

La vacunología en los albores del siglo XXI (II)

J.A. Navarro Alonso

En esta segunda parte se revisan los conocimientos actuales relativos a las perspectivas sobre enfermedades infecciosas prevalentes, la inmunización terapéutica y las estrategias para mejorar la adherencia a los programas de vacunación.

Palabras clave: Vacunología. Perspectivas.

THE VACCINOLOGY AT THE BEGINNING OF THE 21TH CENTURY (II)

The second part of the article is a review of the perspectives on «orphan vaccines», therapeutic immunization and strategies to improve the compliance to the vaccination programmes.

Key words: Vaccinology. Perspectives.

Nuevas vacunas frente a patógenos específicos

Debido a las limitaciones de las vacunas antitifoideas existentes (parenteral inactivada de célula entera, oral atenuada y parenteral Vi polisacárida) en cuanto a edad de utilización, necesidad de recuerdos y moderada efectividad clínica, no se ha podido instaurar un programa de control de la fiebre tifoidea basado en la vacunación sistemática de la población. Por otra parte, es bastante improbable que en países no desarrollados mejoren a corto plazo las condiciones higiénicas de las aguas de bebida y de los comestibles. Por ello, es posible que en los próximos años se disponga de una vacuna antitifoidea (Vi-rEPA) en la que el polisacárido capsular Vi, factor esencial de virulencia, sea conjugado covalentemente con una proteína recombinante atóxica antigénicamente idéntica a la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA). Hasta ahora se han publi-

Puntos clave

- Se revisan las nuevas vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas prevalentes, las perspectivas de la inmunización terapéutica y las estrategias a diseñar para mejorar la adherencia a los programas de vacunación.
- La estrategia más viable para el virus respiratorio sincitial pasa por la vacunación de individuos con mayor riesgo, más para prevenir la enfermedad grave que para prevenir la infección.
- En los próximos años, es más que probable que se disponga de una vacuna dirigida frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo B.
- Las perspectivas actuales para disponer a corto plazo de vacunas frente a un virus (inmunodeficiencia humana), a una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) y a un parásito (*Plasmodium falciparum*), que entre ellos matan a más de 5.000.000 de personas anualmente en el mundo, no son tan halagüeñas.
- Son múltiples los ensayos clínicos realizados, en animales o en humanos, de terapia génica frente al cáncer.
- Las enfermedades metabólicas y degenerativas también son objeto de atención, como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia.
- Es preciso profundizar en nuevas técnicas que aumenten la aceptabilidad de los programas de vacunación.
- Debido a la necesidad de inmunizar en edades tempranas de la vida frente a algunos patógenos, cobra un interés inusitado la vacunación de la gestante en el último trimestre del embarazo y la inmunización temprana del recién nacido.

Jefe del Servicio de Prevención y Promoción de Salud. Programa Regional de Vacunaciones. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia.

Correspondencia:
J.A. Navarro Alonso,
Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Consumo.
C/ Ronda de Levante, 11.
30008 Murcia.

Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

cado los resultados de un ensayo clínico en niños mayores de 2 años, con una efectividad clínica superior al 90%¹. Se acepta universalmente el papel de *Helicobacter pylori* en la génesis de la úlcera péptica, del linfoma de la mucosa gástrica asociado al tejido linfóide y del adenocarcinoma gástri-

co. El tratamiento convencional de la infección por *H. pylori* se acompaña de una baja aceptación por parte del paciente, y se está detectando la aparición de cepas resistentes a los antibióticos. Ya se han publicado ensayos clínicos en humanos, en pequeña escala, utilizando como vector atenuado *Salmonella typhi* o *Salmonella typhimurium* que expresan la ureasa de *Helicobacter*^{2,3}, por lo que es probable que, una vez resueltos aspectos de la inmunidad esterilizante, de los adyuvantes y de las gastritis postinmunización⁴, se pueda disponer de una vacuna para utilizar a gran escala.

