Irudia: GIBaren egitura (14).

Genomari dagokionez, gainerako erretrobirusen modura, 3 erregio kodifikatzailez osatuta dago: Env (bilgarriko glikoproteinak kodetzen dituena), gag (matrize eta kapsideko proteinak kodetzen dituena) eta pol (erreplikaziorako beharrezko entzimak kodetzen dituena) (11, 14).

3.1.2. GIBaren TRANSMISIOA

Birus hau hurrengo 3 bideetatik transmititzen da eta ez listu, muxu, besarkada, malko, esku ezta mahai-tresnak partekatzeagatik (1, 3, 15):

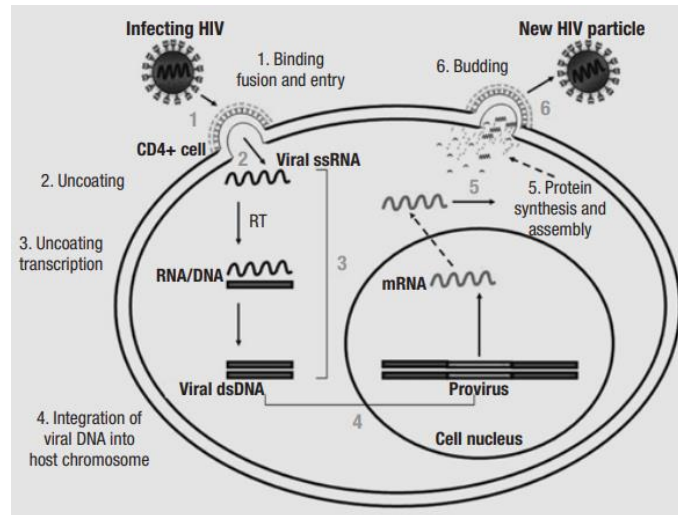
- Transmisio sexuala: transmisio biderik ohikoena da eta babesik ez erabiltzeagatik ematen da. Dena den, erlazio sexual motaren arabera, transmisioa emateko arriskua desberdina da. Arriskurik handiena duena uzki-bidezko sexua da, kutsatzeko probabilitatea 25 aldiz handituz. Sexu baginalaren eta oralaren kasuan, ordea, kutsapena emateko arriskua ere badago, baina aurrekoan baino maila baxuagoan.
- Odol bidezko transmisioa: odol tranfusioak egiterakoan eta droga parenteralen administraziorako erabiltzen diren xiringa eta orratzak partekatzean eman daiteke kutsapena. Zainbarneko drogak kontsumitzen dituzten pertsonetan GIBa harrapatzeko arriskua 35 aldiz handiagoa da, kontsumitzaileak ez direnekin alderatuta.
- Transmisio perinatala: amak umeari birusa haurdunaldian bide transplazentarioaren bidez transmiti diezaioke, baita erditzerakoan poltsa amniotikoaren apurketa edo kanalaren traumatismoa ematen bada. Edoskitzaroan ere esnearen bidez transmiti daiteke. Modu honetan kutsatzen dira GIBarekin infektatuta dauden ume gehienak. Hala ere, gero eta ezohikoagoa da, GIBaren tratamenduan eta prebentzioan ematen ari diren aurrerapausoei esker. GIBarekin infektatutako amak eta ume jaioberriak tratamendu egokia jarraituz gero, kutsapena emateko probabilitatea % 1 baino txikiagoa da.

Espania mailan, 2021. urtean transmisio biderik ohikoena gizonen arteko sexuaren bidezkoa izan zen, infekzio berrien % 55,2a suposatuz. Transmisio heterosexuala kasuen % 27,5etan eman zen eta zainbarneko drogen bitartekoa % 2,4etan. Beraz, infekzio berri guztien artetik sexu bidez kutsatutakoek % 82,7a suposatu zuten. Infektatutako gizonen artean % 65,5a transmisio homosexual bidez kutsatu ziren eta % 17,6a soilik transmisio heterosexual bidez. Emakumeen kasuan, ordea, % 80,5a transmisio heterosexual bidez kutsatu ziren (5).

Aipatu beharra dago mundu mailan transmisio sexuala dela bide nagusia, baina leku desberdinetan transmisio sexual mota desberdina gailentzen da. Afrikan, esaterako, transmisio heterosexuala nagusitzen da. 2020. urtean Saharaz beherako Afrikako infekzio guztien % 63a emakume eta neska gazteetan eman ziren. Hego Amerika, Karibbean eta Asian transmisio homosexual eta heterosexualak nagusitzen dira, herrialdearen arabera bat edo bestea gailenduz. Europan eta Ipar Amerikan, berriz, infekzioa hedatzeko biderik ohikoenak transmisio homosexuala eta droga parenteralen erabilera dira (3, 7).

3.1.3. GIBaren ERREPLIKAZIO ZIKLOA

Birusaren erreplikazio zikloa 6 pausotan laburbildu daiteke: lotura eta sarrera, dekapsidazioa, RNAren alderantzizko transkripzioa, probirusaren integrazioa zelularen genomari, proteina birikoen sintesia eta mihiztapena eta GIB partikula berriaren kanporaketa (14) (3. irudia).



3. Irudia: GIBaren erreplikazio zikloa (14).

Lehenengo pausotan birusaren eta nagusiki T linfuzitoen arteko lotura ematen da, baina beste zelula batzuekin ere lotu daiteke. Zehazki birusaren bilgarriko gp120 eta gp41 proteinek osatutako heterodimeroa T linfuzitoaren CD4 hartzailarekin lotzen da. Lotura hori emateko CCR5 eta CXCR4 kohartzailak ere parte hartzen dute (18). Lotura hau gertatu ondoren, birusaren bilgarriko proteinen aldaketa konformazionala ematen da, fusiorako domeinuak espresatuz. Ondorioz, birusaren eta giza zelulen mintzen arteko fusioa ematen da eta birusa zelula horretan barneratzen da.

Jarraitzeko, itu-zelularen zitoplasman birusaren dekapsidazioa ematen da, kate bakarreko RNA kopia biak askatuz eta alderantzizko transkriptasa (RT) birala aktibatuz. Zitoplasman gertatzen den erretrotranskripzio prozesuaren lehen pausotan, RT aktibatuek RNA kateak abiatuta DNA kate osagarria sintetizatzen du, helize bikoitzeko RNA/DNA emanez. Ondoren, polimerasa aktiboak DNAren kate osagarria ekoizten du, kate bikoitzeko DNA emanez. Zitoplasman gertatzen den erretrotranskripzio honetan zehar, biruoiaren 2 RNA molekula DNA kate bikoitz linealean bihurtzen dira.

Sintetizatu berri den kate bikoitzeko DNA probirala infektatutako giza zelularen nukleora garraiatzen da. Behin nukleoa sartuta, zelularen genomari integratzen da, integrasa (IN) proteina biralari esker. Beraz, infektatutako zelulek haien genomari integratutako probirusak izango dituzte eta iraupen luzeko GIB erreserbio zelular moduan jardungo dute (10,14).

Hurrengo pausoen zelularen nukleoan integratutako DNA probiralaren transkripzioa gertatzen da, RNAm-a lortuz. Transkripzio primario horrek 2 funtzio nagusi izango ditu. Batetik, sintetizatutako birioi berriaren RNA genomikoa izango da eta bestetik, birioi berriaren proteinak kodetuko dituzten RNA kateak izango dira.

Lortutako RNAm-a zitoplasmara lekualdatzen da, non birioi berrien egiturazko proteinak sintetizatzen diren. Pol eta Gag geneek kodetutako proteinek heltzen ari den GIB partikularen nukleoa osatzen dute eta Env geneak kodetutakoak, berriz, birusaren bilgarriko glikoproteinak. Lortutako proteina hauek proteasak (PR) zatitu egiten ditu, birus berriaren proteinak eratzeko.

Azkenik, bi RNA kate biral erreplikazio entzimekin asoziatzen dira eta gainerako proteinen mihiztapena ere ematen da, kapsidea osatuz. Partikula heldugabe honek zelularen gainazalera migratu eta mintza zeharkatzen du, bilgarria eskuratuz (10, 11, 14).

