

Julio Vladimir Cruz Chan, Miguel Enrique Rosado Vallado y Eric Dumonteil



Desarrollo de vacunas contra parásitos

Aún no existen vacunas contra enfermedades como la malaria, leishmaniosis, enfermedad de Chagas, cisticercosis y filariasis, causadas por protozoarios y helmintos. Sin embargo, se han realizado avances prometedores para desarrollar vacunas a partir de diversos antígenos de los parásitos responsables de estas enfermedades, así como metodologías modernas para su obtención.





Infecciones y vacunas

Sin duda, la generación y aplicación de vacunas constituye la estrategia de salud más eficaz hasta ahora desarrollada contra las enfermedades infecciosas. Las vacunas son elaboradas con los organismos patógenos o sus fragmentos que nuestro cuerpo es capaz de reconocer, llamados antígenos. El funcionamiento de las vacunas se basa en la memoria inmunológica de nuestro cuerpo para responder ante la presencia de los antígenos.

Cuando es aplicada, una vacuna induce la respuesta del sistema inmune, que activa a las células encargadas de defender al organismo y genera células y moléculas efectoras, por ejemplo, anticuerpos, contra los patógenos. En el caso de enfermedad, la respuesta inmune tarda varios días en activarse, por lo que el parásito tiene la oportunidad de multiplicarse y establecer un proceso infeccioso; pero una vez que se han creado **células de memoria**, un segundo contacto con este microorganismo patógeno generará una respuesta inmune secundaria más rápida e intensa. Es así como la aplicación de una vacuna simula el primer ingreso del patógeno al organismo, pero con la ventaja de que no produce la enfermedad. De esta mane-

Células de memoria

Células del sistema inmune que reconocen a un antígeno específico y responden rápidamente para generar protección.



ra, nuestro cuerpo inicia una memoria inmunológica que le permite responder con prontitud y eficiencia ante la siguiente exposición al microbio, para evitar la infección.

Hoy en día existe una gran variedad de vacunas que protegen al ser humano contra los microorganismos responsables de infecciones causadas por bacterias y virus. Sin embargo, contra enfermedades como la malaria, leishmaniosis, enfermedad de Chagas y filariasis –causadas por protozoarios y helmintos–, la situación es muy distinta, ya que aún no se cuenta con vacunas contra estas parasitosis que afectan a millones de personas cada año.

Codificar → Proporcionar la información genética requerida para producir una proteína específica.

Son diversas las razones por las cuales no se ha logrado desarrollar vacunas contra estos patógenos. Los virus y las bacterias poseen muchos antígenos que nosotros no tenemos y, por lo tanto, los podemos utilizar como vacunas sin que se desencadene un ataque a nuestro cuerpo. Pero los protozoarios y los helmintos son organismos **eucariotas** como nosotros, por lo que es más complicado seleccionar un antígeno que sea diferente de los que ya poseemos.

Eucariotas → Células que, a diferencia de las bacterias, poseen un núcleo definido y están presentes en los organismos más evolucionados.

Además, algunos protozoarios son capaces de invadir el interior de las células del individuo al que infectan y reproducirse dentro de ellas. En estos casos los anticuerpos producidos no pueden llegar hasta los patógenos para eliminarlos, por lo que el sistema inmune tiene que generar una respuesta muy particular, conocida como respuesta celular Th1. En ésta participa una clase de glóbulos blancos o leucocitos, conocidos como linfocitos citotóxicos, que eliminan a las células infectadas con parásitos; con esto evitan que se sigan reproduciendo dentro de las células. Sin embargo, es muy difícil elaborar una vacuna que induzca este tipo de respuesta inmune.

