

inventio

La génesis de la cultura universitaria en Morelos

Año 12 • Número 26
marzo 2016 - junio 2016

CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Vacunas, estrategia biológica contra patógenos

Delia Vanessa López Guerrero

Investigadora en estancia posdoctoral, Facultad de Medicina, UAEM

Fernando R. Esquivel Guadarrama

Profesor e investigador, Facultad de Medicina, UAEM

Universidad Autónoma del Estado de Morelos / Secretaría Académica
Dirección de Publicaciones de Investigación
inventio@uaem.mx
inventio.uaem.mx



Vacunas, estrategia biológica contra patógenos

♦ Delia Vanessa López Guerrero
Fernando R. Esquivel Guadarrama

La vacunación es la estrategia científica que más vidas humanas ha salvado a lo largo de la historia, y su aplicación ha sido determinante en aumentar la expectativa y la calidad de vida, por lo cual ha tenido un impacto crucial en el desarrollo de la sociedad actual. El término “vacunación” se refiere a introducir (inocular) en el cuerpo microorganismos —parásitos, bacterias, virus— causantes de enfermedades, es decir, patógenos o fragmentos de ellos pero de una manera atenuada y controlada, lo cual evita que su inoculación produzca una infección aguda como la que normalmente causan en la naturaleza.

El objetivo de la vacunación es permitir que el organismo desarrolle una respuesta inmune contra el patógeno y permita el desarrollo de una “memoria inmunológica” que, por lo general, es muy específica y de larga duración. De esta manera, cuando entramos en contacto con el patógeno presente en la naturaleza, el sistema inmune se encuentra preparado para atacarlo rápidamente, lo cual evita que se establezca una infección productiva que, en muchos casos, podría tener secuelas graves e incluso ser letal.

Funcionamiento de las vacunas

El sistema inmune de los seres humanos está formado por células especializadas en defendernos de las enfermedades infecciosas causadas por

patógenos. Una población especial son las células dendríticas, las cuales tienen como función principal distinguir los organismos patógenos de los no patógenos, lo cual es muy importante, pues el cuerpo requiere de la presencia de microorganismos para desarrollar importantes funciones, como la digestión.

Una vez identificados esos microorganismos, las células dendríticas se los “comen” y “digieren”, tras lo cual aparecen “pedacitos” de ellos sobre su superficie celular. Estos fragmentos son reconocidos por otras células del sistema inmune, llamadas linfocitos T cooperadoras (Th), las cuales se “activan” al reconocer estos componentes. Las células Th activadas organizan al resto de las células del sistema inmune para atacar al patógeno, así como la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B del sistema, moléculas que se unen al patógeno y desencadenan mecanismos para destruirlos. Esta estrategia es la que naturalmente ocurre cuando nos infectamos con algún organismo patógeno; con la aplicación de las vacunas se aprovecha este mecanismo para desarrollar una respuesta inmune que servirá de acción preventiva contra infecciones posteriores.

Así, durante la vacunación el sistema inmune se activa de la misma manera que lo haría si fuese el patógeno real. Este primer reconocimiento de los elementos patógenos activa siempre una

♦ Investigadora en estancia posdoctoral, Facultad de Medicina, UAEM
Profesor e investigador, Facultad de Medicina, UAEM

Vacunas aprobadas por la FDA para su administración en la población en México

Vacuna	Protección	Componentes
Pentavalente acelular	Difteria, tétanos, tos ferina, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y poliomielitis	Toxoide diftérico, toxoide tetánico, el toxoide pertúsico, virus de la poliomielitis inactivados tipos I, II y III y una proteína de la bacteria <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
Rotavirus	Rotavirus	Virus rearreglantes atenuados en células en cultivo
Neumococo conjugada	Trece tipos diferentes de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Azúcares de la cápsula de trece diferentes tipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> conjugados con una proteína de difteria como acarreadora
Influenza	El virus de la gripe estacional de los serotipos H1N1, H3N2 e influenza B	Virus crecidos en huevos embrionados e inactivados
Triple viral (SRP)	Virus del sarampión, paperas y rubeola	Mezcla de virus atenuados crecidos en células en cultivo
DPT	Difteria, tos ferina y tétanos	Toxoide diftérico, toxoide tetánico y toxoide pertúsico
OPV	Virus de la polio	Virus de la polio inactivado
HPV*	Cáncer cérvico-uterino asociado a infección por papiloma	Proteínas de la cápside desarrolladas en levadura
Hepatitis B*	Virus de la hepatitis B	Antígenos del virus (HBsAg) desarrollados en levadura

* Vacunas no replicativas obtenidas por técnicas de biología molecular.

memoria en el sistema inmune, la cual se basa principalmente en la producción de anticuerpos específicos. De ahí que en una segunda exposición al patógeno o sus componentes cause una reacción rápida y eficaz para bloquear de manera específica la posible reinfección.