3.1.4. GIBak ERAGINDAKO INFEKZIOAREN PATOGENESIA

GIBak eragindako infekzioa eta HIESaren garapena, isolatutako birusaren propietateen eta ostalariaren erantzun immunitarioaren arteko orekaren araberakoa da. Infekzioa zenbait urtetan zehar garatzen da, fase desberdinak jarraituz (14) (4. irudia):

1. Eclipse edo ezkutatzeko fasea: 1-2 asteko iraupena dauka. Fase honetan birusa sarrera lekutik monozito/makrofago sistemara eta ehun linfoide osora barreiatu eta CD4 hartzailea duten zeluletan erreplikatzen da. Denbora tarte honetan ez da inolako sintomarik agertzen, biremia mailak detektaezinak dira eta oraindik ez da hartutako erantzun immunitariorik garatzen (17).
2. Infekzio akutuaren fasea: birusarekin kontaktua eman denetik egun edo aste gutxitara hasten da. Fase honetako ezaugarriak aipagarriena biremiaren igoera azkarra da, RNA odolean detektagarria izanik eta diagnostikoa egitea ahalbidetuz. Biremia maila hauekin batera CD4 hartzailea duten T linfzitoen mailak modu bortitzean jaisten dira. Normalean fase honetan gaixoen gripearen edota mononukleosiaren antzeko sintomak antzematen dituzte, adibidez, sukarra, ultzera oralak, linfadenopatia, artralgia, faringitisa, mialgia... Sintomatologia hau nahiko heterogeneoa da eta 2-4 aste inguruko iraupena izaten du.

RNA birala odolean detektagarria denean, baina oraindik horren aurkako antigorputzik sortu ez den denbora tarteari "serobihurketa-aldia" deritzen. Hortik aurrera, antigorputzak sortu ahala, biremia mailak jaisten joaten dira eta T linfzito mailak igotzen, nahiz eta infekzio aurreko mailetara ez iritsi. Horretaz gain, birusaren aurka sortutako antigorputzen mailak ere igotzen joaten dira, serobihurketa emanez. Etapa honetan infekzioa jada ezarrita dago, baina nahiko egoera egonkorrean mantentzen da.

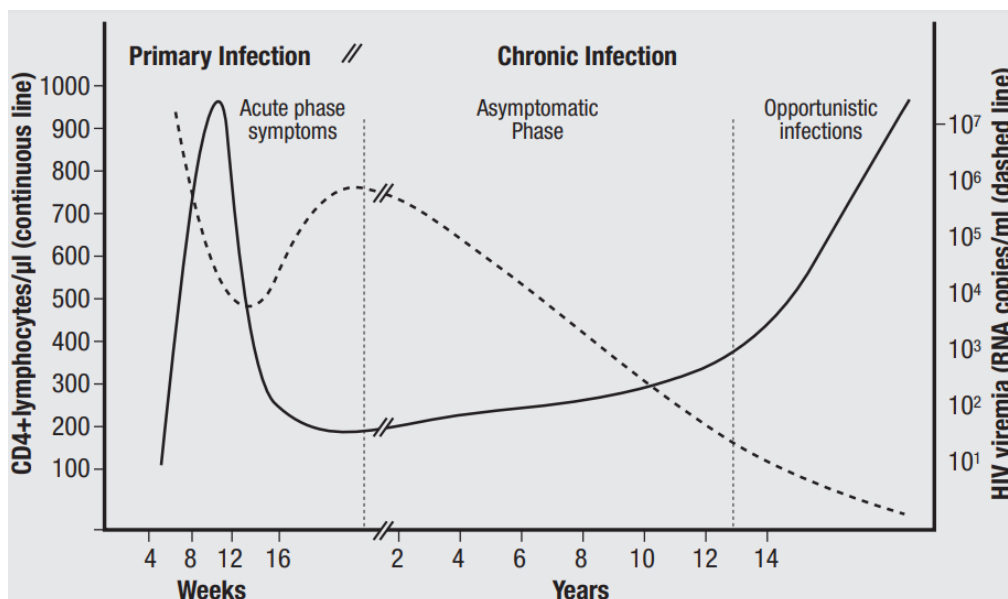
3. Infekzio kroniko edo latentearen fasea: infekzio akututik aste gutxitara ematen da. Fase honek 2-20 urte bitarteko iraupena izan dezake, sortutako erantzun immunitario zelular eta humoralak infekzioa kontrolpean mantentzen duelako. Normalean pazienteak asintomatikoak izaten dira edo manifestazio kliniko arinak izan ditzakete (linfadenopatia orokor kronikoak, pisu galera arina, kandidiasi iraunkor eta tratamenduarekiko erresistentea, tronbozopenia, sukarra...).

Hala ere, fase asintomatiko honetan birusa etengabe erreplikatzen da, birema mailak gutxinaka handituz eta hantura sistemiko kroniko egoera sortuz. Horrela infekzioa urteetan zehar latente mantentzen da. CD4+ linfzitoen mailak modu motel eta jarraian jaisten joaten dira, infekzio oportunistak agertzeko arriskua handituz.

4. HIESa fasea: azkeneko fasea da, non CD4+ zelulak bortizki murrizten diren, biremia igotzen den eta erregulazio immunologikoak pairatzen duen kaltetzeagatik infekzio oportunistak agertzen diren (infekziosoak edota neoplasikoak).

Fase honetan nodulu linfatikoen hantura, pisu galera, sukarra eta arnas aparatuko eta sistema gastrointestinalerako sintomak ager daitezke. Birusak edota gainerako infekzio oportunistek eragindako entzefalopatia jarraia ere eman daiteke. T zelulen mailak murrizten doazen heinean anemia eta linfopenia nabariak detekta daitezke.

Tratamendurik jaso gabe, infekziotik HIESaren garapenera arte 11 urte pasatzen dira normalean, baina pertsona batetik bestera aldatzen da. Gainera, behin egoera honetara iritsita 1-2 urtetan heriotza ematen da (14, 17).



4. **Irudia**: GIBak eragindako infekzioan ematen den CD4+ T linfzitoen eta biremiaren eboluzioa (18).

3.2. TRATAMENDUA ETA PROFILAXIA

Gaur egun oraindik ez dago tratamendurik GIBak gorputzeko zelula immunitarioetan sortzen dituen erreserbioekin guztiz amaitzeko eta infekzioa sendatuzat emateko. Hala ere, badaude erreplikazio birala kontrolatzea eta sistema immunitarioa berreskuratzea ahalbidetzen duten terapia antierretrobiralak, gaixoen bizi itxaropena modu nabarmenean luzatzen dutenak.

Bizitza osoan zehar modu egokian tratatuz gero, patologia kronikoa bihurtzea lortu da eta bere morbiditatea eta hilkortasuna asko murriztu dira. Ekintza handiko terapia antierretrobiral hauek TARGA izenez ezagutzen dira.

TARGAk ekintza mekanismo desberdina duten 2 edo 3 farmako antierretrobiral konbinatzen dituzte. Egun, 6 farmako familia edo talde daude eskuragarri, haien ekintza mekanismoaren arabera bereizten direnak: alderantzizko transkriptasaren inhibitzaileak diren analogo nukleosidiko/nukleotidikoak (ITIAN) eta ez nukleosidikoak (ITINN), proteasaren inhibitzaileak (IP), integrasaren inhibitzaileak (INI), sarreraren inhibitzaileak edo CCR5 kohartzailearen antagonistak eta fusioaren inhibitzaileak (19).

Bestalde, GIBarekiko esposizio aurretik (PrEP) eta ondoren (PEP) profilaxia egiteko ere farmako horien konbinazio desberdinak erabiltzen dira. PrEP-ari dagokionez, bere helburua seronegatiboak diren eta infekzioa bereganatzeko arrisku handia duten pertsonetan birusaren transmisioa ekiditea da. Horretarako alderantzizko transkriptasaren inhibitzaileak diren tenofobir eta emtrizitabina farmakoen arteko konbinazioa dago onartuta (20).

PEP-aren kasuan, ordea, birusarekiko esposizioa jasan ondorengo lehen orduetan antierretrobiralak hartzean datza, kutsapena ekiditeko helburuarekin. Neurri hau soilik esposizio esporadiko eta ezohikoa jasan duten kasuetan erabiltzen da, esposizio errepikatuak pairatzen dituzten pertsonetan ez baitago gomendatuta.

Profilaxia ahalik eta lasterren hasi behar da, ahal bada esposizioaren ondorengo lehenengo 6 orduetan eta ezinezkoa balitz, lehenengo 48-72 orduetan. PEP-a 3 farmakoren konbinazioa 4 astetan zehar hartzean datza. Farmako horiek alderantzizko transkriptasaren 2 analogo nukleosidiko eta analogo ez nukleosidiko edo proteasaren inhibitzaile bat izaten dira.

Hala ere, aipatutako prebentzio neurri farmakologikoak bigarren mailakoak dira. Neurririk egokienak birusarekiko esposizioa ekiditen duten lehen mailako neurriak dira. Horien artean garrantzitsuenak preserbatiboa eta drogen injekziorako material esterila erabiltzea dira (21).

