



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**" NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL DISEÑO DE
VACUNAS FRENTE A *MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS*"**

Autor: Irene Romero Murias

D.N.I.: 53472364D

Tutor: Rebeca María del Mar Alonso Monge

Convocatoria: Febrero 2016

ÍNDICE

	PÁG.
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	13
BIBLIOGRAFÍA	15

RESUMEN:

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de afectación principalmente pulmonar y una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Casi 1.5 millones de personas mueren anualmente por tuberculosis y se producen en torno a 9.6 millones de infecciones nuevas. Estas cifras son aún más preocupantes si tenemos en cuenta que la cuarta parte de esos fallecimientos corresponden a pacientes con sida o con tuberculosis multirresistente. El tratamiento actual consiste en una multiterapia de antibióticos durante un largo tiempo.

La vacuna actual de la tuberculosis, el bacilo de Calmette y Guerin (BCG), que se aplica principalmente a los recién nacidos de países endémicos y a personas adultas con ciertas patologías o riesgo de contraer la infección, ha evitado formas graves de la enfermedad y fallecimientos en numerosas ocasiones. Sin embargo se ha comprobado que no ejerce una protección duradera en la edad adulta ni contra la enfermedad en forma latente.

Ante esta situación, es de vital importancia encontrar una nueva vacuna contra las formas de la enfermedad que afecta al aparato respiratorio, las cuales son responsables de la imparable propagación de la tuberculosis. En la actualidad existen varias líneas de investigación para obtener una vacuna preventiva que proporcione una inmunidad superior a la ya existente y cuyos efectos permanezcan a largo plazo. Las que se hallan en desarrollo contemplan varias estrategias; por un lado las vacunas de subunidades, a base de fragmentos antigénicos del patógeno, y por otro lado las vacunas vivas, creadas a partir de bacterias atenuadas. Algunas están dando resultados esperanzadores.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La tuberculosis es la enfermedad causada por una micobacteria (*Mycobacterium tuberculosis*), que fue descubierta por Robert Koch en 1882. Esta enfermedad se ha cobrado unos 2 billones de vidas a lo largo de la historia. Se cree que el 70% de las personas expuestas al patógeno, logran eliminarlo, mientras que el otro 30% se infectará. De este último porcentaje, el 90% de los casos acabará desarrollando una tuberculosis latente no infectante, controlada por el sistema inmune. Sin embargo el otro 10% padecerá la enfermedad activa. El 90% anterior puede pasar de enfermedad latente a enfermedad activa por una reinfección con *M. tuberculosis* o por cambios en el

sistema inmune. La mayor incidencia de reactivación se produce en pacientes VIH positivo, siendo la tuberculosis la principal causa de muerte en pacientes inmunodeprimidos. Además, hay que tener en cuenta que un alto número de cepas patógenas de *M. tuberculosis* es multirresistente, por lo que la terapia actual antibiótica no sería muy eficaz.

El método convencional de detección de tuberculosis es "La prueba cutánea de la tuberculina o método de Mantoux". Se realiza inyectando 0.1 ml de derivado proteico purificado de la tuberculina en la cara anterior del antebrazo (inyección intradérmica) y debe producir una elevación leve de la piel (una roncha) de 6 a 10 mm de diámetro. La reacción a la prueba cutánea debe revisarse entre 48 y 72 horas después de administrada. La reacción debe medirse en milímetros y cuantifica el diámetro de área de induración (área palpable, elevada, endurecida o con hinchazón). Según los milímetros cuantificados dará positivo o negativo. No es un método muy utilizado porque suele dar falsos positivos en personas que han estado en contacto con la micobacteria o que han sido vacunadas previamente con BCG.

La transmisión del patógeno se produce por vía aérea; se estima que un enfermo puede infectar a otras quince personas a lo largo de su vida. Una vez que las bacterias son inhaladas, el moco de la vías aéreas superiores actúa como la primera línea de defensa, ya que contiene lisozima, lactoferrina, defensinas y catelicidinas. Aún así, muchos microorganismos llegan a los alveolos pulmonares. Tanto éstos como los macrófagos alveolares liberan el componente C3b del complemento que contribuyen a la opsonización y fagocitosis de la micobacteria por los macrófagos alveolares y por las células dentríticas. Las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa se producen en las etapas iniciales de la infección. Estas sustancias atraen los neutrófilos, linfocitos y macrófagos para que fagociten los bacilos extracelulares, y además generan un foco inflamatorio. Posteriormente, los linfocitos T CD4 específicos se transforman en linfocitos Th1 bajo la influencia de IL-12 secretada por los macrófagos. Estos linfocitos tras su activación secretan IFN- γ , el cual activará los macrófagos infectados, y favorecerá la eliminación de la bacteria. Sin embargo, la mayoría de las veces el sistema inmunitario no es capaz de eliminar *M. tuberculosis* porque dentro de los macrófagos permanece encerrado en un "fagosoma", donde se replica. Sobrevive en su interior gracias a resistir al pH ácido, compuestos oxidantes y moléculas antimicrobianas. Esto ocurre porque esta micobacteria inhibe la fusión del fagosoma