Un claro ejemplo del éxito de la vacunación es el de la viruela —enfermedad causada por un virus— que ha sido erradicada del planeta y cuyo último caso se registró en Somalia en 1977. En la ac-

tualidad, otra enfermedad próxima a erradicarse es la poliomielitis, una infección viral que afecta principalmente a niños y que, gracias a las campañas de vacunación, registra cada vez un menor número de casos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que solo quedan tres países en el mundo en los que todavía hay casos de poliomielitis: Nigeria, Pakistán y Afganistán.¹ Por esta razón se están reforzando las campañas de vacunación en todo el mundo para lograr su pronta erradicación.

¹ "Poliomielitis", Nota descriptiva No. 114, octubre de 2015, en Organización Mundial de la Salud, <http://goo.gl/aHHN3i>, consultado en febrero de 2016.

En la tabla se muestran las vacunas que se aplican de manera rutinaria en la población mexicana bajo el esquema de la Secretaría de Salud,² las cuales han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y que han demostrado tener una eficiencia aceptable en la prevención de las enfermedades para las cuales fueron diseñadas. Sin embargo, todas ellas pueden mejorarse tanto en los métodos de su producción como en su eficacia.

Origen de la vacunas

Hay evidencias de que en Asia, principalmente en China, desde el siglo X a. C., algunos individuos sanos eran inoculados por vía nasal con costras y secreciones pulverizadas de individuos infectados con viruela. En esa misma época, en la India, se vestía por varios días a niños sanos con la ropa impregnada de pústulas proveniente de enfermos de viruela. Existen registros de que en el siglo XVI, en Turquía, se practicaba la inoculación de pus proveniente de un enfermo sobre una incisión realizada previamente en la persona sana; después este procedimiento fue denominado *variación*. El conocimiento de estas prácticas fue transmitido a lo largo del Oriente, con lo cual se establecieron los precedentes de la vacunación; pero solo fue conocido en Europa hasta el siglo XVIII, gracias a lady Montagu, esposa del embajador inglés en Constantinopla.

Basado en este conocimiento y en la observación de que las mujeres que ordeñaban vacas

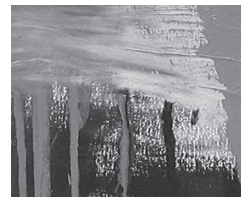
podían infectarse levemente con un tipo de viruela bovina y posteriormente no morir en las epidemias, en 1796 el médico inglés Edward Jenner tomó pústulas de una mujer con viruela bovina y las inyectó en un niño de ocho años para, meses más tarde, exponerlo a la temible viruela humana; el resultado fue que el niño quedó totalmente protegido contra esta enfermedad. Así, se creó la primera vacuna utilizando un organismo vivo atenuado capaz de proteger contra una enfermedad que podía ser mortal. De hecho, el término "vacuna" se acuñó a partir de esta experiencia, ya que "se vacunó", con un virus proveniente de una vaca. Esta práctica se extendió en todo el mundo y se logró así, aproximadamente doscientos años después, erradicar la viruela.

Pero la época de oro de las vacunas comenzó con los trabajos de Pasteur, Koch y Merieux a finales del siglo XIX, quienes establecieron la teoría de los gérmenes y desarrollaron las primeras vacunas basadas en organismos vivos atenuados o inactivados (muertos) y en toxinas inactivadas (toxoides), por métodos fisicoquímicos. Estas vacunas son las que actualmente protegen contra la rabia, la difteria, el tétanos, la tos ferina y la tuberculosis.³

La segunda gran época de las vacunas comenzó en la segunda mitad del siglo XX, con la implementación del cultivo celular. Con base en esta tecnología, se logró cultivar de manera controlada los virus de la poliomielitis, hepatitis A, sarampión, rubeola, paperas y rotavirus, entre otros, además de aplicarlos como vacunas atenuadas o inacti-

² "Esquema de vacunación", 10 de abril de 2015, en Secretaría de Salud, <http://goo.gl/7sw5Yp>, consultado en febrero de 2016.

³ Denis Berdasquera Corcho, Georgina Cruz Martínez y Carmen Luisa Suárez Larreinaga, "La vacunación. Antecedentes históricos en el mundo", *Revista Cubana de Medicina General Integral*, vol. 16, núm. 4, 2000, pp. 375-378.



vadas. Asimismo, los avances en la microbiología durante este siglo permitieron el crecimiento de bacterias patógenas, con lo cual se logró el desarrollo de vacunas basadas en polisacáridos, moléculas presentes en la superficie de estos organismos, aunque dichas vacunas no han sido eficientes en infantes. Actualmente se están desarrollando nuevas tecnologías que combinan polisacáridos con alguna otra molécula, generalmente de origen viral, para proteger a esta población vulnerable. El resultado ha sido una vacuna polivalente que protege contra más de un organismo.

La vacunación hoy en día

En la actualidad muchas vacunas se encuentran disponibles para ser aplicadas en la población humana y su producción masiva se basa en el crecimiento de organismos patógenos *in vitro*, los cuales son tratados posteriormente para atenuarlos y minimizar la posibilidad que reviertan a su forma virulenta y generar una enfermedad.

Por otra parte, existen vacunas que están constituidas solo por algunos componentes de los organismos patógenos o por subunidades de algunas toxinas, obtenidas de bacterias, principalmente. Estas vacunas se desarrollan mediante técnicas avanzadas de biología celular y molecular que permiten optimizar su producción. A continuación se describen los diferentes tipos de vacunas utilizadas en la actualidad, con base en características de composición y producción.

Vacunas atenuadas

Pueden desarrollarse mediante diferentes procedimientos. El más común es utilizar el patógeno

de interés (principalmente un virus) y cultivarlo en células *in vitro* o en embriones animales, típicamente de pollo. Dentro de este sistema se realizan varias infecciones consecutivas denominadas "pases". En cada pase, el patógeno desarrolla mayor capacidad de infección de las células en cultivo o de los embriones de pollo, al mismo tiempo que va perdiendo drásticamente su capacidad de infección de células humanas, con lo cual se convierte en un virus atenuado. El patógeno atenuado no causa una enfermedad severa, pero sí es reconocido por el sistema inmune del individuo, lo que activa una respuesta inmune protectora de larga duración.

Desde el desarrollo de la primera vacuna por Edward Jenner, esta estrategia ha sido ampliamente explotada; sin embargo, no todos los virus son capaces de infectar células en cultivo, lo que dificulta ampliar mediante esta técnica el repertorio de vacunas disponibles contra este tipo de microorganismos. Las vacunas atenuadas han sido muy efectivas en la inducción de inmunidad en la población, pues son lo más cercano a una infección natural en condiciones controladas; no obstante, al ser virus con capacidad de replicarse, aumenta la posibilidad de que reviertan y causen una enfermedad en individuos con un sistema inmune deficiente.

Vacunas inactivadas

Otra alternativa de vacunación es la administración de patógenos muertos o inactivados. Las vacunas de este tipo eliminan totalmente la capacidad de replicación de los patógenos. Puede tratarse de una inactivación por calor o por apli-

cación de métodos químicos en los que se utiliza formaldehído o formalina. Gracias a estos tratamientos, la estructura del patógeno puede ser reconocida por el sistema inmune, en el cual se desarrolla una respuesta que protege contra la infección, con la ventaja de que el patógeno, al estar inactivo, no puede producir una infección en el organismo. Sin embargo, al no ser replicativas, es decir, que el microorganismo no se puede reproducir, son poco inmunogénicas (capacidad de inducir una respuesta inmune), por lo que se tienen que dar varias dosis y recurrir al uso de adyuvantes (sustancias que aumentan la respuesta inmune) que incrementen su inmunogenicidad. Esto puede causar efectos secundarios adversos y la protección no suele ser de largo plazo.

Vacunas basadas en toxoides

Algunas infecciones bacterianas causan daño por las toxinas que las bacterias producen. Un ejemplo de este tipo de enfermedades es el tétanos, cuyos síntomas no son causados propiamente por la presencia de la bacteria *Clostridium tetani*, sino por la neurotoxina tetanospasmina que produce. La vacunación contra la toxina del tétanos consiste en inocular la toxina inactivada por métodos químicos o físicos para eliminar su toxicidad. Así, la respuesta inmune que se produzca contra esta es capaz de bloquear la patología causada por una potencial infección bacteriana.

Vacunas basadas en subunidades y conjugadas

Como su nombre lo indica, las vacunas formadas por subunidades, solo usan pequeñas partes del

patógeno, que inducen la respuesta inmune protectora. De esta forma, solo se inocula una proteína específica del patógeno y no el microorganismo completo. Otro tipo de vacunas de subunidades está basada en el uso de la biología molecular, mediante la cual el gen que codifica para la proteína del patógeno, generalmente de tipo viral, es introducido en otro virus para su producción en células en cultivo. Cuando el virus acarreador se reproduce, produce a su vez la proteína de interés, que posteriormente es purificada e inoculada. El sistema inmune reconoce esta proteína y provee de protección contra la infección.