3.3. GIBaren AURKAKO TXERTOAK

1984ean GIBa HIESaren eragile gisa identifikatu zenetik txerto eraginkor baten garapen azkarra espero zen. Hala ere, jada 40 urte pasa dira eta oraindik ez da helburu hori lortu (22).

Txertoa prebentziorako edo terapiarako izan daiteke. Terapiarako txertoa, aurretik infektatutako pertsonetan erabiltzeko izango litzateke, tratamendu antierretrobiralaren beharrik gabe infekzioa kontrolpean mantentzeko eta HIESaren garapena ekiditeko edota guztiz sendatzeko. Hala ere, txertorik bilatuena eta lan honetan aztertuko dena prebentziosko txertoa izango da, hau da, seronegatiboak diren pertsonetan infekzioa ekiditeko erabiliko litzatekeena.

Gaur egun infekzioa kontrolatzea eta bizi itxaropena luzatzea lortzen duen tratamendu antierretrobirala existitu arren, infekzioa prebenitzea lortzen duen txerto baten garapena ezinbestekoa da epidemia larri honekin amaitzeko.

3.3.1. GARATU DIREN TXERTOAK

Aurretik aipatu bezala, 1984. urtean GIBa HIESaren eragile gisa identifikatu bezain laster, txerto baten garapenari ekin zitzaion. Orain arte 250 entsegu kliniko inguru burutu dira, gehienak 1. fasekoak, segurtasuna eta immunogenizitatea frogatzeko. Gutxi batzuk izan dira hurrengo faseetara iritsi direnak (23).

GIBaren aurkako txertoaren garapenean egindako lehenengo entsegu klinikoa 1986. urtean hasi zuten Zagury eta bere kideek. 1. faseko entsegua izan zen, Zairen (gaur egun Kongoko Errepublika Demokratikoa) burutu zena. Entsegu hau aurrera eramateko erabili zen txertoak gainazaleko gp160 espresatzen zuen vaccinia birus bektorean oinarritzen zen. Txerto hau gizakietan administraztean, haien immunitate sistemak gp160 antigenoaren kontrako antigorputz neutralizatzaileak sortzea lortu zen (22).

Entsegu honek txerto baten garapenerako lehenengo aurrerapausoa suposatu zuen arren, lortutako emaitzak ez ziren onargarritzat hartu, arazo etikoak egon zirelako. Bete beharreko erregulazio arauak bete ez zituenez, ez zen entsegu ofizialtzat hartu. Hortik aurrera, entsegu kliniko ugari aurrera eramanez, immunitate-sistema birusaren aurka modu desberdinetan aktibatzen saiatuz (22, 23, 24).

1999an Alergien eta Gaixotasun Infekziosoen Instituto Nazionalak (NIAID) GIBaren aurkako Txertoen Entseguen Sarea (HVTN) sortu zuen eta hortik aurrera egindako entsegu ugari sare horretan sailkatu ziren (24).

Aurretik aipatu bezala, 250 entsegu kliniko ofizial baino gehiago egin dira eta hona hemen aipagarrienak: (22, 23, 24) (2. Taula)

2. **Taula:** Historian zehar GIBaren aurkako txertoaren garapenean egindako entsegu kliniko ofizial garrantzitsuenak kronologikoki ordenatuta.

- Antigorputz neutralizatzaileen indukzioan oinarritutako txertoen entseguak
 T zelulen indukzioan oinarritutako txertoen entseguak
 Antigorputz neutralizatzaileen eta T zelulen indukzio konbinatuan oinarritutako txertoen entseguak
 Zabalki neutralizatzaileak diren Ab monoklonaletan oinarritutako immunizazio estrategia erabili duten entseguak

A: aleatorizatua, IB: itsu bikoitza, IH: itsu hirukoitza, IL: itsu lauhoitza, K: kontrolatua

ENTSEGUA	URTEA	FASEA	DESKRIBAPENA	EBALUATUTAKO TXERTO(A)(K)	PARTE HARTZAILEAK	TXERTAKETA ERREGIMENA
VaxSyn	1987	1	A, K (plazebo eta B hepatitisaren aurkako txertoarekin)	Birusaren gainazaleko gp160 errekonbinantea	72 heldu seronegatibo	3 txertaketa: 0,30 eta 80. egunean. Aukerazko laugarren dosia 540. egunean
HIVAC-1e	1988	1	A, K (plazeboarekin)	gp160 espresatzen duen vaccinia birus errekonbinantea	35 gizon seronegatibo	*
HIVAC-1e + VaxSyn (25)	1991	1	A	VaxSyn eta HIVAC-1e entseguetako txertoak	70 pertsona seronegatibo	4 txertaketa: 0, 2, 6 eta 12. hilabetean
VAX004 (26)	1998-2002	3	A, K (plazeboarekin)	AIDSVAX® B/B (rgp120 bibalentea)	5403 pertsona seronegatibo (5025 gizon homosexual, 308 emakume)	7 txertaketa: 0, 1, 6, 12, 18, 24, 30 hilabetetan
VAX003 (26)	1999-2003	3	A, K (plazeboarekin)	AIDSVAX® B/E (rgp120 bibalentea)	Droga parenteralen kontsumitzaileak diren 2546 pertsona seronegatibo (% 93 gizonak)	7 txertaketa: 0, 1, 6, 12, 18, 24, 30 hilabetetan
STEP / HVTN 502 (26)	2004-2007	2b	A, IB, K (plazeboarekin)	MRKAd5 (B subtipoaren gag, pol eta nef geneak espresatzen dituen Ad5 bektorea)	3000 pertsona seronegatibo (% 60 gizon homosexual, % 2 gizon heterosexual, % 38 emakumeak)	3 txertaketa: 1, 4, 26 asteetan

Phambili / HVTN 503 (26)	2004-2007	2b	A, IB, K (plazeboarekin)	MRKAd5 (B subtipoaren gag, pol eta nef geneak espresatzen dituen Ad5 bektorea)	801 pertsona seronegatibo	3 txertaketa: 1, 4, 26 asteetan	
RV144 (27)	2003-2009	2b/3	A, IB, K (plazeboarekin)	ALVAC bektorea eta AIDSVAX® B/E	16000 pertsona	ALVAC txertoaren 2 injekzio (0 eta 1. hilabetetan) + AIDSVAX® B/E eta ALVAC konbinazioaren 2 injekzio (3 eta 6. hilabetean)	
HVTN 505 (28)	2009-2013	2b	A, IB, K (plazeboarekin)	DNA plasmido errekonbinantea eta Ad5 bektore errekonbinantea	2504 seronegatibo (gizonekin sexu harremanak dituzten gizonak eta transgenero pertsonak)	DNA txertoaren 3 injekzio (0, 28 eta 56. egunetan) + Ad5 bektorearen 1 injekzio (168. egunetan)	
RV144ean oinarritutako entseguak	HVTN 097 (29)	2012-2013	1b	A, IB, K (tetanosaren eta B hepatitisaren aurkako txertoekin eta plazeboarekin)	ALVAC bektorea eta AIDSVAX® B/E	202 pertsona seronegatibo	Tetanosaren aurkako txertoaren 1 injekzio 0. hilabetean + ALVAC txertoaren 2 injekzio (1 eta 2. hilabetean) + AIDSVAX® B/E txertoaren 2 injekzio (4 eta 7. hilabetean) + B hepatitisaren aurkako txertoaren 3 injekzio (7'5, 8'5 eta 13. hilabetean)
	RV305 (30)	2012-2017	2	A, IB, K (plazeboarekin)	ALVAC bektorea eta AIDSVAX® B/E	RV144 entseguko txertaketa erregimena jaso zuten 162 pertsona seronegatibo	ALVAC edota AIDSVAX® B/E txertoen 2 injekzio, RV144 entseguko txertaketa erregimena jaso ondorengo 6-8 urteetan (0 eta 24. asteen)
	RV306 (31)	2013-2020	2	A, IB, K (plazeboarekin)	ALVAC bektorea eta AIDSVAX® B/E	360 pertsona seronegatibo	RV144 entseguko txertaketa erregimena ± ALVAC eta AIDSVAX® B/E konbinazioaren 1 injekzio (48. asteen)
	HVTN 100	2015-2018	1/2	A, IB, K (plazeboarekin)	ALVAC bektorea eta MF59rekin lagundutako AIDSVAX® B/E		ALVAC txertoaren 2 injekzio (0 eta 1. hilabetetan) + ALVAC eta AIDSVAX® B/E konbinazioaren 3 injekzio (3, 6 eta 12. hilabetean)