con el lisosoma (fagolisosoma), evitándose la fagocitosis de la misma, no produciéndose disminución del pH ni la liberación de enzimas proteolíticas. Además, en las células dendríticas, el patógeno es transportado a los nódulos linfáticos donde se presenta a los linfocitos T, y se activan y proliferan células T anti-Mtb., responsables de la formación de los granulomas en el pulmón, donde permanece la bacteria en estado de latencia.

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la infección por *M. tuberculosis*:

- Células T CD4: Una vez que el bacilo ha sido degradado por procesos fagolisosomales, el macrófago presenta los antígenos a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a las células T CD4. Las CD4 subclase Th1, producen IFN- γ que activan la actividad antimicrobiana en el macrófago
- Células T CD8: Las funciones efectoras de las células T CD8 se caracterizan por la secreción de IFN- γ o por su respuesta citotóxica contra macrófagos infectados.

La lucha sistema inmunitario-patógeno, principalmente mediado por la inmunidad innata, puede durar toda la vida si el hospedador es inmuno competente. Este estado de infección ausente de síntomas se llama tuberculosis latente, y no es contagioso. Se estima que la tercera parte de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis* en esta forma. Sin embargo, cuando hay una bajada de defensas, se produce una reactivación de la enfermedad, que suele afectar a un 5-10 % de los individuos infectados. Si no se tratan con antibióticos, la tasa de mortalidad supera el 50%.

Las causas de reactivación de la enfermedad pueden ser: factores genéticos y ambientales (desnutrición, poca ventilación, fármacos inmunosupresores o enfermedades como el SIDA). En estos pacientes, la bacteria se multiplica dentro de los macrófagos y el sistema inmunitario no puede controlarlo. Entonces, el patógeno sale del macrófago, propagándose por el pulmón y por otros órganos (hígado, bazo, riñones, nódulos linfáticos, meninges..), y aparecen los síntomas de la enfermedad según el tejido afectado. La más común es su diseminación en el pulmón, que ocasiona tos en el individuo, siendo éstas secreciones la forma de contagio.

La lucha contra la tuberculosis se remonta al siglo XIX y se acentúa en el XX. En 1921, años después del descubrimiento de Koch, llegó la vacuna del bacilo de Calmette

y Guérin (BCG), que consiguió prevenir la enfermedad en los niños (los más sensibles a ella). Por otro lado, en 1943 el laboratorio de Selman Waksman descubrió la estreptomicina, que fue el primer antibiótico eficaz contra la tuberculosis. A ella se sumaron posteriormente la isoniazida, la rifampicina, la pirazinamida y el etambutol.

Con la vacuna, las campañas de prevención, los antibióticos y la mejora en la calidad de vida, los expertos confiaban en que la tuberculosis podría ser erradicada puesto que las tasas de mortalidad disminuían así como los nuevos contagios. Sin embargo, durante los años 80 y 90 del siglo XX, el número de afectados empezó a aumentar de manera alarmante, tanto que en 1993, la OMS declaró la tuberculosis como una emergencia sanitaria global. Los hallazgos más novedosos sobre la enfermedad surgieron a partir de un brote muy agresivo y multirresistente a antibióticos, en la ciudad de Nueva York, durante los años 80 del siglo XX. En aquel momento, los expertos habían confiado demasiado en su capacidad para controlar la enfermedad, por lo que se habían cerrado la mayoría de los programas destinados a detectar los nuevos casos y la financiación de la investigación era mínima.

Al analizar los pacientes de este nuevo brote, se dieron cuenta de que muchos de los nuevos enfermos eran inmigrantes recientes del sur y este de Asia y de México donde las tasas de infectados eran muy superiores a las de EEUU, así como pacientes VIH. Que la enfermedad se activara en estos pacientes tenía lógica pero no era suficiente para explicar la velocidad de propagación y la alta tasa de mortalidad. Lo alarmante no sólo eran los casos de reactivación de la enfermedad, sino el aumento de nuevos casos. La respuesta se halló en un grupo de bacterias no identificadas anteriormente, que eran más letales y se propagaban más fácil. Se llamaron grupo de Beijing.