Desarrollo de vacunas

Existen diversos procedimientos para elaborar una vacuna. Inicialmente, éstas se producían mediante la atenuación de la virulencia de los microbios, por tratamientos térmicos o químicos, y eran llamadas *vacunas vivas atenuadas*. En cierto modo, estas vacunas son riesgosas, ya que el microbio puede recuperar su forma virulenta. Una alternativa es romper a los

microbios y obtener de ellos los fragmentos más antigénicos. Con el surgimiento de la biotecnología, ahora se pueden obtener estos antígenos mediante técnicas de biología molecular; es decir, se producen proteínas recombinantes partiendo de la identificación del gen de una proteína del parásito. Gran parte de las vacunas que actualmente se producen son de este tipo.

Por otro lado, recientemente se planteó la posibilidad de desarrollar vacunas de ADN. Éstas son elaboradas al introducir en un plásmido a los genes que **codifican** para los antígenos del parásito. El plásmido es una molécula de ADN que está presente en bacterias y que se replica y transmite independientemente del ADN cromosómico. El plásmido purificado se inocula directamente a los individuos y entra en algunas de sus células; este proceso, conocido como transfección, permite la producción y presentación de los antígenos al sistema inmune. Esta estrategia favorece las respuestas celulares Th1, que, como ya se mencionó, son muy apropiadas para el control de infecciones producidas por patógenos intracelulares.



Situación actual de las vacunas contra parasitosis

A la fecha se han logrado algunos avances en el desarrollo de vacunas contra las enfermedades causadas por parásitos. El parásito más estudiado en este aspecto es *Plasmodium falciparum*, el cual, además de ser frecuente y tener efectos clínicos graves, muchas veces es resistente a los fármacos utilizados para controlar la enfermedad que produce (la malaria o paludismo). A finales de la década de 1980 se inició la investigación de dos candidatos de vacuna basados en el antígeno principal de la superficie del esporozoíto del parásito, llamado proteína del circumsporozoíto. El primer candidato de vacuna se desarrolló en el Instituto Walter Reed de Investigación de la Armada de Estados Unidos (la vacuna RTS,S); y el segundo, en el Instituto Nacional de Inmunología de Colombia (la vacuna SPf66). Ambas vacunas generan niveles similares de protección (alrededor de 40 a 50%) y han sido intensamente estudiadas. La vacuna RTS,S es actualmente el candidato a vacuna contra la malaria más prometedor con que se cuenta;

hoy se encuentra en ensayos clínicos de fase III y ha demostrado ser capaz de generar protección en bebés de 6 a 12 semanas de nacidos y en niños de 5 a 17 meses de edad.

Para la leishmaniosis, que es otra parasitosis de gran importancia por su distribución casi cosmopolita y la gravedad clínica que ocasiona, la Red de Investigación Cooperativa de Enfermedades Tropicales de España participa en el desarrollo de una vacuna que se espera llegue pronto a la fase de ensayos clínicos. Dicha vacuna está formada por tres moléculas diferentes, las cuales –cada una por separado–, ya han demostrado anteriormente ser eficaces en modelos animales; adicionalmente, en esta vacuna se usa el adyuvante GLA-SE. Un adyuvante es una molécula que potencia la capacidad protectora de los antígenos; en este caso, de las tres moléculas. Ésta es una vacuna contra la leishmaniosis visceral y la gran novedad es que combina dos moléculas del parásito con una del insecto vector. Por otro lado, en el centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán,

Fase III

Ensayo clínico que se realiza de manera abierta en la población, pero bajo vigilancia. Se realiza después de que el fármaco resulto ser eficaz y no tóxico en estudios clínicos controlados.





se está desarrollando una vacuna contra la leishmaniosis cutánea basada en el antígeno conocido como NH36 o hidrolasa de nucleósidos, que ha resultado eficaz en **modelos murinos** y preclínicos contra la infección con los parásitos *Leishmania mexicana* y *L. chagasi*.

Modelos murinos
Modelos de experimentación con ratones.