	HVTN 702 / Uhambo (32)	2016-2020	2b/3	A, IB, K (plazeboarekin)	ALVAC bektorea eta MF59rekin lagundutako AIDSVAX® B/E	5407 heldu seronegatibo	HVTN 100 entseguko erregimena
	HVTN 703 (33)	2016-2020	2b	A, IL, K (plazeboarekin)	Zabalki neutralizatzailea den VRC01 Ab monoklonala	Sexualki aktiboak diren 1924 emakume seronegatibo	VRC01ren 10 infusio: 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64 eta 72. astean
	HVTN 704 (34)	2016-2020	2b	A, IL, K (plazeboarekin)	Zabalki neutralizatzailea den VRC01 Ab monoklonala	Gizonekin sexu harremanak dituzten edo transgeneroak diren 2699 pertsona seronegatibo	VRC01ren 10 infusio: 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64 eta 72. astean
	HVTN 705/Imbokodo (35, 36)	2017-2022	2b	A, IB, K (plazeboarekin)	Ad26.Mos4 txertoa eta aluminio fosfatoarekin lagundutako C subtipoaren gp140	Sexualki aktiboak diren 2637 emakume seronegatibo	Ad26.Mos4 txertoaren 2 injekzio (0 eta 3. hilabetetan) + Ad26.Mos4 eta gp140ren konbinazioaren 2 injekzio (6 eta 12. hilabetetan)
	HVTN 706/Mosaico (37)	2019-2023	3	A, IH, K (plazeboarekin)	Ad26.Mos4 txertoa + aluminio fosfatoarekin lagundutako C subtipoaren gp140	Gizonekin harreman sexualak dituzten gizon edo pertsona transgeneroak diren 3900 pertsona seronegatibo	Ad26.Mos4 txertoaren 2 injekzio (0 eta 3. hilabetetan) + Ad26.Mos4 eta gp140ren konbinazioaren 2 injekzio (6 eta 12. hilabetetan)
	Prepvacc (38)	2020-2023	2b	A, IH, K (plazeboarekin)	DNA txertoa, AIDSVAX® B/E txertoa, gp140 txertoa eta MVA txertoa	1668 heldu seronegatibo	Aipatutako txertoen konbinazio desberdinen 4 injekzio (0, 4, 24 eta 48. astean) + PrEP Truvada® edo Descovy®-rekin (0-26 asteetan)

* Ez da txertaketa erregimena aurkitu

3.3.2. ENTSEGU KLINIKOEN EMAITZAK

3.3.2.1. VAXSYN ENTSEGUA (1987)

Ofizialki onartutako lehenengo entsegua izan zen, MicroGeneSys konpainiak aurrera eraman zuena. Entsegu honetan birusaren gainazaleko gp160 errekonbinantea zuen txertoa segurua zela frogatu zen.

Txertoaren 40 eta 80 µg-ko dosi baxuek antigenoarekiko antigorputzen ekoizpen ahula erakutsi zuten, baina 3. dosia administratu ondoren nabarmenki igo zen. Bestelako entsegu batzuetan erabili ziren 640 µg-ko dosi altuekin, ordea, immunogenizitate maila altuagoak lortu ziren, baita antigorputz neutralizatzaileen erantzun tasa handiagoa ere. Beraz, dosi altuagoak erabiltzea izango litzateke egokiena. Hala ere, sortutako antigorputz neutralizatzaile babesgarriak ez ziren nahikoak izan infekzioa ekiditeko (22, 24).

3.3.2.2. HIVAC-1e ENTSEGUA (1988)

Entsegu hau gp160 antigenoa espresatzen zuen vaccinia birus errekonbinantean oinarritutako txertoaren segurtasuna eta immunogenizitatea ebaluatzeko burutu zen.

Parte hartu zutenetako 31 pertsonak aurretik vaccinia bektore berdina erabiltzen zuen baztangaren aurkako txertoa jarrita zuten eta beste 4ek ez.

Emaitei dagokienez, baztangaren birusaren aurkako txertoa jarrita ez zuten banakoetan, hau da, aurretik vaccinia bektorearekin esperientziarik ez zuten kasuetan, birusaren aurkako antigorputz espezifikoak sortu ziren. Beste taldean, ordea, txertaketa erregimenak soilik 2 gizonetan eragin zuen T zelulen erantzuna eta bilgarriaren aurkako antigorputz espezifikoak, baina erantzun guztiak iraupen laburrekoak izan ziren.

Hortaz, nahiz eta HIVAC-1e txertoak T zelulen erantzuna eragin, banako gehienetan ez zuen lortu GIBaren aurkako antigorputz espezifikorik sortzea. Bildutako emaitzen ondorioz, ikertzaileek pentsatu zuten hurrengo entseguak aurrera eramateko interesgarria izan zitekeela sentsibilizazio-errefortzu erregimenak aurrera eramatea, baina bektore desberdinak erabiltzen zituzten txertoekin (23).

3.3.2.3. HIVAC-1e + VAXSYN ENTSEGUA (1991)

Entsegu honetan aipatutako azken metodologia erabili zen, hau da, HIVAC-1e eta VaxSyn entseguetan erabilitako txertoen konbinazioaren errefortzuko erregimena.

HIVAC-1e-k gp160 espresatzen zuen vaccinia bektorea zeraman eta VaxSyn-ek, berriz, rgp160 espresatzen zuen, bektorarik erabili gabe (25).

Txertaketa erregimen honek erantzun immunitario zelularra eta humorala eragin zituen, antigorputz neutralizatzaileen sorrera induzituz.

Nahiz eta emaitza hauek nahiko itxaropentsuak izan, vaccinia bektorearen erabilerak kezka sortu zituen. Izan ere, entsegu honetako eta HIVAC-1e entseguko emaitzetan oinarrituta, bektore berdina erabiltzen zuen baztanga birusaren aurkako txertoa jada jarrita zuten populazioko banakoetan lortutako immunogenizitate maila baxuagoa izan zitekeen. Gainera, immunogutxitutako pertsonetan erabiltzea kontraindikaturata zegoen, gaixotasun larria eragiteko arriskua baitzegoen (23).

Hori zela eta, indargabetutako poxbirus bektoreen eredu desberdinak garatu ziren: bortizki indargabetutako vaccinia birusa (NYVAC), eraldatutako Ankara vaccinia (MVA) eta hegazti poxbirusa edo Canarypox (ALVAC) (22, 23).

3.3.2.4. VAX003 ETA VAX004 ENTSEGUAK (1998-2003)

VaxGen konpainia biofarmazeutikoaren eskutik VAX003 eta VAX004 txerto posibleen garapena hasi zen. Jakina zen bezala, birusak aldakortasun genetiko handia zuen eta horregatik txerto hauek gp120 errekonbinante bivalente gisa diseinatu ziren. Horrela CCR5 eta CXCR4 kohartzaileak erabiltzen zituzten birusen aldaerekiko babesa eskaintzen zuen txertoa bilatzen saiatu ziren (22, 23).

Horretan oinarritutako lehenengo entsegua VAX004 izan zen eta 1998-2002 bitartean Ipar Amerikan AIDS VAX[®] B/B txertoaren eraginkortasuna ebaluatzeko burutu zen. Emaitzetan ikusi zen moduan, nahiz eta antigorputz neutralizatzaileen ekoizpena eragin, ez zen infekzioa prebenitzea lortu.

Bigarrena VAX003 entsegua izan zen eta 1999-2003 bitartean Tailandian aurrera eraman zen, AIDS VAX[®] B/E txertoaren eraginkortasuna ebaluatzeko. VAX004-ren txertaketa erregimen berdina erabili zen. Zoritxarrez, kasu honetan ere emaitzek erakutsi zuten txertoak ez zuela infekzioa saihestu ezta gaixotasuna hobetu ere (26).

3.3.2.5. STEP/HVTN 502 ETA PHAMBILI/HVTN 503 ENTSEGUAK (2004-2007)

Entsegu honetan erabilitako txertoa MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef izan zen, hau da, adenobirusaren bektore errekonbinantea erabiltzen zuena. T zelulen indukzioan oinarritutako lehenengo entsegua izan zen. Zoritxarrez, entsegua behar baino lehen eten zen, txertoa ez zela eraginkorra ikusi zelako eta gainera, txertatutako taldean infekzio kopuru handiagoa antzeman zelako (23, 26).