Posteriormente se averiguó que se trataba de un subconjunto de las seis grandes familias de la tuberculosis. Entre 1991 y 2001 se tomaron y analizaron muestras de múltiples pacientes en todo el mundo. Finalmente se clasificaron las cepas en seis familias que se habían originado en distintas regiones del planeta y seguían infectando a personas que habían vivido recientemente en esos países. Recientemente se ha identificado en el cuerno de Africa una séptima familia. El grupo de cepas de Beijing es el más preocupante, por su velocidad de propagación y la gravedad de la enfermedad que causa, además de ser propensa a desarrollar resistencia a antibióticos. La

agresividad de la bacteria se ve aumentada si las condiciones ambientales en las que vive la persona no son favorables.

Tras muchos análisis de distintas cepas pertenecientes a diversas familias, se llegó a la conclusión de que el microorganismo (*M. tuberculosis*) no seguía la vía evolutiva de la mayoría de patógenos humanos. En lugar de variar a lo largo del tiempo, el ADN que da lugar a las proteínas externas (reconocidas por el sistema inmunitario del hospedador), permanece inalterado. La mayoría de patógenos tienen que cambiar asiduamente su cubierta para evitar desaparecer en cuestión de generaciones. Sin embargo, *M. tuberculosis* actúa al contrario y esto tiene graves consecuencias para algunas de las nuevas vacunas que se están diseñando, que persiguen aumentar la respuesta inmunitaria del hospedador con el fin de sofocar la infección. Sin embargo, en la tuberculosis, esta intensificación podría mejorar la transmisión de la enfermedad ilógicamente. Una familia de bacterias que haya evolucionado para impulsar la respuesta inmunitaria, podría verse ayudada y no perjudicada por una vacuna que activa más el sistema inmune. La realidad es que el patógeno dentro del cuerpo no produce demasiados daños. Lo que sí los produce son los intentos del organismo de librarse de él. De hecho son los leucocitos los que crean las cavidades en los pulmones, donde el patógeno se amuralla.

La vacuna actual contra la tuberculosis es la BCG. Fue diseñada entre 1908 y 1921 en el instituto Pasteur por el médico Albert Calmette y el veterinario Camille Guerin. Se basaron en los principios de atenuación de microorganismos establecidos por Louis Pasteur, que sostenían que el cultivo continuado de un patógeno en el laboratorio reduce su capacidad patogénica. A principios del siglo XX, existía una alta mortalidad infantil por tuberculosis. Los niños la adquirían al consumir leche de vacas infectada con *Mycobacterium bovis* (bacilo causante de la tuberculosis en estos animales). Así que Calmette y Guerin utilizaron la bacteria *M. bovis* para atenuarla. Este proceso duró trece años, durante los cuales se subcultivó la bacteria más de 200 veces. Pasado este tiempo, se comprobó que esta bacteria atenuada no infectaba a varios animales de laboratorio.

Actualmente se sabe que la atenuación se debe a la pérdida irreversible de varias regiones del genoma de *M.bovis*, que comprenden más de cien genes, entre los que se encuentra un importante responsable de la virulencia: las proteínas ESAT-6. Aún atenuada, BCG conserva gran cantidad de antígenos, muchos comunes a

M. Tuberculosis, por lo que puede desencadenar una respuesta inmunitaria que permite prevenir la tuberculosis en personas. El primer ensayo clínico con BCG se llevó a cabo con 50000 niños entre 1921 y 1926, y demostró su eficacia, ya que redujo la mortalidad infantil del 25 al 1.8%.

La BCG tiene que inducir la respuesta de memoria inmunológica Th1 y Th17. La respuesta Th17, liberará IL-17 lo que producirá el reclutamiento de células Th1, para combatir la bacteria.

Hoy en día es la única vacuna en uso contra la tuberculosis. Su empleo está recomendado por la OMS en países con alta incidencia de la enfermedad y, hasta ahora representa la vacuna más utilizada en el mundo y en toda la historia, siendo también una de las más seguras. Se administra tras el nacimiento, y posee una gran eficacia en prevenir la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa (en niños), así como las formas más graves de la enfermedad. Sin embargo, su principal limitación es que confiere una protección muy baja frente a la tuberculosis respiratoria en adulto (forma contagiosa de la enfermedad) y casi nula en la enfermedad latente (tanto en adultos como en niños). Su efectividad es variable, en Inglaterra se han hecho estudios donde se verifica la protección en el 70%, y en India se han realizado otros donde carece de efecto. A esto tenemos que añadir que durante la vacunación masiva con BCG durante el siglo XX, muchos laboratorios de todo el mundo siguieron cultivando el bacilo en condiciones similares a las que causaron su atenuación original, lo que provocó la aparición de diversas variantes de la vacuna que ofrecen protección inferior.

