



# NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL DISEÑO DE VACUNAS FRENTE A MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Irene Romero Murias

Departamento de Microbiología II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

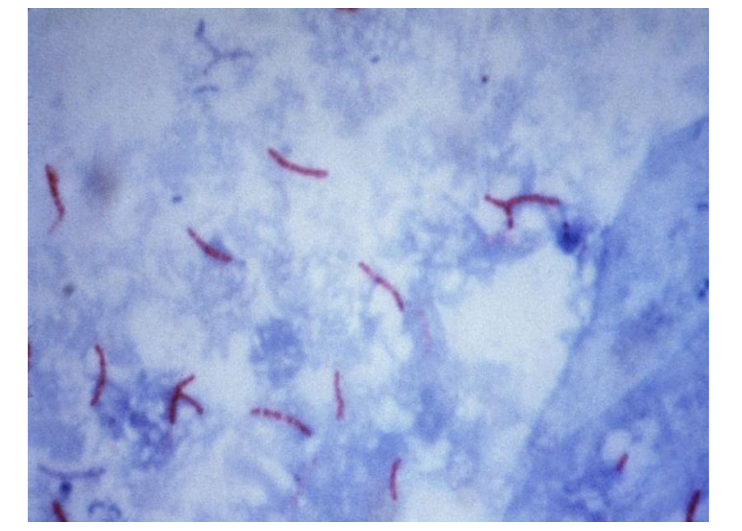
## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad que se ha cobrado 2 billones de vidas a lo largo de la historia. Se cree que el 70% de las personas expuestas al patógeno logra eliminarlo y sólo el 30% se infecta. El 90% de los infectados, desarrollarán la forma latente de la enfermedad mientras que el 10% cursará con la enfermedad activa.

La transmisión se produce por secreciones (vía aérea). Una vez que la micobacteria llega a los alveolos pulmonares, una vez allí es fagocitado por los macrófagos alveolares, pero evita la maduración del fagosoma donde es capaz de sobrevivir y permanece latente. En caso de bajada de defensas o en pacientes VIH+, puede producirse la reactivación de la enfermedad (multiplicación dentro de los macrófagos y diseminación por tejidos).

Terapia actual: multiterapia antibiótica; isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (Hay cepas multirresistentes)

Vacuna actual: Bacilo Calmette y Guerin (BCG): Micobacteria *M. bovis* atenuada. Induce las respuestas Th1 y Th17. Recomendada por la OMS tras el nacimiento en países con alta incidencia de la enfermedad. Efectiva en la prevención de la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa infantil. Limitación: protección casi nula en adultos y no efectiva para la forma latente de la enfermedad.