Horrez gain, txerto berdina Phambili edo HVTN 503 entseguan erabili zen, Hego Afrikan, non GIBaren C subtipoa nagusitzen zen. Horrela, B subtipoaren aurka sortutako txerto batek beste subtipo batekiko babesa eskaintzeko gaitasuna zuen ala ez ebaluatu zen. Aurreko entseguko emaitzak zirela-eta, nahiz eta txertatutako taldean infekzio kopuruaren gehikuntza ez antzeman, segurtasun arrazoiengatik goizegi amaitutzat eman behar izan zen. Hala ere, pazienteen egoerari jarraipena egin zitzaien. Nahiz eta entseguko emakume kopurua esanguratsua ez izan, egindako analisisiek iradoki zuten txertoa jaso ondoren infektatutako emakumeen hasierako biremia baxuagoa zela plazeboa jaso zutenekin alderatuta (26).

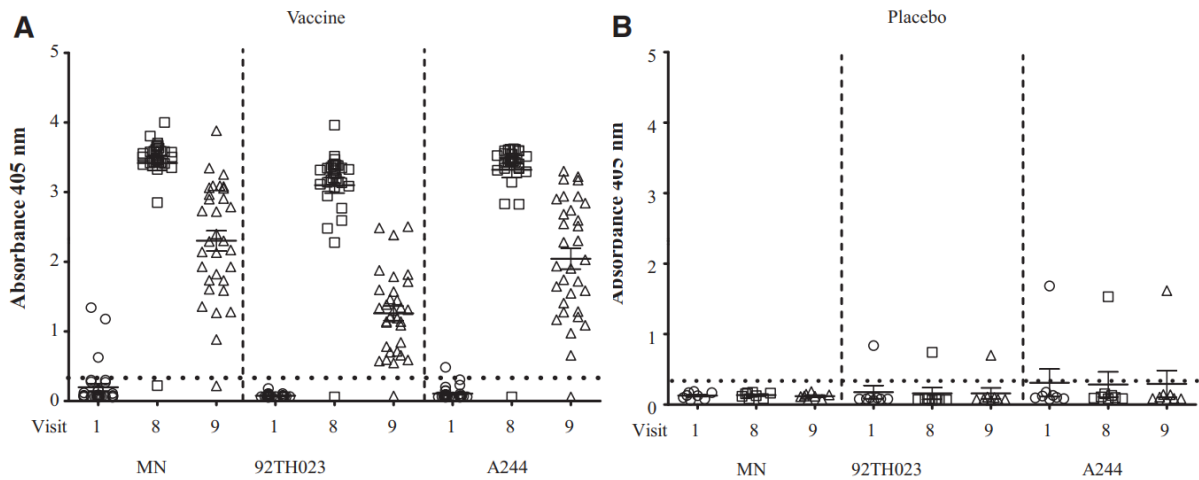
3.3.2.6. RV144 ENTSEGUA (2003-2009)

Entsegu honetan erabilitako txertaketa erregimenak espero ez zen arrakasta lortu zuen. Erregimen honetan 2 txerto erabili ziren, ALVAC bektorearekin osatutakoa eta VAX003 entseguan erabilitako AIDSVAX[®] B/E, alegia. ALVAC txertoa 0 eta 1. hilabetean administratu zen eta AIDSVAX[®] B/E eta ALVAC txertoen konbinazioa 3 eta 6. hilabetean (22, 23).

Txertaketa erregimenaren administrazioaren amaieratik 2 astetara, gp120 antigenoaren aurkako antigorputzak pazienteen % 95etan aurkitu ziren, baina hurrengo 6 hilabetetan zehar modu nabarmenean murriztu ziren. Sortutako antigorputz horiei eta T zelulei esker, txertaketa erregimen osoa jaso zenetik 12 hilabetetara, birusaren infekzioa pazienteen % 60etan ekiditea lortu zela estimatu zen eta 18 hilabetetara, berriz, pazienteen % 44etan. Hala ere, 42 hilabete pasata eraginkortasun hori % 31,2koa zela estimatu zen. Nahiz eta balio hori nahikoa ez izan txertoa komertzializatu ahal izateko, emaitza honek txerto baten garapena posiblea zela pentsarazteko itxaropena berpiztu zuen (5. Irudia).

Azterketa gehiago eginda, sortutako antigorputzak gp120 antigenoaren V2 begiztaren aurkakoak zirela ikusi zen. Horretaz gain, aipagarria da eremu horretan aminoazido sekuentzia oso kontserbatuta dagoela. Hortaz, lortutako emaitzek iradokitzen duten moduan, bilgarriko erregio hau funtsezkoa izan daiteke antigorputz babesgarrien sintesia egin dezakeen txerto baten garapenerako (27).

Ordura arte burutu ziren entsegu gehienetan jada errefortzurako dosiak administratzen ziren, baina beti hasierako dositik denbora gutxira. Txertoa jarri eta denbora gutxira antigorputz mailak azkar murrizten zirela ikusi zenez, errefortzu dosi berantiarrek iraupen luzeagoko babesa eskainiko zutela iradoki zuten. Hori zela eta, hemendik aurrera RV144 entseguan oinarritutako errefortzu berantiarreko entseguak diseinatu ziren (23).



5. **Irudia:** A. RV144 entseguko txertoa jaso zuten pazienteetan bilgarriko gp120 errekonbinante desberdinekiko (MN, 92TH023 eta A244) sortutako IgG mailak. B. Plazeboa jaso zuten pazienteetan bilgarriko gp120 errekonbinante desberdinekiko (MN, 92TH023 eta A244) sortutako IgG mailak (27).

3.3.2.7. HVTN 505 ENTSEGUA (2009-2013)

Bi txerto erabili ziren, DNA plasmido errekonbinantea eta Ad5 bektore errekonbinantea, alegia. Entsegu hau txertaketa erregimen konbinatu honek infekzioaren prebentzian izan zezakeen eraginkortasuna ebaluatzeko egin zen, batez ere, T zelulen indukzioan oinarrituz (28).

2013. urtean, behar baino lehenago entseguari amaiera eman behar izan zitzaion, tarteko analisi batean txertoak infekzioa prebenitzeko eta karga birala murrizteko zuen ezintasuna frogatu zelako. Gainera, txertoa jaso zuten banakoetan bestelako infekzio batzuen agerpenaren handitze arina antzeman zen (23).

3.3.2.8. RV144ean OINARRITUTAKO ENTSEGUAK: HVTN 097, HVTN 100, RV 305, RV 306 ETA HVTN 702/UHAMBO

HVTN 097 entsegua (2012-2013) RV144ean oinarritutako lehenengo entsegua izan zen. Bertan RV144 entseguan erabilitako txertaketa erregimen berdinen segurtasuna eta immunogenizitatea berriro ebaluatu ziren, aurreko emaitzak baieztatzeko asmoz (29).

Errefortzu erregimen honi esker bilgarriaren aurkako T CD4+ zelulen erantzun maila nabarmenki handitu zen, RV144 entseguarekin alderatuta. Gp120 antigenoaren aurka sortutako IgG mailak ere altuagoak izan ziren, baita antigorputzen menpeko zیتotoxicitate zelularra (ADCC) ere. Nahiz eta emaitza hauek RV144 entseguan lortutakoak baino hobeak ziruditen, txertoa ez zen infekzioa prebenitzeko eraginkorra izan (23).

RV144ean oinarritutako hurrengo entsegua RV305 (2012-2017) izan zen. Entsegu honetan RV144ko txertaketa erregimena jaso ondorengo errefortzu berantiarrak RV144 entseguko erantzun immunologikoa hobetu zezakeen aztertu zen.

ALVAC edota AIDSVAX® B/E txertoekin osatutako errefortzu berantiarra RV144ko txertaketa erregimenaren administrazioetik 6-8 urtetara inokulatu zen (30).

Emaitzetan ikusi zen errefortzu fasea burutu eta 2 astetara plasman neurtutako antigorputz neutralizatzaile mailak handiagoak izan zirela, errefortzurik gabeko RV144-ko txertaketa erregimen sinplea jaso zutenekin alderatuta. Hala ere, nahiz eta errefortzu berantiarren administrazioak erantzun humoral eta CD4+ T zelulen bidezkoa eragin, iraupen laburrekoak izan ziren (23).

Aurreko entsegua burutzen ari zenean, errefortzu berantiarra ebaluatzeko antzeko beste entsegu bat hasi zen, RV306 (2013-2020), hain zuzen. Kasu honetan, ALVAC edota AIDSVAX® B/E txertoekin osatutako errefortzu dosia oinarritzko txertaketa erregimenetik 12, 15 edo 18 hilabetetara administratu zen (31).