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

MATERIAL Y MÉTODOS.

Entre las dificultades de trabajar con el bacilo de la tuberculosis cabe destacar su lento crecimiento, razón por la que se tarda años en desarrollar y ensayar las nuevas vacunas. Además el bacilo presenta una elevada patogenicidad y se transmite por vía respiratoria (aérea), lo que obliga a trabajar en condiciones de alta seguridad biológica en el laboratorio.

Hasta los brotes de los 80 y 90, se había considerado innecesario estudiar y conocer en profundidad el patógeno. Fue a finales de los 80 cuando se empezó a investigar el bacilo. Hubo dos grupos pioneros en este campo; el primero en EEUU, en el instituto Albert Einstein de NY, liderado por W.R.Jacobs. El segundo en Paris, en el Instituto Pasteur, liderado por B. Gicquel. No fue hasta 1998 cuando el I. Pasteur publicó la secuencia completa del genoma de *M. tuberculosis*, lo que permitió conocer los genes que producen antígenos del bacilo o los responsables de su virulencia.

El desarrollo de nuevas vacunas es muy costoso y complejo y se lleva a cabo de manera multidisciplinar entre muchos países. En 1995 tuvo lugar en Madrid una conferencia titulada: "Definición de una estrategia coordinada para desarrollar una nueva vacuna contra tuberculosis", organizada por OMS y Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, que fue crucial para la colaboración entre EEUU y Europa para lograr nuevos avances.

Actualmente dos organizaciones se encargan de acelerar la aplicación en humanos de las nuevas vacunas de la tuberculosis: la europea TBVI(Iniciativa Europea para la Vacunacion contra Tuberculosis) y la estadounidense Aeras (apoyada por la fundación Bill y Melinda Gates).

Las estrategias empleadas para el desarrollo de nuevas vacunas son principalmente dos: las vacunas de subunidades y las vacunas vivas (ambas son preventivas). Además hay una tercera estrategia: la vacuna terapéutica, que intenta estimular el sistema inmunitario de personas infectadas de manera latente, para acortar el tratamiento y hacer frente al gran reservorio de patógeno del organismo. Un ejemplo de vacuna terapéutica es RUTI diseñada por Pere Joan Cardona, (Hospital Germans Trias i Pujol Badalona).

Además, existen dos tipos de estudios de las vacunas en modelos animales (ratones, cobayas y primates):

- 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 y por el grado de patología pulmonar que muestran los animales vacunados frente a los de control.

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 decenas de voluntarios sanos en los que se valoran los efectos adversos para dosis crecientes de la preparación. La vacuna busca activar el sistema inmunitario para que en el futuro pueda reconocer el bacilo de la tuberculosis y proteja a largo plazo al individuo frente a la forma respiratoria de la enfermedad.

- 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 un grupo de población seleccionado.

- 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 en individuos de múltiples centros en todo el mundo (fase IV: farmacovigilancia)

Actualmente se están investigando dos tipos de vacunas: las de subunidades y las vivas (recombinantes o atenuadas).

- vacunas de subunidades: unas contienen componentes o antígenos (proteínas, péptidos, carbohidratos...) de *M. tuberculosis* que, una vez purificados, se administran junto con adyuvantes (que estimulan el sistema inmunitario o potencian la acción de las

vacunas) y otras incorporan a través de virus genéticamente modificados los genes responsables de la síntesis de los antígenos. Esta vacuna se ideó para que ofreciera por sí sola una inmunidad superior a BCG. Sin embargo, ninguna de las candidatas hasta el momento ha demostrado una mayor eficacia que BCG en los ensayos preclínicos. Por eso se propone un enfoque alternativo que busca potenciar y prolongar la inmunidad de individuos previamente vacunados con BCG. Se parte de animales previamente inmunizados, y al cabo de cierto tiempo se les administra una vacuna de subunidades junto con adyuvantes (aumentan la respuesta de células T, produciendo las respuestas Th1 y Th2, así como IFN gamma, IL2 e IL4). Al incluir en la vacuna alguno de los antígenos perdidos por BCG durante la atenuación, se prolonga, se mejora y se aumenta la inmunidad. Hay varias candidatas:

*Universidad de Oxford: ha utilizado el virus MVA, que es una 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. Se hicieron unos 20 ensayos clínicos en humanos recién nacidos en Sudáfrica, que llegaron a fase IIb de protección, pero los resultados manifestaron que la vacuna experimental 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 que administrada con adyuvantes a individuos previamente vacunados con BCG, provoca una respuesta inmunitaria que produce inmunidad contra la enfermedad. 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.