Actualmente se cuenta con dos vacunas aprobadas, elaboradas mediante esta tecnología: la de hepatitis B y la del virus del papiloma humano (VPH). Esta última está formada por VLPS, pseudopartículas virales con las proteínas de la cubierta del virus causante de la enfermedad pero incapaces de replicarse, puesto que no tienen genoma. Estas pseudopartículas son capaces de inducir una respuesta inmune muy eficiente contra el VPH, el cual se encuentra estrechamente relacionado con el desarrollo de cáncer cérvico-uterino; de ahí que sea una vacuna muy eficiente en la prevención de dicho padecimiento.

Nuevas estrategias para la producción de vacunas

Hasta finales del siglo XX, el desarrollo de las vacunas se había dado de manera muy empírica, sin conocer los mecanismos que inducían la respuesta inmune protectora hacia los antígenos inmunizados. En algunas vacunas experimentales, el solo



hecho de encontrar en los pacientes vacunados anticuerpos neutralizantes (seroconversión) de los antígenos inoculados, supone que la vacuna será efectiva. Afortunadamente, con el paso de los años y gracias al estudio a profundidad del sistema inmune, ahora se sabe que es necesaria la participación de distintos grupos celulares y de una serie de receptores en estas células que permiten el establecimiento de una respuesta inmune eficiente y duradera, y que esta respuesta no requiere de todo el patógeno en la mayoría de los casos.

Dicha respuesta puede ser inducida por pequeños fragmentos de las proteínas de los agentes infecciosos, llamados epítopes. De esta manera, solo se requiere de una o dos proteínas e incluso únicamente de un fragmento para inducir una respuesta inmune protectora de larga duración que protegerá contra futuras infecciones. Estos nuevos conocimientos, junto con las nuevas tecnologías de producción de proteínas por ADN recombinante, han permitido la obtención de vacunas moleculares cuya principal característica es que se producen en ausencia del agente patógeno y solo se requiere de la secuencia de sus genes, lo cual permite obtener vacunas mucho más seguras, puesto que no se replican y no causan infecciones.

A continuación haremos una breve descripción de las nuevas tendencias en el desarrollo de vacunas moleculares.

Direccionamiento de antígenos. Esta estrategia consiste en “pegar” un antígeno, una proteína o un pequeño fragmento a un anticuerpo que va

dirigido contra algún receptor en las células de la respuesta inmune. Esto permite que la captación, el procesamiento y la presentación del antígeno por las células del sistema inmune sean mucho más eficientes, ya que se facilita y optimiza su contacto con el sistema inmune.

Generación de VLPS de uno o más virus. Estas pseudopartículas virales se forman gracias a que ya es posible clonar los genes de los virus de manera independiente, y mediante técnicas de biotecnología se pueden producir grandes cantidades de ellas. Además, por su naturaleza, las proteínas de superficie de la mayoría de los virus tienden a acomodarse como lo hacen en un virus, formando estas estructuras icosaédricas. Como las cubiertas de los virus están formadas por muchas subunidades, estas pueden ser combinadas entre distintas subunidades proteicas de virus diferentes.

Vacunas de ADN. Estas vacunas consisten en que el organismo vacunado sea el propio productor de las proteínas del patógeno, es decir, el individuo se inocula con un plásmido, que es ADN que codifica para una proteína, la cual puede ser una proteína viral. Luego de la inoculación intradérmica, este es internalizado en las células vecinas, proceso conocido como *transfección*. Dentro de las células, el plásmido contiene la información para producir la proteína foránea, el cual hace que el sistema inmune, al detectarla, monte una respuesta contra ella produciendo anticuerpos y memoria inmunológica. Esto supone una protección contra futuras infecciones del patógeno del cual se está expresando la proteína.

Vacunas contra enfermedades emergentes

Si bien las vacunas tradicionales han disminuido drásticamente la mortalidad y morbilidad causadas por muchas infecciones, aún existe un amplio rango de mecanismos por esclarecer que están implicados en la generación de respuestas protectoras. En general, una vacuna ideal debe ser segura, inductora de protección de larga duración y contra diferentes variantes del mismo agente patógeno; que sea de rápida producción; que no involucre el uso de patógenos vivos o activos; que sea de bajo costo; que la aplicación implique una sola dosis, y que esta tenga mínimos efectos secundarios.

El desarrollo de nuevas tecnologías que permitan mejorar las vacunas ya existentes y la creación de nuevas para otras enfermedades, así como el desarrollo del conocimiento acerca de su funcionamiento, permitirán que la vacunación sea un recurso más accesible para la prevención de enfermedades graves actuales y emergentes en la población en general y, principalmente, en los grupos vulnerables.

En la actualidad existen enfermedades no prevenibles con vacunas tradicionales pero que son prioridad en materia de salud, ya que pueden tener secuelas graves e incluso llegar a ser mortales, como ocurre con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del chikungunya y, más recientemente, el del zika. Este último, a pesar de

no producir una enfermedad grave, se ha relacionado con el síndrome de Guillain-Barré y con el desarrollo de malformaciones en bebés durante la gestación.⁴

Otras enfermedades causantes de miles de muertes anuales en el mundo son la tuberculosis y la influenza. Para ambas existen vacunas, pero resultan ser ineficientes en la inducción de protección en el largo plazo. En el caso de la tuberculosis, enfermedad pulmonar causada por una bacteria, la aparición de nuevas variantes resistentes a antibióticos ha mostrado la necesidad de obtener una nueva vacuna, pero sin los efectos secundarios de la anterior y con mayor cobertura en su protección.⁵ En la actualidad se aplica una vacuna desarrollada en 1921 por el Instituto Pasteur, aunque solo en países en desarrollo, donde la población se encuentra en mayor riesgo. En el caso de la influenza, es necesaria la aplicación anual de la vacuna para dar protección, pues el virus cambia año con año, lo cual provoca que la vacuna aplicada en un año sea obsoleta para el siguiente. Además, este virus es causante de episodios pandémicos con una alta tasa de mortalidad.

Las nuevas estrategias para la producción de vacunas incluyen el uso de herramientas de biología molecular y celular, y ofrecen una alternativa que debe ser valorada y explorada en el corto plazo; por sus características prometen vacunas

⁴ "El virus del zika", 11 de febrero de 2016, en Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, <http://goo.gl/uQD4Yg>, consultado en febrero de 2016.

⁵ "Tuberculosis", Nota descriptiva No. 104, octubre de 2015, en Organización Mundial de la Salud, <http://goo.gl/xP1sEi>, consultado en febrero de 2016.



seguras, solo con los elementos mínimos necesarios para desarrollar una respuesta inmune, con pocos o nulos riesgos para la salud y accesibles en su producción. Actualmente, diferentes vacunas creadas bajo estas estrategias moleculares se encuentran en fases clínicas de evaluación, con resultados muy favorables, como en el caso de la vacuna contra el virus del ébola.⁶ Asimismo, se cuenta ya con una vacuna comercial que induce protección parcial contra la infección causada por el virus del dengue; pero su aplicación no es extensiva, pues en estudios clínicos ha demostrado ofrecer poca o nula protección contra el virus del serotipo dos (DENV 2), uno de los serotipos con mayor prevalencia en la población mexicana.⁷

Si bien muchas de las vacunas que actualmente se aplican contra diversas enfermedades

han resultado ser eficientes en la reducción de la mortalidad, sigue existiendo la posibilidad de mejorarlas aumentando su espectro de protección y su eficiencia, pues día con día se obtienen nuevos conocimientos que nos permiten entender los elementos inductores de protección contra los patógenos, componentes necesarios en la inducción de inmunidad mediante vacunación. En nuestros días, la vacunación es una alternativa factible para el control de enfermedades infecto-contagiosas, es necesario establecer programas de vacunación extensiva que ayuden a crear una conciencia de prevención en la población e informar sobre los beneficios de esta práctica. De esta manera se podrán controlar y, en su momento, erradicar las enfermedades infecciosas que hoy en día son prioridad en salud pública.

⁶ "Ebola vaccine trial begins in Sierra Leone", 14 de abril de 2015, Centers for Disease Control and Prevention, <http://goo.gl/lqQlp0>, consultado en febrero de 2016.

⁷ Mauricio Hernández-Ávila, Eduardo Lazcano-Ponce, Juan Eugenio Hernández-Ávila, Celia M. Alpuche-Aranda, Mario Henry Rodríguez-López, Lourdes García-García, Vicente Madrid-Marina, Hugo López Gatell-Ramírez, Humberto Lanz-Mendoza, Jesús Martínez-Barnette, José Luis Díaz-Ortega, Angélica Ángeles-Llerenas, Tonatiuh Barrientos-Gutiérrez, Sergio Bautista-Arredondo y José Ignacio Santos-Preciado, "Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna del dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México", *Salud Pública de México*, vol. 58, núm. 1, enero-febrero de 2016, pp. 71-83.