

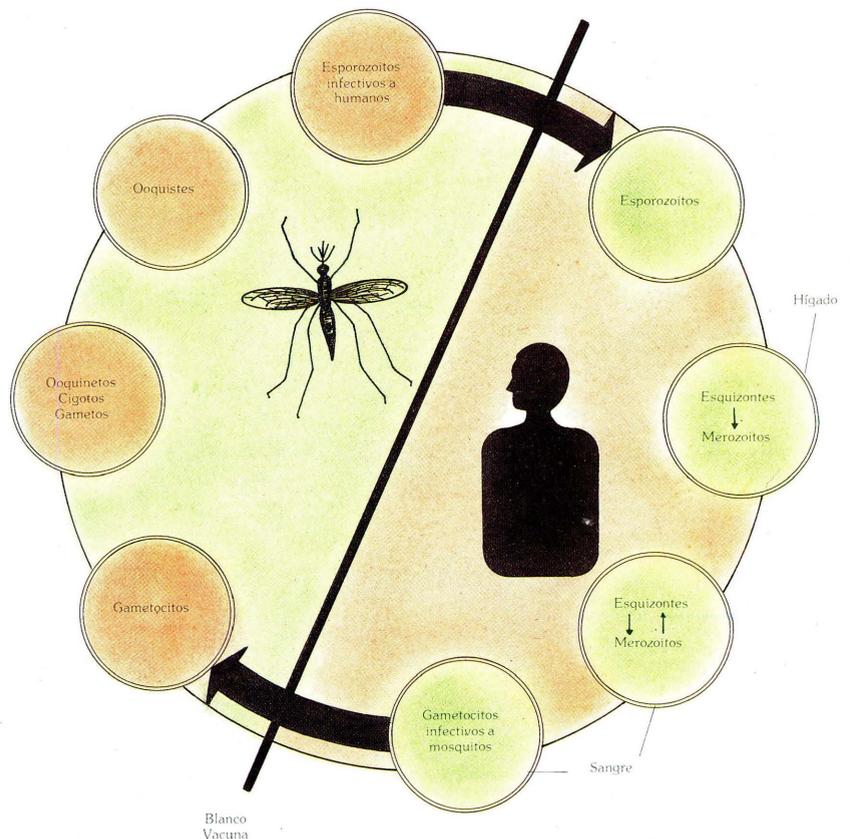
¿EN QUE RADICA LA IMPORTANCIA DE LA VACUNA SINTETICA?

Sócrates Herrera*

Las vacunas tradicionales son efectivas para atacar a varios de los virus que afectan a los hombres. Sin embargo, no han sido muy eficientes en la lucha contra bacterias o parásitos como el causante de la malaria. Allí estriba la importancia de la vacuna sintética.

La exposición del hombre a los diferentes microorganismos presentes en la naturaleza desencadena la inmediata activación de sus múltiples mecanismos de defensa, los cuales en un tiempo variable eliminan el agente infeccioso y alivian la enfermedad producida por éste. Pero en muchos casos el microorganismo no se extermina y entonces se establece una especie de convivencia o simbiosis, en la cual éste toma libremente del hombre los nutrientes que requiere para vivir, se multiplica de una manera controlada, y a cambio le ofrece algunas ventajas. Sin embargo, en un alto número de casos el individuo no logra contrarrestar con sus mecanismos de defensa o *inmunidad*, la acción del microorganismo y padece una enfermedad que puede llegar a ser grave y aún a producirle la muerte. Estos últimos microorganismos han sido motivo de enor-

CICLO DE VIDA DEL PLASMODIUM Y BLANCOS PARA LA PRODUCCION DE UNA VACUNA



* M.D. Jefe Sección de Inmunología Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

me preocupación para la humanidad, pues han llegado a producir grandes devastaciones de la población humana y animal a través de la historia.

LAS VACUNAS BIOLÓGICAS

Los primeros ensayos realizados por el hombre para prevenir la muerte ocasionada por estos microorganismos letales, se remontan a la antigüedad, muchos siglos antes de Cristo, cuando los Chinos hacían inhalar a los niños preparaciones que contenían virus de la viruela a fin de protegerlos de la enfermedad espontánea. En el siglo XVII, tras observar que los individuos dedicados a la cría y manejo de vacas, sufrían una enfermedad que era moderada y que los protegía de la viruela, surgió en Jenner la idea de exponer a personas sanas al virus de los animales y posteriormente al de la viruela humana, experimento con el cual se logró la protección de numerosos hombres.