- vacunas vivas recombinantes: Son cepas derivadas de la BCG modificadas genéticamente para aumentar la capacidad protectora de la vacuna original. Como son vacunas vivas, los estudios de seguridad son más exhaustivos que con las de subunidades. Estas son las candidatas:

*vacuna rBCG30: diseñada en la Universidad de California en Los Angeles. Ésta produce grandes cantidades del antígeno Ag85B, por lo que consigue estimulación del sistema inmunitario superior a BCG. Además, en cobayas ha demostrado que protege frente a *M. tuberculosis*. Ha pasado 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.

*vacuna VPM1002: diseñada por el Instituto Max Planck de Berlin. 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 frente a la infección con *M.tuberculosis*.

-vacunas vivas atenuadas: En 1998 la secuenciación del genoma de *M. tuberculosis* permitió identificar grandes diferencias genéticas entre BCG y *M.tuberculosis*.

Se preguntaron si la falta de eficacia de la BCG se debía a una excesiva atenuación del microorganismo. Hoy en día se puede llevar a cabo una atenuación racional y no al azar como anteriormente.

*vacuna MTBVAC: En las líneas anteriores se basa la estrategia elegida por el grupo de la 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. Para saber cuáles eran, se basaron en estudios epidemiológicos. Observaron que algunas cepas de *M.tuberculosis* se transmitían entre la población mucho más que el resto, por lo que supusieron que poseían

alguna propiedad que hacía aumentar 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*. Debido a eso dedujeron que la eliminación de ese gen podría atenuar la patogenicidad de *M.tuberculosis*.

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 y sobrevivían más tiempo que con la actual BCG.

A pesar de haber obtenido buenos resultados en animales, se necesitaba probar su absoluta seguridad para su uso en humanos. Para garantizarlo, 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 lipido muy complejo (PDIM), esencial para la virulencia. Esta cepa sin *phoP* ni *fadD26*, corresponde a la vacuna experimental MTBVAC. Los ensayos preclínicos realizados en animales en muchos países europeos, México y Australia, han demostrado una protección superior a la obtenida con BCG. También se ha observado que la respuesta inmunitaria desencadenada en los pulmones ante una infección, resulta más potente y duradera en ratones vacunados con MTBVAC que en vacunados con BCG. Se cree que el problema de la no inmunización a largo plazo de la BCG, quedaría solventado con la MTBVAC. Además como tiene la mayoría de los antígenos de BCG, produciría una estimulación inmunológica más generalizada.

Actualmente ha superado los ensayos de fase I de seguridad en humanos adultos y se prevé que pase a los de seguridad en recién nacidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los últimos veinte años, se han diseñado y probado nuevas formas de vacunas y adyuvantes. Aunque estas vacunas han mostrado resultados esperanzadores al inicio de los ensayos, no han superado fases superiores de los mismos. Por lo que 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.

CONCLUSIÓN

El objetivo del diseño de nuevas vacunas es la erradicación de la enfermedad. Para ello tendremos que proceder de manera diferente según el tipo de población. Para la población ya inmunizada con BCG, las vacunas de subunidades suponen un gran progreso. Para pacientes con enfermedad latente, resulta eficaz la combinación de vacunas terapéuticas junto con el arsenal antibiótico. Para la prevención de la enfermedad en generaciones futuras, las vacunas nuevas deben inmunizar a largo plazo, por lo que las vacunas vivas atenuadas se perfilan como excelentes candidatas. En los países en vías de desarrollo, se debe hacer campaña de vacunación masiva, y las vacunas deben fabricarse a gran escala y a bajo coste, por lo que las vacunas vivas, al tener buena relación coste-beneficio, son las candidatas.

BIBLIOGRAFÍA

-http://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/testing/skintesting_es.htm

-<http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>

-<http://www.gatesfoundation.org/es/What-We-Do/Global-Health/Tuberculosis>

-Asensio J.G, Aguiló N, Martín Montañés C, *Nuevas Vacunas contra Tuberculosis*. Revista Investigación y Ciencia, 2014-Oct , nº457: pag 38-46.

-Lehrman S, *Una antigua plaga*. Revista Investigación y Ciencia, 2014-Oct, nº 457: pag 33-37.

-Cayabyab M.J, Macovei L, Campos-Neto A, *Current and novel approaches to vaccine development against tuberculosis*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2012-Dec-06, volumen 2, artículo nº154.

-<http://www.respyn.uanl.mx/viii/4/ensayos/tuberculosis.htm>