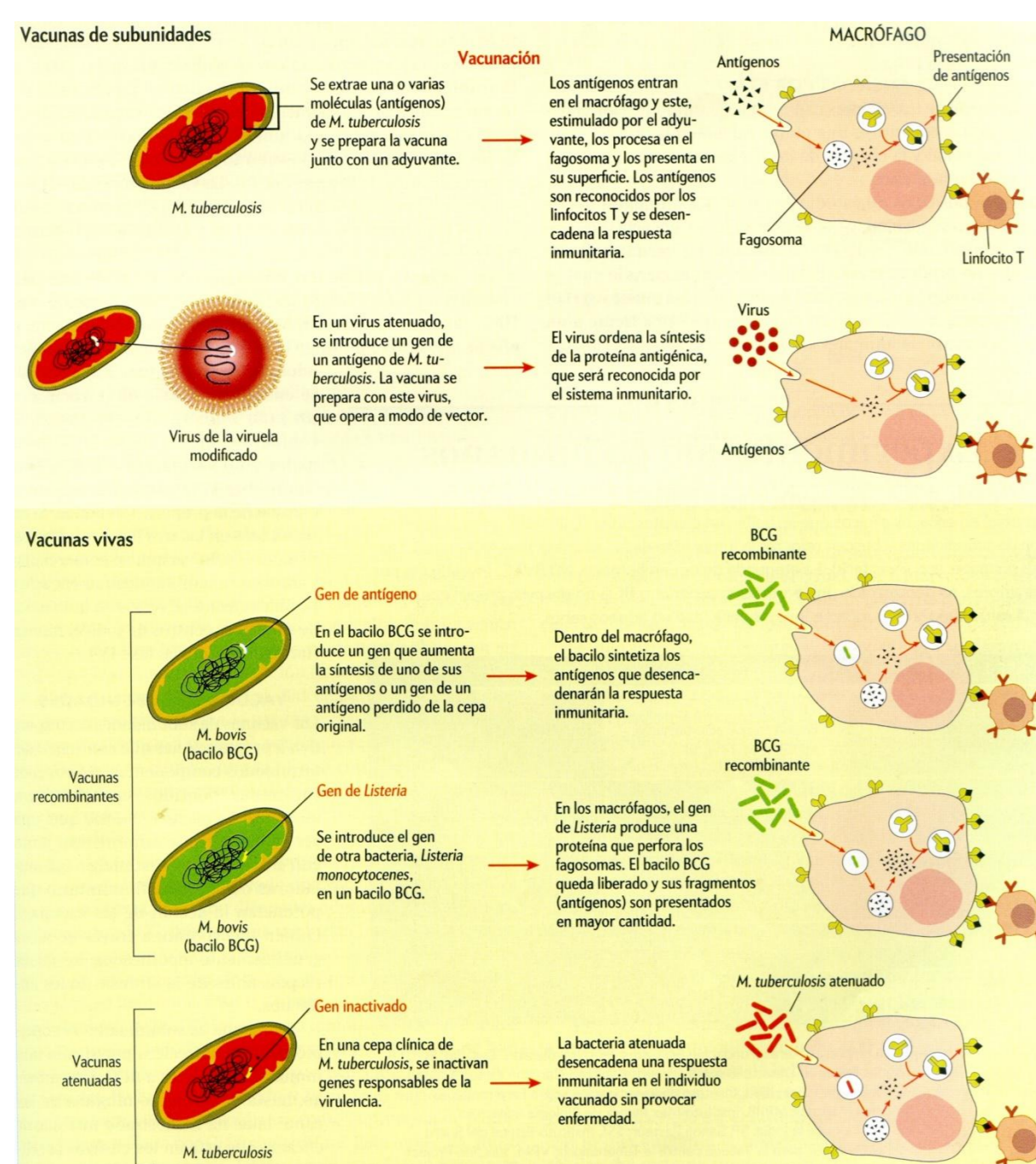


## OBJETIVOS

La limitación de la vacuna BCG, es su incapacidad de estimular el sistema inmunitario a largo plazo, lo que explica su gran eficacia en niños y su progresiva incompetencia a medida que crecemos. Por eso es necesario desarrollar **nuevas vacunas que cubran las limitaciones de la BCG**

## METODOLOGÍA

Estrategias para crear vacunas:



**-vacunas de subunidades:** Contienen antígenos de *M. tuberculosis* que, una vez purificados, se administran junto con adyuvante. Busca potenciar y prolongar la inmunidad de individuos previamente vacunados con BCG.

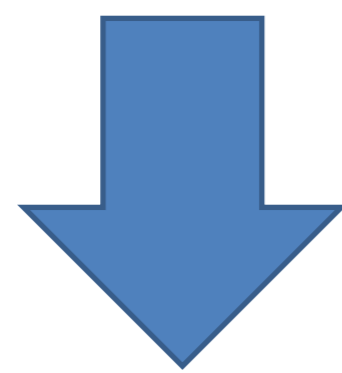
**-vacunas vivas recombinantes:** Son cepas derivadas de la BCG modificadas genéticamente para aumentar la capacidad protectora de la vacuna original.

**-vacunas vivas atenuadas:** proceden de la atenuación racional de la BCG.

Existen dos tipos de estudios de las vacunas en **modelos animales:**

**- estudios de atenuación o seguridad:** su objetivo es comprobar que las vacunas experimentales no producen patología y son seguras, para lo cual se aplican a los animales dosis muy superiores a las que se usarían en humanos y se verifica su supervivencia frente a un grupo control sin vacunar.

**- estudios de protección o eficacia:** sirven para determinar si una vacuna candidata resulta eficaz. Se inoculan los animales y se deja pasar un tiempo hasta que estos desarrollan la inmunidad adquirida. Después se exponen a la bacteria virulenta para ver si contraen la enfermedad. El grado de protección se determina por el porcentaje de supervivencia.



Una vez que las vacunas han superado estas dos exigencias, pasan a su **evaluación en humanos:**

- **en la Fase I**, se examina su toxicidad (seguridad), y la inmunogenicidad de la vacuna (capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria), en voluntarios sanos.
- **en la Fase II**, se analiza la relación dosis/respuesta en centenares (fase IIa) y millares (fase IIb) de individuos, para determinar la dosis mínima que ejercerá un efecto preventivo.
- **en la fase III**, se ensaya la eficacia de la vacuna en un gran número de voluntarios. Se compara el efecto en personas vacunadas y no vacunadas con BCG para comprobar si la vacuna candidata mejora la eficacia de ésta. Si estos resultados son satisfactorios, la vacuna se comercializa y continúa examinándose su eficacia y posibles efectos adversos (fase IV: farmacovigilancia).