Amaieran ondorioztatu zenez, errefortzu berantiarra jaso zuten taldeetan birusaren antigeno baten aurkako antigorputz maila handiagoa izan zen, errefortzurik jaso ez zuen taldearekin alderatuta. Bestalde, 12. hilabeteko errefortzuak ez zuen gp120 antigenoaren aurkako erantzuna hobetu, errefortzurik gabeko taldearekin alderatuta. 15 eta 18. hilabetetan errefortzua jaso zutenetan, aldiz, aipatutako erantzunaren hobekuntza eman zen, errefortzua 18. hilabetean jaso zutenetan erantzuna nabarmenki handiagoa lortuz. Errefortzu berantiarra jaso zutenetan CD4+ linfozitoen funtzionaltasuna ere handiagoa izan zen.

Beraz, ondoriorik garrantzitsuenak izan ziren RV144 erregimenaren errefortzu dosi berantiarrek jartzeak eraginkortasuna hobetzeko aukera eman zezakeela eta gainera, dosien arteko tartekak luzatzeak ere erantzunak hobetzen zituela (23).

Ondoren, 1/2 faseko HVTN 100 entsegua hasi zen, non RV144 entseguko txertaketa erregimen moldatua erabili zen, entsegu horretan lortutako erantzun immunitarioen eraginkortasuna eta iraupena hobetzeko asmoz. RV144ean 4 injekzio inokulatu ziren 6 hilabeteko denbora-tartean eta HVTN 100 entseguan, berriz, 5 injekzio 12 hilabetetan zehar. Bestalde, AIDSVAX® B/E txertoa MF59 rekin lagundu zen.

Emaitzetan ikusi zenez, RV144 entseguarekin alderatuta, gp120 antigenoaren aurkako antigorputzen eta T CD4+ zelulen erantzun handiagoa lortu zen. Gainera, % 50eko eraginkortasuna duen txerto bat lortzeko % 63ko IgG erantzun maila behar da eta erregimen honek balio hori gainditu zuen. Hortaz, entsegu hau 2b/3 faseko eraginkortasun entsegu bati aurreratu zitzaion, HVTN 702-ri, hain zuzen (23).

Aurreko entseguko txertaketa erregimenaren segurtasuna eta eraginkortasuna ebaluatzeko, 2b/3 faseko HVTN 702 edo Uhambo entsegua (2016-2020) hasi zen (32).

Zoritxarrez, 2020ko urtarrilak 23an entsegua eten behar izan zen, txertoa eta plazeboa jaso zutenen artean infekzio kopurua berdina izan zelako, beraz, txertoa ez zen eraginkorra izan infekzioaren prebentzioan. Emaizta hau oso etsigarria eta ustekabekoa izan zen, HVTN 100 entseguan txerto erregimen honek RV144 entsegukoak baino immunogenizitate maila handiagoa erakutsi baitzuen (23).

3.3.2.9. HVTN 703 eta HVTN 704 ENTSEGUAK (2016-2020)

Bi entsegu hauetan oraindik frogatu gabeko immunizazio metodo bat erabili zen, zabalki neutralizatzaileak ziren antigorputz monoklonalak (bNAbs), alegia. Dagoeneko antigorputz monoklonal hauek kutsatuta dauden pazienteetan erabiltzen dira, baina ez infekzioa prebenitzeko. Aipatutako antigorputza VRC01 gisa identifikatu zen eta honek GIB-1ak eragindako infekzioaren murrizpenean zuen eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatu ziren. Bi entseguetan txertaketa erregimen berdina erabili zen, baina populazio desberdinetan frogatu zen. HVTN 703 entseguan kutsatzeko arrisku handia zuten emakume Afrikarretan frogatu zen eta HVTN 704ean, berriz, gizonekin sexu harremanak zituzten gizon eta pertsona transgenerotan.

Emaiztei dagokienez, VRC01 antigorputzak GIB infekzioa prebenitzeko gaitasunik ez zuela ondorioztatu zen (33, 34).

3.3.2.10. HVTN 705/IMBOKODO (2017-2022) ETA HVTN 706/MOSAICO ENTSEGUAK (2019-2023)

HVTN 705 edo Imbokodo entseguan txertaketa erregimen heterologo batek infekzioaren prebentzioan zuen eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatu ziren. Erabilitako txertoak adenobirus bektorea erabili zuen Ad26.Mos4.HIV eta aluminio fosfatoarekin lagundutako birusaren C subtipoko gp140 antigenoa izan ziren (35).

Emaiztek % 25,2ko eraginkortasuna estimatu zuten, txertoa komertzializatzeko balio txikiegia izanik, baina aurreko entsegu gehienekiko aurrerapauso bat suposatuz (36).

Entsegu honetan oinarritutako 3. faseko entsegu bat burutzen ari da orain, HVTN 706, hain zuzen. Bertan HVTN 705 entseguko txertaketa erregimena gizonekin harreman sexualak dituzten gizon eta pertsona transexualetan administratzen ari da. Beraz, HVTN 705ean lortutako eraginkortasunaren estimazioa baieztatzeko HVTN 706 entsegua amaitzean lortutako emaitzak behatu beharko dira (37).

3.3.2.11. PREPVACC ENTSEGUA (2020-2023)

Entsegu honetan txerto desberdinen konbinazioaz (DNA txertoa, AIDSVAX® B/E, gp140 antigenoa eta MVA bektorea) osatutako erregimen desberdinak ebaluatzen ari dira. Entsegu honen ezaugarri bereizgarriena da txertaketak jaso bitartean, PrEP tratamendua administratzen dela. Horrela, txertaketa erregimena ebaluatu bitartean, alafenamida+emtrizitabina (Descovy®) eta tenofobir disoproxil fumarato+emtrizitabina (Truvada®) tratamenduen arteko desberdintasuna aztertzen da. Entsegu hau 2023. urtean amaituko dela aurreikusten da, beraz, emaitzak jasotzeko oraindik itxoin beharko da (38).

3.3.3. TXERTOEN ARAZOAK

Birus honek ezaugarri berezi ugari ditu, txerto baten garapena asko zailtzen dutenak eta hainbeste entsegu klinikoren porrotak azal ditzaketenak:

- 1) Birusaren aldakortasun genetiko altua. Erreplikazioan parte hartzen duten entzima biral eta zelularrek ez dute akatsak zuzentzeko mekanismorik, hortaz, mutazio-tasa oso altua da. Horrekin batera, erreplikazio birala oso azkar ematen da eta horregatik banako bakarrean 2 birus desberdin edo gehiagoren arteko errekonbinazioa eman daiteke. Horregatik, birusaren subtipo desberdin ugari daude eta guztientzat baliagarria den txerto bat aurkitzea oso zaila da (12, 15).
- 2) Birusaren gainazaleko glikoproteinek gehiegizko tolestura eta glikosilazioak dituzte, kontserbatutako eskualdeak babestuz. Txertoa eraginkorra izateko sortu beharko liratekeen antigorputz neutralizatzaileak eskualde horietara iritsi beharko lirateke, baina hain babestuta egonik, oso zaila da (39).
- 3) Birioiaren gainazaleko gp120-ren egitura trimerikoaren antolamenduak eskualde kontserbatuak ezkututzen ditu. Gainera, zelulekin ematen den loturan parte hartzen duten elkarrekintza domeinuak soilik CD4-arekin lotu ondoren azaleratzen dira. Epitopo neutralizatzaileen ezkutatze bikoitzak epitopo horien aurkako antigorputzen sorrera zailtzen du, baita behin sortuta, hauek lotzea eta neutralizatzea ere bai.
- 4) Patogeno honen aurkako immunitate naturalaren falta. Immunitate sistemak ezin du birus honek eragiten duen infekzioa sendatu. Beraz, horrek ezinezkoa egiten du immunitate sistema naturalak eragiten dituen erantzunetatik informazioa eskuratzea txerto eraginkor baten garapenean erabiltzeko.
- 5) Ez dago animalia eredurik modu fidagarrian gizakietan txerto baten eraginkortasuna aurreikus dezakeena (40).

3.3.4. METODOLOGIA BERRIETAN OINARRITUTAKO TXERTOAK

GIBaren aurkako txertoa garatzeko aurrera eraman diren entsegu kliniko gehienetan birusaren bilgarriko glikoproteinak eta bektore desberdinak erabili dira. Aztertu bezala, ohiko metodologia hauek ez dira eraginkorrak izan infekzioa prebenitzeko, beraz, beste metodo batzuetan oinarritutako txertoak garatu beharko dira.

Metodo berrien artean, azaldutako azken entsegu batzuetan (HVTN 703 eta HVTN 704) jada erabili diren zabalki neutralizatzaileak diren antigorputz monoklonalak (bNAbs), zitomegalobirusa bezalako bektore biral berriak, txerto konbinatu desberdinak eta mRNA-n oinarritutakoak aukera batzuk izan daitezke (23).