Aún no se tienen vacunas contra la enfermedad de Chagas que hayan sido evaluadas en fase clínica; sin embargo, existen algunos candidatos a vacunas, tales como TcG2 y TcG4, desarrollados por el grupo científico de la Universidad de Galveston en Estados Unidos. Se ha mostrado que ambos candidatos generan protección en modelos animales. Por su parte, la Universidad Autónoma de Yucatán, en colaboración con el Departamento de Biotecnología y Bioingeniería del Cinvestav, IPN, y el Colegio de Medicina de Baylor (Estados Unidos), y con el apoyo del Instituto Carlos Slim para la Salud, están desarrollando más candidatos a vacunas contra la enfermedad de Chagas. Los resultados obtenidos resultan prometedores y se podrían iniciar ensayo clínicos en poco tiempo.

Inmunogenicidad
Capacidad de algunas moléculas para activar la respuesta inmune.

Hay dos casos de gran éxito en vacunas contra helmintos. En Brasil, un consorcio liderado por la Fundación Oswaldo Cruz está desarrollando una vacuna contra la esquistosomosis, causada por el parásito *Schistosoma*, que provoca problemas importantes de salud en varios países de América Latina, África y Asia. La vacuna fue elaborada como proteína recombinante y su producción es factible a nivel industrial; ha sido aprobada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil y en 2012 se completó el ensayo clínico de fase I con resultados que garantizan la seguridad de la vacuna para uso en seres humanos.

El otro caso es el de la vacuna TSOL18, que también es una proteína recombinante del helminto

Taenia solium. Ésta fue producida en la Clínica Veterinaria de la Universidad de Melbourne, Australia. La TSOL18 ha demostrado proteger contra la cisticercosis en cerdos con una eficiencia cercana a 100%. Su evaluación se hizo en estudios experimentales en México y en condiciones naturales de campo en Perú y Camerún; está en proceso de obtener la licencia para uso comercial, principalmente para África subsahariana.

Perspectivas

Sin duda, elaborar vacunas contra parásitos resulta un gran reto. Actualmente se consideran estrategias para buscar nuevos adyuvantes que favorezcan la orientación apropiada de la respuesta inmune y seleccionar antígenos más eficaces. Los avances recientes en el conocimiento del genoma humano y de los parásitos permiten llevar a cabo, mediante análisis bioinformáticos, predicciones acertadas acerca de la **inmunogenicidad** de los antígenos, con lo que se espera reducir los tiempos y los experimentos requeridos para seleccionar a los mejores antígenos para el desarrollo de las vacunas.

Sin embargo, el tema más preocupante es que varias parasitosis son endémicas de países en vías de





desarrollo, por lo que a las compañías farmacéuticas les resulta poco atractivo invertir en investigación y producción de estas vacunas, ya que únicamente serían útiles para una población que en su mayoría no tiene los recursos para adquirirlas, lo que no resulta rentable para estas compañías. Por ello, es imprescindible fomentar alianzas a partir de una filosofía que trata de aludir a la estructura del ADN, pero en este caso como una “triple hélice”: gobierno, universidades e iniciativa privada. La finalidad es fortalecer la capacidad científica y transferir los resultados de estas investigaciones para el desarrollo, la producción y la eventual distribución de una nueva generación de vacunas contra estas enfermedades desatendidas en América Latina y demás países en vías de desarrollo.

Julio Vladimir Cruz Chan es doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Investigador del Laboratorio de Parasitología del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. Miembro del SNI, nivel I. Investigación en el desarrollo de vacunas, principalmente contra la enfermedad de Chagas y la leishmaniosis cutánea.

vladimir.cruz@correo.uady.mx

Miguel Enrique Rosado Vallado es doctor en Farmacología por la Universidad de Guadalajara. Profesor Investigador Titular C del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. Miembro del SNI, nivel I ; profesor con perfil PROMEP. Investigación en el desarrollo de vacunas para la enfermedad de Chagas y la leishmaniosis cutánea.

rvallado@correo.uady.mx

Eric Dumonteil es doctor en Bioquímica y Biofísica. Profesor Investigador Titular C del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. Profesor Adjunto de la Escuela de Salud Pública y Medicina Tropical de la Universidad de Tulane, Nueva Orleans, Estados Unidos. Miembro del SNI, nivel III.

edumonte@tulane.edu