Las estrategias de vacunación frente a los patógenos respiratorios infantiles más frecuentes, virus respiratorio sincitial y parainfluenza, tuvieron unos comienzos desastrosos cuando, hace más de 4 décadas, una vacuna inactivada con formalina, frente al primer virus comentado, originó una enfermedad respiratoria grave e incluso muertes en los receptores⁵. La ausencia de una inmunidad duradera tras la infección natural y la complejidad de la respuesta inmune son obstáculos importantes en el desarrollo de una inmunización efectiva. La estrategia más viable para el virus respiratorio sincitial pasa por la vacunación de individuos con mayor riesgo, más para prevenir la enfermedad grave que para la infección. Los preparados que se encuentran en fases iniciales de desarrollo son: una vacuna atenuada intranasal y otra de subunidades con antígenos proteicos de superficie F y FG vehiculizados por vectores recombinantes o plásmidos, que podría administrarse a embarazadas para proteger al recién nacido al aumentar los anticuerpos específicos humorales y de la leche materna. Frente al virus parainfluenza tipo 3, son esperanzadores los ensayos con una vacuna adaptada al frío⁶.

En los próximos años es más que probable que se disponga de una vacuna dirigida frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo B. Los ensayos actualmente en marcha incluyen un preparado hexavalente de proteínas externas de membrana, que consta de 6 porinas de clase 1 (serosubtipos) prevalentes en una comunidad, desarrollado por el National Institute of Public Health and Environment de Holanda (RIVM), que ha demostrado capacidad de provocar respuestas bactericidas séricas en lactantes⁷ y escolares⁸, con generación de memoria inmunológica⁹. La segunda estrategia se conoce con el nombre de «vacunología inversa» y se basa en la secuenciación del genoma de *Neisseria* para localizar genes cuya expresión proteica sea capaz de desencadenar una respuesta bactericida¹⁰.

Recientemente se han presentado los resultados preliminares de la fase III de ensayo clínico en humanos¹¹ de una vacuna conjugada frente a los polisacáridos 5 y 8 de *Staphylococcus aureus*¹². La reducción de las tasas de infecciones hospitalarias en población de alto riesgo, durante 10 meses de seguimiento, ha alcanzado un 57%.

Las perspectivas actuales para disponer a corto plazo de vacunas frente a un virus (inmunodeficiencia humana), a una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) y a un parásito (*Plasmodium falciparum*), los cuales provocan juntos la muerte de más de 5.000.000 de personas anualmente en el mundo¹³,

no son tan halagüeñas. Frente a la tuberculosis, las vacunas potenciales candidatas, ensayadas en animales, son las de subunidades que incluyen proteínas, lípidos e hidratos de carbono en cantidades variables, las de ADN que transportan genes que codifican antígenos protectores del tipo de 65 kd¹⁴, las que vehiculizan antígenos en vectores y las cepas genéticamente atenuadas de *M. tuberculosis*.

La dificultad para disponer de una vacuna frente a la malaria es aún mayor. *P. falciparum* dispone de 6.000 genes aproximadamente y expresa proteínas específicas distintas para cada una de las fases de su ciclo vital. Teóricamente se podría trabajar en dos tipos de vacuna, una para los viajeros susceptibles que previniera la infección de los hematíes, y una segunda, para los niños del África subsahariana, que limitaría la replicación en la fase eritrocítica sin prevenir la infección¹⁵.

Actualmente se trabaja para crear una vacuna antipalúdica multiantigénica y multifásica, de la que existen tres aproximaciones. Una de ellas incluye la proteína de superficie de los esporozoitos¹⁶, RTS,S, que se está ensayando en niños de Gambia. Otra utiliza una vacuna de ADN para producir una respuesta primaria y otra vacuna de proteínas o virus recombinantes para inducir una respuesta secundaria (*prime-boost*)¹⁷, y una tercera se basa en la secuenciación genómica de *P. falciparum*, que se completará para el año 2003¹⁸.