Azken aldi honetan asko entzun ditugu mRNA-n oinarritutako txertoak, SARS-CoV-2-aren aurka garatu diren txertorik eraginkorrenetako batzuk (Moderna eta Pfizer-BioNTech) metodologia honetan oinarritu baitira. Beraz, berrikuntza hau GIBaren aurka ere erabiltzeko aukera aztertzen ari da.

Metodologia berri honek erakusten duen abantailarik nagusienetakoa mRNA-n oinarritutako txertoak garatzeko azkartasuna eta ekoizteko erraztasuna dira. Gainera, mRNA gorputzean administratu eta gero, horren itzulpena ematen da immunitatea sortzeko behar diren proteinak sortzeko eta ondoren, mRNA katea suntsitu egiten da. Horren ondorioz, eragin desiragaitzak sortzeko probabilitatea murrizten da.

Aurten metodologia hori erabiltzen duten 1. faseko 2 entseguri hasiera eman zaio IAVI G002 eta HVTN 302, hain zuzen.

IAVI G002 entseguan, bilgarriko antigeno zehatz bat (T zelulei lotzen zaion proteinaren atala) kodifikatzen duen mRNA erabiltzen da (41).

HVTN 302 entsegua Moderna eta IAVI-ren arteko elkarlana da eta gainazaleko proteina trimerikoa kodifikatzen duen mRNA-z osatutako txertoa erabiltzen da. Entseguari 2022ko otsailak 1ean eman zitzaion hasiera eta 108 boluntario bildu ditu. Txertoa 0, 2 eta 6. hilabetetan administratuko da eta entsegua 2023ko urrian amaituko dela aurreikusten da (42).

4. ONDORIOAK

Birus honek eragindako infekzioaren ondorioak larriak dira eta mundu mailan osasun egoera kezkagarria suposatzen jarraitzen dute. Orain arte infekzio honen tratamenduan, profilaxian eta gainerako arloetan emandako aurrerapausoak nabariak izan dira, baina oraindik eskasak dira epidemia hau kontrolatzeko. Hortaz, nahiz eta txertoen garapenean diru eta denbora asko inbertitu den eta gehienetan emaitza etsigarriak eskuratu diren, txerto baten garapena ezinbestekoa da.

40 urtetan zehar burututako entseguek erabili dituzten metodologiak ez dira eraginkorrak izan, RV144 entsegua izan baita % 31,2ko eraginkortasun eskasa erakutsi duen bakarra. Gainera, entsegu horretan oinarritutako bestelako ikerketak ere egin dira, guztiek porrot eginez. Beraz, oraingoz behintzat RV144ean lortutako emaitzak ezin izan dira baieztatu, ezta bertan erabilitako txertaketa erregimena hobetzeko aurrerapenik eman.

Hori dela eta, garapen prozesu honekin jarraitu ahal izateko metodologia berriak bilatu behar dira. Bizi berri izan dugun SARS-CoV-2 birusak eragindako pandemiak mRNA-ren bidezko txertoak erabiltzeko bidea ireki du. Horrek GIBaren aurkako txertoaren garapenerako bultzada suposatuta behar du. Izan ere, bide horretatik jarraituta, baliteke hainbeste espero diren emaitza itxaropentsuak eskuratzea.

Bestalde, txerto horren garapenarekin aurrera jarraitu ahal izateko, oraindik asko dago ikasteko birus honen inguruan eta batez ere immunizaziorako erabili behar diren antígeno immunologikoen inguruan. Hortaz, garrantzitsua da arlo horretan ere lanean jarraitzea.

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) López Del Valle VA, Troya Moscol GB, Varas Landivar NR, Guzmán Vega MB. Algunas consideraciones sobre el VIH/SIDA. [Internet]. 2018 Urria. [Kontsultatua 2022 Mar 7]; 2(4). Eskuragarri: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/339/html>
- (2) Rzeszutek M, Gruszczyńska E, Pięta M, Malinowska P. HIV/AIDS stigma and psychological well-being after 40 years of HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. Eur J Psychotraumatol. [Internet]. 2021. [Kontsultatua 2022 Mar 9]; 12(1). Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8635597/>
- (3) ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de SIDA. [Internet]. 2020. [Kontsultatua 2022 Mar 14]. Eskuragarri: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- (4) Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Año 2017. Evolución 1981-2017. [Internet]. 2019 Azaroa. [Kontsultatua 2022 Mar 17]. Eskuragarri: <https://www.sanidad.gob.es/va/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/MortalidadXVIH2017.pdf>
- (5) Dirección General de Salud Pública. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2020. [Internet]. 2021 Azaroa. [Kontsultatua 2022 Mar 14]. Eskuragarri: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_WEB.pdf
- (6) Muñoz G. Día Mundial de la Acción contra el SIDA: cifras, prevención y tratamiento. [Internet]. 2017 Abendua. [Kontsultatua 2022 Mar 10]. Eskuragarri: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/actualidad-sanitaria/dia-mundial-de-la-accion-contra-el-sida-cifras-prevencion-y-tratamiento>
- (7) Ladino Oyola KV. SIDA: el contador macabro que no para - 35 millones de muertes y subiendo. Elsevier. [Internet]. 2017 Abuztuak 8. [Kontsultatua 2022 Mar 10]. Eskuragarri: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/actualidad-sanitaria/sida-el-contador-macabro-que-no-para-35-millones-de-muertes-y-subiendo>
- (8) A. Bonilla I. VIH/SIDA, una meta más allá del 90-90-90. [Internet]. 2018. [Kontsultatua 2022 Mar 10]. Eskuragarri: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/actualidad-sanitaria/VIH-SIDA-objetivo-90-90-90>
- (9) Castilla J. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Epidemiología de la infección por VIH/SIDA en el mundo. [Internet]. 2000. [Kontsultatua 2022 Mar 21]. Cap 2. Eskuragarri: <https://www.sanidad.gob.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevencion/inmigrantes/docs/interioresEpiSidaMundo.pdf>

- (10) Enriquez Moncayo CP. VIH: MEMORÁNDUM DE LA EVOLUCIÓN. Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE. [Internet]. 2020 Iraila 2. [Kontsultatua 2022 Mar 15]. Eskuragarri: https://www.researchgate.net/profile/Pavel-Enriquez-Moncayo-2/publication/349304516_VIH_MEMORANDUM_DE_LA_EVOLUCION/links/6029697592851c4ed5717583/VIH-MEMORANDUM-DE-LA-EVOLUCION.pdf
- (11) Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Revista de Diagnóstico Biológico. [Internet]. 2003. 52(1):7. [Kontsultatua 2022 Mar 15]. Eskuragarri: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001
- (12) Armendáriz E. El virus de la inmunodeficiencia humana: VIH-1 y VIH-2. Revista Ciencia vol.VII. [Internet]. 2004(002):228-236. [Kontsultatua 2022 Mar 16]. Eskuragarri: <https://www.redalyc.org/pdf/402/40270215.pdf>
- (13) Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. Rev Med Virol. [Internet]. 2013. 23(4):221-240. [Kontsultatua 2022 Mar 17]. Eskuragarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1739>
- (14) Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. [Internet]. 2010. 46(1):5-14. [Kontsultatua 2022 Mar 17]. Eskuragarri: https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_10_01_02.pdf
- (15) Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Formas en que NO se transmite el VIH | Transmisión del VIH | Información básica | VIH/SIDA | CDC. [Internet]. 2021. [Kontsultatua 2022 Mar 24]. Eskuragarri: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/hiv-transmission/not-transmitted.html>
- (16) Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. European Journal of Immunology. [Internet]. 2007. 37(S1):S94-S102. [Kontsultatua 2022 Ap 6]. Eskuragarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200737441>
- (17) Boza Cordero R. Revisión de Tema: Patogénesis del VIH/SIDA. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. [Internet]. 2017 Urria 27. 5(1):28-46. [Kontsultatua 2022 Ap 6]. Eskuragarri: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>
- (18) Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. [Internet]. 2010. 46(1):5-14. [Kontsultatua 2022 Mar 17]. Eskuragarri: https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_10_01_02.pdf
- (19) Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. Revista Médica Clínica Las Condes. [Internet]. 2016 iraila 1. 27(5):682-697. [Kontsultatua 2022 Ap 7]. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacologia-de-los-antirretrovirales-S0716864016300943#:~:text=Actualmente%20se%20encuentren%20vigentes%206,%2C%20lamivudina%2C%20tenofovir%20y%20zidovudina.&text=Corresponde%20a%20un%20an%C3%A1logo%20de%20purina%2C%20derivado%20carboc%C3%ADclico%20de%20la%20desoxiguanosina>
- (20) Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. [Internet]. 2018 Urtarrila. [Kontsultatua 2022 Ap 7]. Eskuragarri: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PROFILAXIS_P REEXPOSICION_VIH.pdf
- (21) Ministerio de Sanidad y Consumo, GeSIDA. Guía de actuación para la profilaxis post-exposición no ocupacional al VIH, CEESCAT. [Internet]. 2000. [Kontsultatua Ap 12 2022]. Eskuragarri: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/guia_actuacion_profilaxis.pdf
- (22) Esparza J. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. Vaccine. [Internet]. 2013 Abuztuak 2. 31(35):3502-3518. [Kontsultatua 2022 Ap 19]. Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13005963?via%3Dihub>

- (23) Ng'uni T, Chasara C, Ndhlovu ZM. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. *Front Immunol*. [Internet]. 2020 urriak 28. [Kontsultatua 2022 Ap 23]. Eskuragarri: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.590780/full>
- (24) Corbaci C. Cronología especial 30 años de investigación. IAVI. [Internet]. 2011. [Kontsultatua 2022 Ap 23]. Eskuragarri: <http://gtt-vih.org/book/print/6429>
- (25) Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Vaccinia-HIV Envelope Recombinant Vaccine (HIVAC-1e) in Combination With Soluble Recombinant Envelope Vaccine (gp160; VaxSyn). National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). [Internet]. 2021 Urriak 26. [Kontsultatua 2022 Mai 4]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00000630?term=VAXSYN&recrs=eghi&type=Intr&cond=HIV+AND+%22HIV+Infections%22&phase=012&draw=2&rank=3>
- (26) Benmira S, Bhattacharya V, Schmid M. An Effective HIV Vaccine: A Combination of Humoral and Cellular Immunity? [Internet]. 2010 Ekainak 17. 8(6):441-449. [Kontsultatua 2022 Mai 12]. Eskuragarri: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.2174/157016210793499286>
- (27) Karasavvas N, Billings E, Rao M, Williams C, Zolla-Pazner S, Bailer RT, et al. The Thai Phase III HIV Type 1 Vaccine Trial (RV144) Regimen Induces Antibodies That Target Conserved Regions Within the V2 Loop of gp120. *AIDS Research and Human Retroviruses*. [Internet]. 2012 Azaroa. [Kontsultatua 2022 Mai 8]. 28(11):1444-1457. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484815/>
- (28) Hammer S, Sobieszczyc M, Yin M. Safety and Effectiveness of HIV-1 DNA Plasmid Vaccine and HIV-1 Recombinant Adenoviral Vector Vaccine in HIV-Uninfected, Circumcised Men and Male-to-Female (MTF) Transgender Persons Who Have Sex With Men. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). [Internet]. 2009 Martxoak 19. [Kontsultatua 2022 Mai 10]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00865566?term=HVTN+505&recrs=eghi&type=Intr&cond=HIV&phase=1&draw=2&rank=1>
- (29) Glenda Gray MD. Safety of and Immune Response to Vaccination With 2 Experimental HIV Vaccines in Healthy Adults (HVTN 097). Perinatal HIV Research Unit. [Internet]. 2014 Apirilak 9. [Kontsultatua 2022 Mai 10]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02109354?term=HVTN+097&type=Intr&cond=HIV&draw=2&rank=1>
- (30) Supachai Rerks-Ngarm MD. Randomized, Double Blind Evaluation of Late Boost Strategies for HIV-uninfected Participants in the HIV Vaccine Efficacy Trial RV 144: "Aventis Pasteur Live Recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) Priming With VaxGen gp120 B/E (AIDSVAX B/E) Boosting in HIV-uninfected Thai Adults". Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand. [Internet]. 2020 Azaroak 2. [Kontsultatua 2022 Mai 11]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01435135?term=rv+305&type=Intr&cond=HIV&draw=2&rank=1>
- (31) Punnee Pitisuttithum MD. Randomized, Double Blind Evaluation of Different One-Year Boosts After Sanofi Pasteur Live Recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) and Global Solutions for Infectious Diseases (GSID) gp120 B/E (AIDSVAX® B/E) Prime-Boost Regimen in HIV-uninfected Thai Adults. Mahidol University. [Internet]. 2021 Martxoak 25. [Kontsultatua 2022 Mai 11]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01931358?term=rv+306&type=Intr&cond=HIV&draw=2&rank=2>
- (32) Glenda Gray MD. A Pivotal Phase 2b/3 Multisite, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of ALVAC-HIV (vCP2438) and Bivalent Subtype C gp120/MF59 in Preventing HIV-1 Infection in Adults in South Africa. Perinatal HIV Research Unit (PHRU), Chris Hani Baragwanath Hospital. [Internet]. 2021 Apirilak 20. [Kontsultatua 2022 Mai 12]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02968849?term=hvtN+702&type=Intr&cond=HIV&draw=2&rank=1>
- (33) Corey L, Cohen M. A Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VRC01 Broadly Neutralizing Monoclonal Antibody in Reducing Acquisition of HIV-1 Infection in Women in Sub-Saharan Africa. NIAID. [Internet]. 2022 Otsailak 8. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02568215?term=HVTN+703&recrs=eghi&type=Intr&cond=HIV&phase=1&draw=2&rank=1>
- (34) Corey L, Cohen Miron. A Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VRC01 Broadly Neutralizing Monoclonal Antibody in Reducing Acquisition of HIV-1 Infection Among Men and Transgender Persons Who Have Sex With Men. NIAID. [Internet]. 2022 Otsailak 8. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02716675?term=HVTN+704&recrs=eghi&type=Intr&cond=HIV&phase=1&draw=2&rank=1>
- (35) Janssen Vaccines. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2b Efficacy Study of a Heterologous Prime/Boost Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Aluminum Phosphate-Adjuvanted Clade C gp140 in Preventing HIV-1 Infection in Adult Women in Sub-Saharan Africa. [Internet]. 2022 Apirilak 12. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03060629?term=HVTN+705&recrs=eghi&type=Intr&cond=HIV&phase=1&draw=2&rank=1>
- (36) Johnson & Johnson y sus socios globales anuncian los resultados del ensayo clínico de fase 2b de la vacuna contra el VIH Imbokodo en mujeres jóvenes en África subsahariana | Johnson y Johnson. [Internet]. 2021 Abuztuak 31. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri: Available at: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-and-global-partners-announce-results-from-phase-2b-imbokodo-hiv-vaccine-clinical-trial-in-young-women-in-sub-saharan-africa>
- (37) Janssen Vacunas y Prevención BV. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Efficacy Study of a Heterologous Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Adjuvanted Clade C gp140 and Mosaic gp140 to Prevent HIV-1 Infection Among Cis-gender Men and Transgender Individuals Who Have Sex With Cis-gender Men and/or Transgender Individuals. [Internet]. 2022 Maiatzak 10. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964415?term=mosaico&cond=HIV&draw=2&rank=1>
- (38) Kaleebu PP, McComack S, Weber J. A Phase IIb Three-arm, Two-stage HIV Prophylactic Vaccine Trial With a Second Randomisation to Compare TAF/FTC to TDF/FTC as Pre-exposure Prophylaxis. [Internet]. 2019 Abuztuak 21. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04066881?term=prepvacc&type=Intr&cond=HIV&phase=1&draw=2&rank=1>
- (39) Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. European Journal of Immunology. [Internet]. 2007. [Kontsultatua 2022 Mai 14]; 37(S1):S94-S102. Eskuragarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200737441>
- (40) The Development of HIV Vaccines. History of Vaccines. [Internet]. 2018. [Kontsultatua 2022 Mai 14]. Eskuragarri: <https://cpp-hov.netlify.app/vaccines-101/future-immunization/development-hiv-vaccines>.
- (41) IAVI. The future of mRNA-based HIV vaccines is about more than speed. [Internet]. 2022 Apirilak 19. [Kontsultatua 2022 Mai 16]. Eskuragarri: <https://www.iavi.org/iavi-report/the-future-of-mrna-based-hiv-vaccines-is-about-more-than-speed>
- (42) Clark J, Riddler S. A Phase 1, Randomized, Open-label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of BG505 MD39.3, BG505 MD39.3 gp151, and BG505 MD39.3 gp151 CD4KO HIV Trimer mRNA Vaccines in Healthy, HIV-uninfected Adult Participants. NIAID. [Internet]. 2022 Apirilak 20. [Kontsultatua 2022 Mai 17]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217641?term=HVTN+302&cond=HIV&draw=2&rank=1>