Un avance en el entendimiento de los mecanismos que conducían a la inmunidad o en otras palabras, a hacer efectivas las vacunas, fue el hallazgo casual realizado por Pasteur en 1878, cuando algunos microorganismos que utilizaba para estimular enfermedades experimentales y muerte en pollos, dejaron de producirles este efecto y, por el contrario, los volvieron resistentes a nuevas infecciones causadas por el mismo microorganismo. Fue así como la atenuación espontánea de estos microorganismos se convirtió en la piedra angular para el desarrollo de vacunas biológicas que, desde finales del siglo pasado hasta la actualidad, han sido utilizadas para controlar la propagación de múltiples enfermedades infecciosas. Muchos procesos químicos y físicos han sido empleados desde entonces para aminorar microorganismos que al ser inyectados en el hombre producen inmunidad contra la enfermedad inducida en condiciones naturales. Sin lugar a dudas, la vacuna más exitosa ha sido la de la viruela, que logró la erradicación de la enfermedad sobre el planeta;

pero además muchas otras como la de la difteria, el tétano, la tos ferina, el sarampión y el polio han ejercido un gran impacto sobre la salud humana. Adicionalmente, numerosas vacunas de uso animal, que han reducido enormemente las pérdidas económicas, son basadas en la atenuación química o física de los microorganismos.

El éxito alcanzado en la lucha contra las infecciones mencionadas induce obligatoriamente a preguntarse por qué no se ha empleado este mecanismo para tantas otras enfermedades infecciosas que hoy continúan afectando al hombre.

Aunque el principio biológico observado por los antiguos aún sigue vigente, sólo son susceptibles de ser utilizados para producir vacunas efectivas, luego del proceso de atenuación, aquellos microorganismos que durante la enfermedad inducen inmunidad definitiva. Sin embargo, la mayoría de los microorganismos puede producir enfermedades una y otra vez sin desencadenar en el huésped una inmunidad definitiva o duradera. Ello parece estar ligado a la complejidad del microorganismo: mientras la mayor parte de las vacunas efectivas han sido producidas contra virus que tienen una composición simple, no se ha creado una vacuna eficaz contra bacterias o parásitos que son microorganismos complejos tanto química como estructural y funcionalmente. Incluso, algunos virus tienen la capacidad de producir cambios químicos o mutaciones en su composición y hacen que las vacunas no sean efectivas.

En ocasiones los microorganismos utilizan otro mecanismo de evasión que consiste en vivir en el interior de las células del huésped de tal manera que los anticuerpos y las células inmunes del individuo no puedan agredirlo. Adicionalmente, pueden hacer que sus componentes más importantes, como son sus proteínas constituyentes, presenten una gran variabilidad.

EL CASO DE LA MALARIA O PALUDISMO

Un excelente ejemplo de estos microorganismos lo constituye el *Plasmodium*, parásito causante de la malaria o paludismo. Este parásito ocasiona alrededor de 100 millones de casos de paludismo por año en el mundo, más de medio millón en Colombia y se calcula que en sólo Africa ocurren casi 1 millón de muertes al año por complicaciones de la enfermedad.

El ciclo de vida de este parásito es muy complicado. Es transmitido por las hembras del mosquito anopheles que le inyectan al hombre un número indeterminado de parásitos, los cuales invaden las células del hígado en donde crecen durante varias semanas para luego salir a la sangre y viajar a través de los glóbulos rojos. Allí se multiplican rápidamente y cada 48 horas pueden aumentar el número total de parásitos al romper la célula, reinvadir nuevos glóbulos rojos y continuar creciendo. De aquí en adelante se pueden infectar nuevos mosquitos mediante la picadura e ingestión de los glóbulos infectados.

Existen varias especies del parásito, pero las dos más importantes en Colombia son el *Plasmodium falciparum* y el *P. vivax*. El primero es muy virulento y si no se trata oportunamente puede producir enfermedades graves e incluso la muerte. El segundo, es menos perjudicial pero más común y conduce a una enfermedad que se hace crónica y presenta recaídas espontáneamente con el paso de los meses o los años.

Durante los últimos 30 años esta enfermedad ha sido motivo de gran atención a nivel mundial y en la presente década se han realizado inmensos esfuerzos por lograr la producción de una vacuna que complemente la lucha antimalárica que desarrollan las Campañas de Erradicación de la Malaria con métodos como la fumigación con insecticidas o el tratamiento de la enfermedad con drogas como la cloroquina y la quinina.

LA VACUNA SINTETICA

Como el parásito vive dentro de las células del individuo y ha sido imposible hasta ahora aislarlo completamente de ellas, se ha hecho necesario desarrollar y acudir a procedimientos químicos y de ingeniería genética mucho más sofisticados para la producción de las vacunas contra el microorganismo.

Avances como el desarrollo de anticuerpos monoclonales que permiten descomponer y estudiar el parásito en sus mínimos constituyentes de importancia inmunológica o sea, aquellos capaces de estimular el sistema inmune del huésped para que se defienda, han hecho posible aislar y purificar proteínas completas del parásito para el análisis de sus unidades constitutivas: los aminoácidos. Paralelamente, se ha logrado aislar y estudiar químicamente el código genético de estos parásitos, lo que ha permitido manipularlos en el laboratorio.

Utilizando estos métodos se ha podido identificar que en cada uno de los estadios de desarrollo del parásito (fig. 1) existen proteínas importantes inmunológicamente, las cuales han sido purificadas y analizadas para conocer el orden en el cual se organiza cada uno de sus aminoácidos. El conocer esta secuencia permite construir o sintetizar en el laboratorio pequeños fragmentos de la proteína que se denominan *Péptidos Sintéticos*. Igualmente, se han identificado y

aislado los genes que codifican la expresión de esas proteínas, los cuales se le han introducido a bacterias que los aceptan como propios y producen rápidamente cantidades inmensas de esta proteína adoptiva o *Proteína Recombinante*.

Ambos métodos se han utilizado durante la última década, para la producción de péptidos sintéticos y proteínas recombinantes correspondientes a diferentes microorganismos. En malaria los primeros productos de este tipo fueron construidos y probados en humanos por el grupo dirigido por los doctores Ruth y Víctor Nussenzweig de la Universidad de Nueva York, quienes demostraron hace algunos años su potencial utilidad como vacunas contra las formas del parásito transmitidas por el mosquito. Posteriormente, otros grupos de investigación de Australia, Suecia, Suiza, Estados Unidos y Colombia principalmente, han utilizado la misma metodología para el desarrollo de otras vacunas contra estadios distintos del mismo parásito.

EL LOGRO COLOMBIANO

Recientemente, el grupo de investigación del Instituto de Inmunología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, dirigido por el Dr. Manuel Elkin Patarroyo y utilizando información disponible sobre varios segmentos muy significativos inmunológicamente de varias proteínas importantes del parásito, sintetizó dos moléculas híbri-

das que contenían estos segmentos antigénicos y realizó pruebas de inmunización tanto en animales de experimentación como en humanos. Estos experimentos mostraron un grado de protección variable contra la infección por el *P. falciparum* que, como se mencionó, causa una enfermedad que puede ser mortal.

Estas proteínas probadas en un reducido grupo de voluntarios humanos (9), requieren un número interesante de pruebas, orientadas a determinar si parásitos de otras áreas geográficas son igualmente susceptibles a su acción y si individuos de otra constitución genética como los negros o los indios desarrollan un nivel de protección distinto. Igualmente, se deberán establecer parámetros como el número mínimo de dosis requeridas para alcanzar una protección satisfactoria, duración del efecto, grupos de población y edad para su aplicación. Estos y muchos otros parámetros han sido claramente determinados por la Organización Mundial de la Salud y deben tenerse en cuenta antes que esta o cualquier otra vacuna pueda ser utilizada masivamente.

Una vez que se culminen estas fases de estudio y se logren resultados satisfactorios, la vacuna será un instrumento más de lucha antimalárica que junto con los rociados de DDT, el tratamiento de los enfermos, el drenaje de los criaderos de mosquito, el uso de toldillos y repelentes, probablemente logrará reducir significativamente la incidencia de la enfermedad. □

... "la principal preocupación es, por ahora, la selección de parásitos mutantes resistentes a una vacuna. La inclusión de una vacuna contra los estadios sexuales del parásito puede bloquear la transmisión de mutantes en poblaciones vacunadas. Debido a la incertidumbre en este campo, los países en desarrollo deben dentro de sus capacidades, proseguir con el desarrollo de métodos para controlar y limitar la malaria, ampliando las bases de investigación e incluyendo estudios sobre quimioterapia y sobre el mismo vector. Con base en los resultados promisorios se pensó que el DDT había eliminado la necesidad de especialistas en malaria en los años 50. Por qué, entonces, los científicos abandonaron este campo cuando el continente africano, en su mayor parte, no había sido tocado por el insecticida? Es precisamente este tipo de miopía el que debe evitarse al considerar las prioridades de investigación".

Luis H. Miller, Nature Vol. 8, marzo/1988