Desde 1987, cuando se inició la fase I de la primera vacuna candidata frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se han llevado a cabo más de 60 ensayos en fases I y II con 30 vacunas distintas¹⁹. Las estrategias más prometedoras se basan en la inserción de genes patógenos en vectores del tipo de adenovirus, de enterobacterias o del bacilo Calmette-Guérin, en la utilización de plásmidos de ADN que incluyen genes que codifican una proteína antigénica y en la técnica *prime-boost* mediante la que se consiguen, con dos vacunas distintas, respuestas de linfocitos T citotóxicos y de síntesis de anticuerpos¹⁸. En la actualidad solamente una vacuna preventiva, constituida por el antígeno de superficie gp120, ha entrado en la fase III de evaluación de la eficacia, estando previsto un análisis provisional de resultados para noviembre de este año, y el definitivo para un año más tarde. El precio estimado por dosis se situará alrededor de los 20-30 dólares estadounidenses. Para el año 2002, se iniciará la fase III de una vacuna, en sujetos tailandeses y americanos VIH negativos, que utilizará en primer lugar el canarypox recombinante (ALVAC-HIV) como vector de gp120, Gag y proteasa del VIH (*prime*), y posteriormente el gp120 (rGP120 B/E) como *booster*, de la que se esperan resultados para el año 2006²⁰. Debido a las dificultades encontradas hasta ahora en el desarrollo de una vacuna efectiva (replicación viral persistente a pesar de buenas respuestas humorales y celulares, mutaciones virales rápidas, escasa concentración de anticuerpos en mucosas, capacidad de inserción de los retrovirus en el ADN del huésped, entre otras)²¹, deberá tenerse en cuenta que es poco probable que se pueda disponer de una vacuna preventiva eficaz para los próximos años, y que a lo largo del camino será frecuente escuchar frases como la pronunciada por Ronald

TABLA 1
Nuevas vacunas frente a patógenos infecciosos

Agente infeccioso	Tipo de vacuna candidata
<i>Salmonella typhi</i>	Polisacárido capsular conjugado (Vi-rEPA)
<i>Helicobacter pylori</i>	Vectores atenuados que expresan ureasa
Virus respiratorio sincitial	Subunidades de antígeno de superficie en vectores
<i>Neisseria meningitidis</i> serogrupo B	Vacuna hexavalente de serosubtipos prevalentes
<i>Staphylococcus aureus</i>	Polisacáridos capsulares 5 y 8 conjugados
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Vacuna de ADN y de antígenos vehiculizados en vectores
<i>Plasmodium falciparum</i>	Proteína de superficie de esporozoitos
VIH	Antígeno de superficie gp120 Prime (antígenos vehiculizados en vectores) + koost (antígeno gp120)
<i>Streptococcus</i> grupo B	Polisacáridos capsulares conjugados

Kennedy: «Mi laboratorio ha cosechado grandes éxitos en identificar una vacuna que no funciona»²².

Las vacunas candidatas frente a patógenos infecciosos con mayores posibilidades de comercialización a corto-medio plazo se detallan en la tabla 1.

Vacunas preventivas y terapéuticas frente a enfermedades no infecciosas

Son múltiples los ensayos clínicos realizados, en animales o en humanos, de terapia génica frente al cáncer que utilizan plásmidos o vectores virales que incluyen genes junto a citocinas, que van dirigidos a moléculas angiogénicas o a antígenos tumorales específicos que desencadenan una amplia gama de respuestas inmunes intratumorales. Se encuentran en fase avanzada, entre otras, vacunas terapéuticas de vectores virales recombinantes frente al cáncer colorrectal y melanoma²³, vacunas de células autólogas de cáncer prostático o pancreático irradiadas y manipuladas genéticamente para segregar factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos^{24,25}, y vacunas frente al linfoma folicular que emplean inmunoglobulinas sintetizadas por células B clonales cancerosas y el adyuvante GM-CSF²⁶. Incluso frente a esta última patología, muy recientemente, se ha ensayado, por su poder citorreductor, la vacuna atenuada antisarampionosa inyectada intratumoralmente²⁷.

Una vacuna conjugada dirigida al tratamiento y prevención del tabaquismo, que utiliza nicotina unida a un transportador proteico para generar anticuerpos frente a las formas nativas de nicotina formando grandes complejos inmunes que impiden el paso de la nicotina a la barrera hematoencefálica, ya ha obtenido la patente en EE.UU; y se encuentran próximos los ensayos en humanos²⁸.

Las enfermedades metabólicas y degenerativas también son objeto de atención. Están en marcha ensayos frente a la diabetes tipo 2 utilizando técnicas que impidan la autoagregación del polipéptido de amiloide de los islotes (hIAPP) y,

por tanto, la formación de los depósitos en los islotes pancreáticos²⁹; frente a la enfermedad de Alzheimer, inmunizando con anticuerpos frente a los péptidos Aβ, con lo que se impide el depósito de amiloide en el sistema nervioso^{30,31}, y frente a la epilepsia mediante un adenovirus administrado oralmente que incluye ADN que codifica un gen que bloquea el receptor cerebral NMDA protegiendo las neuronas de estímulos convulsivos³². Por último, no tardará en poder controlarse la caries dental mediante una vacuna intranasal que induce formación de IgA salival y evita la colonización bucal por *Streptococcus mutans*³³.

Estrategias en vacunología para un futuro próximo

Al margen de todos los nuevos preparados ya comentados, que pueden ver la luz en un futuro más o menos próximo, es preciso profundizar en nuevas técnicas que aumenten la aceptabilidad de los programas de vacunación. Básicamente, esto se puede conseguir disminuyendo las visitas a los puntos de vacunación, bien porque dispongamos de vacunas combinadas, bien porque para conseguir una buena protección precisaríamos de menos inoculaciones.

Se están ensayando nuevas combinaciones vacunales para todas las edades de la vida y frente a patógenos respiratorios, sexuales, digestivos y meníngeos, vacunas más estables que no precisen «cadena del frío», nuevos adyuvantes que al aumentar la potencia de los inmunógenos van a ser útiles para los sujetos que no responden a vacunas convencionales y al mismo tiempo pueden reducir el número de inyecciones, y también se trabaja en encapsular antígenos en bioesferas biodegradables que permiten una liberación lenta del inmunógeno y, por tanto, brindan la posibilidad de administrar una dosis única^{34,35}.

Por último, debido a la necesidad de inmunizar en edades tempranas de la vida frente a algunos patógenos especialmente prevalentes y graves en la etapa neonatal (*Streptococcus* grupo B) y en los primeros meses de la vida (*Haemophilus influenzae* tipo b, *N. meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*), cobra un interés inusitado la vacunación de la gestante en el último trimestre del embarazo^{36,37} y la inmunización temprana del recién nacido^{38,39}.

Conclusiones

Por todo lo expuesto, no cabe la menor duda de que la vacunología es una de las ramas de la medicina con un futuro más prometedor, tanto por la prevención de enfermedades infecciosas de alta morbilidad como por la reducción de patologías degenerativas y metabólicas. No obstante, queda mucho camino por recorrer, fundamentalmente haciendo llegar vacunas «de primera generación» a aquellos países y zonas en los que enfermedades prácticamente olvidadas en nuestro medio siguen cobrándose muchas vidas humanas, y profundizando en temas derivados de la seguridad vacunal y de la comunicación de los riesgos con ella asociados, aspecto este que bien podría comprometer el esperanzador futuro de la vacunología del siglo XXI.

Bibliografía

- Lin F, Ho A, Khiem H, Trach D, Bay P, Thanh T, et al. The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001;344:1263-9.
- DiPetrillo M, Tibbets T, Kleanthous H, Killeen K, Hoffman E. Safety and immunogenicity of phoP/phoQ-deleted *Salmonella typhi* expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Vaccine* 1999;18:449-59.
- Angelakopoulos H, Hohmann E. Pilot study of phoP/phoQ-deleted *Salmonella enterica* serovar Typhimurium expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Infect Immun* 2000;68:2135-41.
- Sutton P. Progress in vaccination against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2001;19:2286-90.
- Kim H, Canchola J, Brandt C, Pyles G, Chanock R, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
- Breese Hall C. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
- Cartwright K, Morris R, Rümke H, Fox A, Borrow R, Begg N, et al. Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (Por A) outer membrane proteins. *Vaccine* 1999;17:2612-9.
- De Kleijn E, De Groot R, Labadie J, Lafeber A, Van den Dobbelaars G, Van Alphen L, et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane vesicle vaccine in children 2-3 and 7-8 years of age. *Vaccine* 2000;18:1456-66.
- De Kleijn E, De Groot R, Lafeber A, Labadie J, Van Limpert C, Visser J, et al. Prevention of meningococcal serogroup B infections in children: a protein-based vaccine induces immunologic memory. *J Infect Dis* 2001;184:98-102.
- Rappuoli R. Conjugates and reverse vaccinology to eliminate bacterial meningitis. *Vaccine* 2001;19:2319-22.
- Vastag B. New vaccine decrease rate of nosocomial infections. *J Am Med Assoc* 2001;285:1565-6.
- Fattom A, Sarwar J, Basham L, Ennifar S, Naso R. Antigenic determinants of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1998;66:4588-92.
- World Health Organization. The World Health Report 2000. Health Systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000.
- los E, et al. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999;400:269-71.
- Letvin N, Bloom B, Hoffman S. Prospects for vaccines to protect against AIDS, tuberculosis, and malaria. *J Am Med Assoc* 2001;285:606-11.
- Stoute J, Kester K, Krzych U, Welde B, Hall T, White K, et al. Long-term efficacy and immune responses following immunization with the RTS,S malaria vaccine. *J Infect Dis* 1998;178:1139-44.
- Sedegah M, Weiss W, Sacchi J, Charoenvit Y, Hedstrom R, Gowda K, et al. Improving protective immunity induced by DNA-based immunization: priming with antigen and GM-CSF-encoding plasmid DNA and boosting with antigen-expressing recombinant poxvirus. *J Immunol* 2000;164:5905-12.
- Bowman S, Lawson D, Basham D, Beown D, Chillingworth T, Churcher C, et al. The complete nucleotide sequence of chromosome 3 of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1999;400:532-8.
- Esparza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet* 2000;355:2061-6.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Future access to HIV vaccines: report from a WHO-UNAIDS consultation: Geneva, 2-3 October 2000. *AIDS* 2001;15:W27-W44.
- Burton D, Moore J. Why do we not have an HIV vaccine and how can we make one? *Nat Med* 1998;4:495-8.
- Kane B. HIV vaccines: inch by inch. *Ann Intern Med* 2000;133:489-90.
- Tartaglia J, Bonnet M, Berinstein N, Barber B, Klein M, Moin-geon PH. Therapeutic vaccines against melanoma and colorectal cancer. *Vaccine* 2001;19:2571-5.
- Simons J, Mikhak B, Chang J, DeMarzo A, Carducci M, Lim M, et al. Induction of immunity to prostate cancer antigens: results of a clinical trial of vaccination with irradiated autologous prostate tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using ex vivo gene transfer. *Cancer Res* 1999;59:5160-8.
- Jaffee E, Hruban R, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter P, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Hematol* 2001;19:145-56.
- Bendandi M, Gocke C, Kobrin C, Benko F, Sternas L, Pennington R, et al. Molecular complete remissions induced by patient-specific vaccination plus GM-CSF against lymphoma. *Nat Med* 1999;5:1171-7.
- Grote D, Russell S, Cornu T, Cattaneo R, Vile R, Poland G, et al. Live attenuated measles virus induces regression of human lymphoma xenografts in immunodeficient mice. *Blood* 2001;97:3746-54.
- Jespersgaard C, Hajishengallis G, Huang Y, Russell M, Smith D, Michalek S. Protective immunity against *Streptococcus mutans* infection in mice after intranasal immunization with the glucan-binding region of S mutans glucosyltransferase. *Infect Immun* 1999;67:6543-9.
- Höppener J, Ahrén B, Lips C. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:411-9.
- Janus Ch, Pearson J, McLaurin J, Mathews P, Jiang Y, Schmidt S, et al. Aβ peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408:979-82.
- Morgan D, Diamond D, Gottschall P, Ugen K, Dickey C, Hardy J, et al. Aβ peptide vaccination prevents memory loss in a animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408:982-5.
- During M, Symes C, Lawlor P, Lin J, Dunning J, Fitzsimons H, et al. An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy. *Science* 2000;287:1379-81.
- Pentel P, Malin D, Ennifar S, Hieda Y, Keyler D, Lake J, et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:191-8.
- Johanssen P, Estévez F, Zurbriggen R, Merkle H, Gluck R, Corradin G, et al. Towards clinical testing of a single-administration tetanus vaccine based on PLA/PLGA microspheres. *Vaccine* 2000;19:1047-54.
- Diwan M, Khar R, Talwar G. Tetanus toxoid loaded «preformed microspheres» of cross-linked dextran. *Vaccine* 2001;19:3853-9.
- Baker C, Paoletti L, Rench M, Guttormsen H, Carey V, Hickman M, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J Infect Dis* 2000;182:1129-38.
- Glezen P, Alpers M. Maternal immunization. *J Infect Dis* 1999;178:219-24.
- Siegrist C. Vaccination in the neonatal period and early infancy. *Int Rev Immunol* 2000;19:195-219.
- Siegrist C. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001;19:3331-46.