## RESULTADOS

\*Universidad de Oxford: ha utilizado el virus MVA, (forma de la vacuna contra la viruela) en la que se ha introducido el gen del antígeno Ag85A (una proteína propia de *M. tuberculosis*). Esta vacuna ha demostrado una potente inmunidad en cobayas previamente vacunadas con BCG. Posteriormente se realiza una tercera vacunación a estos animales con el antígeno Ag85A junto con un adyuvante, y se manifiesta una inmunidad superior a la que se obtiene solo con BCG. Llegó a fase IIb en humanos, pero no ofrecía una mejoría respecto a la actual, así que se **interrumpieron todos los ensayos**.

\*Otras preparaciones: fusión de un antígeno mayoritario de *M. tuberculosis* pero ausente en BCG (ESAT-6), con un Ag85B, propio del género *Mycobacterium*, y por tanto presente en ambas bacterias. Con las dos moléculas se ha creado una vacuna de subunidades para ser administrada con adyuvantes a individuos previamente vacunados con BCG. Actualmente se encuentra en **fase II de ensayos con humanos**.

\*Otras preparaciones: Se han identificado en individuos sanos que han estado en contacto con *M. tuberculosis*, antígenos clave con capacidad de contener la infección. Se han seleccionado y fusionado varios de ellos para crear vacunas de subunidades como la proteína de fusión Mtb72F (GlaxoSmithKline). Esta molécula junto con un adyuvante, desencadena una respuesta inmunitaria comparable a la obtenida con BCG. Ha pasado la **fase II de ensayos con humanos**.

\*vacuna rBCG30: diseñada en la Universidad de California en Los Ángeles. Ésta produce grandes cantidades del antígeno Ag85B, por lo que consigue estimulación del sistema inmunitario superior a BCG. Superó la fase I de ensayos en humanos, pero como los resultados de inmunidad fueron bajos, se decidió **no continuar con su estudio**.

\*vacuna rBCG::RD1: se obtuvo mediante la introducción en BCG de genes de *M. tuberculosis* que la vacuna original ha perdido. Algunos de estos genes, como el correspondiente a ESAT-6, podrían codificar antígenos protectores contra la enfermedad. Ha demostrado **inmunización en ratones**.

\*vacuna VPM1002: diseñada por el Instituto Max Planck de Berlín. Esta vacuna propone aumentar la inmunidad celular de BCG mediante la inserción en este bacilo de un gen de la bacteria *Listeria monocytogenes*. Este gen permite a BCG perforar la membrana del fagosoma y quedar liberado en el citoplasma del macrófago infectado, con lo que aumenta la presentación de sus antígenos a otras células del sistema inmune. Ha demostrado la **inmunización de ratones**.

\*vacuna MTBVAC: Universidad de Zaragoza, en colaboración con el Instituto Pasteur de Paris y liderado por la farmacéutica Biofabri (Pontevedra). Se partió de una micobacteria de origen humano (aislada de un paciente), a la que eliminaron los genes responsables de su virulencia. Se centraron en una cepa causante de un gran brote y descubrieron que en ella se hallaba alterada la regulación del gen *phoP*. Así que de una cepa de origen clínico suprimieron únicamente el gen *phoP*. Los resultados fueron sorprendentes: la bacteria atenuada no era capaz de secretar ESAT-6, y además no producía unos lípidos que ayudaban a contrarrestar la respuesta inmunitaria del hospedador. Además, esta cepa atenuada era más segura que la BCG en ratones inmunodeficientes. Para probar su seguridad en humanos. Se construyeron una nueva generación de vacunas basadas en el mutante para el gen *phoP*, en el que a la vez, eliminaron otro gen (*fadD26*), que sintetiza un lípido muy complejo (PDIM), esencial para la virulencia (Vacuna MTBVAC). Ha demostrado protección superior a BCG, así como respuesta inmunitaria más potente y duradera. Actualmente en **fase I de ensayos en humanos**.

## CONCLUSIONES

Actualmente no podemos afirmar que tengamos una vacuna eficaz y segura sustituta de la BCG. Aún así, tenemos que esperar a tener los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas candidatas. Se cree que la clave para el diseño racional de una nueva vacuna consiste en entender e investigar los mecanismos que utiliza la bacteria para sortear las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas.