

Un nuevo concepto: inmunizaciones terapéuticas

A. Gil de Miguel y P. Carrasco Garrido

Introducción

La inmunización frente a enfermedades como tos ferina, difteria, polio, sarampión, parotiditis, rubéola y tétanos aparece asociada a la reducción del problema sanitario originado por estas infecciones. Los resultados más importantes se han conseguido en los países desarrollados, alcanzándose grandes niveles de cobertura vacunal, aunque de forma general se ha producido un importante avance en todo el mundo en la lucha contra las enfermedades transmisibles.

En los últimos tiempos, y debido a los avances tecnológicos y científicos, las expectativas frente al desarrollo de nuevas vacunas han ido tomando cuerpo, fijándose como objetivo enfermedades como el sida, la malaria o la tuberculosis¹. Esta situación ha permitido no sólo el desarrollo de nuevas vacunas potencialmente más eficaces y seguras², sino también que su coste de producción sea el menor posible^{3,4}.

El diseño de vacunas frente a infecciones agudas tiene como objetivo conferir inmunidad antes de la replicación del agente infeccioso; son las denominadas vacunas preventivas. Pero aun cuando la infección se hace crónica o latente se puede recurrir a la vacunación para desarrollar una respuesta inmunitaria. Esta circunstancia se da cuando el huésped no ha podido superar la infección debido a la inhibición de las respuestas o a la mala presentación del antígeno. Estaríamos ante las llamadas vacunas terapéuticas⁵. Por otro lado, las enfermedades crónicas no han quedado al margen del contexto de desarrollo de nuevas vacunas introduciéndose la diferenciación entre los dos tipos de vacunas anteriormente mencionadas: profilácticas (de carác-

ter preventivo) y terapéuticas (destinadas a frenar el desarrollo de la enfermedad)⁶. En la actualidad los ensayos clínicos se orientan hacia el desarrollo de vacunas para procesos crónicos como el cáncer, la diabetes mellitus o la demencia tipo Alzheimer⁵.

En este marco nos planteamos describir la situación de tres de las vacunas que se encuentran actualmente en fase de experimentación, como son la *vacuna frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*, la *vacuna contra la malaria* y las *vacunas antitumorales*.

Vacunas frente al VIH

Dos décadas después de la primera evidencia clínica del sida, la pandemia provocada por el VIH continúa en aumento y ha provocado que más de 60 millones de personas en el mundo hayan sido infectadas por el virus. Se estimó que a finales del año 2001 habría 40 millones de personas en el planeta viviendo con el virus⁷.

Parece lógico pensar que el desarrollo de una vacuna eficaz y segura contra el VIH sería la única forma de frenar una epidemia para la que no existe una terapia curativa. En la XIII Conferencia Internacional sobre el Sida, celebrada en Durban (Sudáfrica), el desafío para conseguir una vacuna frente al sida se convirtió en uno de los temas de mayor relevancia de los que se abordaron en dicha reunión.

Pero el desarrollo de la vacuna se enfrenta a una serie de dificultades derivadas tanto de las características del propio virus (variabilidad genética), como de la patogenia de la enfermedad (persistencia, latencia intracelular); además requieren de un componente de inmunidad humoral (existencia de anticuerpos neutralizantes) y otro de inmunidad celular (respuesta citotóxica o CTL)⁸. También debemos tener en cuenta que la experimentación con modelos animales está limitada al no disponer un modelo animal ideal⁹. El objetivo de una vacuna frente al VIH sería generar una respuesta inmune capaz de controlar la replicación del virus, evitando así la destrucción del sistema inmunitario. Habría que atenuar la infección para que las personas infectadas fuesen capaces de convivir con el virus a largo plazo.

En el momento actual, las estrategias de investigación para el desarrollo de la vacuna van desde la utilización de proteínas de la estructura del VIH como inmunógenos

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

Correspondencia:
Ángel Gil de Miguel.
Unidad de Docencia e Investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.
Avda. de Atenas, s/n.
28922 Alcorcón (Madrid). España.

Correo electrónico:
a.gildemiguel@cs.urjc.es

**TABLA
1**

Fecha de inicio	Vacuna utilizada	País	Voluntarios incluidos
En fases I/II			
1993	Péptidos sintéticos de MN-V3	China	23
1994	Péptidos sintéticos de MN-V3	Tailandia	24
	Péptidos sintéticos de MN-V3	Brasil	30
1995	Envuelta gp 120	Tailandia	30
	Envuelta gp 120	Tailandia	52
1996	Proteína V3 recombinante	Cuba	30
1997	Envuelta gp 120	Tailandia	380
1998	Envuelta gp 120 bivalente	Tailandia	90
1999	Vector poxvirus del canario	Uganda	40
2000	Inmunización inicial con poxvirus del canario + gp 160 o gp 120	Tailandia	130
	Inmunización inicial con poxvirus del canario + gp 120	Tailandia	125
En fase II			
1998	Envuelta gp 120, dos variantes	Estados Unidos	5.400
1999	Envuelta gp 120 bivalente	Tailandia	2.500

Tomada de Medrano L, et al. Vacunas frente al sida. En: Soriano V, González-Lahoz J. Manual del sida. 4.ª ed. Barcelona: Permanyer, 2001.

(gag, pol, enf), nuevos vectores vivos (poxvirus), virus vivos atenuados, hasta vacunas de ADN en combinación con otros sistemas de expresión¹⁰.

Desde el año 1987, cuando se llevó a cabo el primer ensayo clínico en fase I en Estados Unidos, hasta la actualidad, diferentes ensayos clínicos tanto en fase I como en fase II se han realizado en voluntarios sanos y enfermos de cara a evaluar la inmunogenicidad y seguridad de diferentes preparados vacunales (tabla 1). De los resultados de estos ensayos se desprende que todas las vacunas inducen respuestas específicas de linfocitos T, pero solamente en una se ha observado significativa actividad CTL CD8+ con distinta duración e intensidad en algunos individuos vacunados con vectores vivos. Algo semejante está ocurriendo con las vacunas basadas en ADN desnudo, que han demostrado ser buenos inductores de CTL CD8+ y anticuerpos neutralizantes, aunque utilizando modelos animales¹¹.

Sin embargo, no podemos abstraernos del debate sobre los aspectos éticos de este tipo de intervención. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado una serie de recomendaciones para la realización de estos ensayos clínicos que podríamos resumir en tres aspectos fundamentales:

- La puesta en marcha de ensayos en fases I y II comenzará en países desarrollados que garanticen la seguridad de la vacuna y la respuesta inmune.
- Posteriormente se repetirán algunos de estos ensayos en países en vías de desarrollo con características sociosanitarias que podrían afectar a la seguridad y a la respuesta inmune.

- Se recomienda realizar ensayos en fase III simultáneamente en países industrializados y en desarrollo, en cohortes con altas incidencia de infección por el VIH.

El desarrollo de una vacuna contra el sida es un proceso complejo que requiere un seguimiento muy concreto para conseguir preparados vacunales seguros y eficaces. Algunos autores hablan de un plazo de 7-10 años para disponer de la vacuna frente al VIH⁹.

La realización de nuevos ensayos clínicos con los candidatos vacunales de los que se dispone en la actualidad debe seguir su curso para poder certificar su poder inmunógeno y su capacidad protectora.

Vacunas frente al cáncer

La idea de controlar el cáncer mediante la estimulación del sistema inmunológico no es nueva; hace más de un siglo ya se utilizaron extractos bacterianos para estimular la respuesta inmune en tumores específicos. La facilidad del sistema inmune para reconocer las células malignas ha abierto la puerta al desarrollo de vacunas antitumorales con el fin de tratar o prevenir varios tipos de cáncer¹². De hecho, el principio fundamental en el que se basa el desarrollo de estas vacunas es la presentación al sistema inmunitario de una serie de antígenos tumorales que éste reconozca como una señal de alerta¹³.

Las vacunas contra el cáncer se han probado tanto en modelos animales como humanos. En la actualidad se están desarrollando diferentes estudios clínicos con vacunas candidatas para establecer la viabilidad de inmunizar a pacientes con cáncer contra sus propios tumores^{14,15}.

TABLA
2

Modalidad	Situación actual
Vacunas (profilácticas o terapéuticas) contra patógenos de cánceres específicos	Estudios clínicos. Vacuna HB. Comercializada
Terapéuticas (sobre adyuvantes)	Estudios clínicos (fase I/fase II)
Terapéuticas (enfermedad metastásica)	Estudios clínicos (fase III)
¿Profiláctica?	Planteamientos teóricos

Tomada de Moingeon P. Cancer vaccines. Vaccine 2001;74:1-3.

TABLA
3Vacunas de antígenos
candidatos

Fase y proceso	Antígenos	Mecanismo primario
Esporozoito (invasión del hepatocito)	CSP, TRAP/SSP2	Ac unidos a Ag expresados en la superficie del esporozoito
Hepática (crecimiento esquizogonia)	CSP, TRAP/SSP2, LSA1, EXP1	Células T reconocen los Ag expresados en la superficie del hepatocito infectado
Merozoito (invasión del hematíe)	MSP1, MSP2, MSP3, AMA1, SERA, GLURP, PF155/RESA	Ac unidos a Ag del parásito
Hematíe (asexual) (crecimiento)	PfMP1, Pf332	Ac unidos a Ag expresados en la superficie infectada del hematíe
Rotura del hematíe	GPI (glicosilfosfatidilinositol)	Ac unidos a GPI en prevención de efectos tóxicos
Mosquito (fertilización, oogénesis)	Pfs25, Pfs28	Ac unidos a Ag del parásito

Tomada de Richie TL, Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines. Nature 2002;415:694-701.

Existen dos tipos de cánceres para los que comienzan a desarrollarse vacunas. En el primero de ellos la aparición del tumor se asocia con la infección viral, como sería el caso del carcinoma hepatocelular primario y la infección por el virus de la hepatitis B, la asociación del sarcoma de Kaposi con la infección por herpesvirus, así como el carcinoma genital y de células escamosas que aparece asociado con la presencia del virus del papiloma humano (VPH). En este caso, nuestro desconocimiento del VPH y del cáncer cervical ha disminuido sensiblemente la posibilidad real de conseguir en un futuro cercano una vacuna frente a la infección viral, que disminuiría la prevalencia de la infección. Actualmente se encuentra en fase de desarrollo clínico un preparado vacunal (Oncocine HspE7), que tiene como objetivo los cánceres originados por el VPH. Su mecanismo de acción está basado en las llamadas *proteínas de choque térmico* presentadoras de antígenos del virus. Sin embargo, su utilidad clínica es muy restringida¹³.

En todos los ejemplos anteriores, la vacunación contra los virus más relevantes deberá prevenir la tumorigénesis, tal y como se ha manifestado en diversos ensayos clínicos realizados².

Hay un segundo tipo de cánceres sensibles a las vacunas, incluidos tumores espontáneos como el melanoma, que expresan antígenos tumorales endógenos. Pero la inmunoterapia dirigida contra el tumor puede presentar problemas aunque los últimos avances permiten un cierto optimismo. Muchos antígenos tumorales han sido identificados en melanomas. En varios ensayos clínicos donde los antígenos tumorales específicos de células T citotóxicas eran ge-

nerados por diferentes protocolos de vacunación, se consiguió la completa o parcial remisión de los tumores en alrededor de un 30% de los pacientes².

Las posibles modalidades de aplicación de las vacunas contra el cáncer, así como su situación actual, se reflejan en la tabla 2.

Vacuna contra la malaria

El paludismo o malaria es una enfermedad parasitaria que afecta de forma endémica a muchos países del mundo e infecta a 300-500 millones de personas al año según la OMS. Los casos de malaria siguen incrementándose, especialmente en los países del África Subsahariana, debido a la aparición de resistencias tanto a los fármacos utilizados para combatir la enfermedad como a los insecticidas utilizados para combatir al mosquito transmisor de la enfermedad, así como a una serie de cambios de tipo socio-sanitario y económico¹⁶.

En este contexto, el desarrollo de una vacuna frente a la malaria se ha convertido en una de las prioridades de la comunidad científica.

El abordaje de las estrategias de diseño de vacunas contra la malaria tiene como primera referencia a la vacuna sintética SPf66, compuesta por 45 aminoácidos derivados de proteínas de *Plasmodium falciparum* en fase asexual eritrocítica. Señalamos que la eficacia de esta vacuna varía según los diferentes ensayos clínicos realizados con ella; destacan valores del 31% en el estudio realizado en Tanzania¹⁷, mientras que en el ensayo clínico llevado a cabo en Gambia solamente se alcanzaron valores de eficacia del 3%¹⁸.

Puntos clave

- En el contexto del desarrollo de nuevas vacunas surge la diferenciación entre vacunas profilácticas (de carácter preventivo) y terapéuticas (destinadas a frenar el desarrollo de la enfermedad).
- Actualmente los ensayos clínicos están orientados hacia el desarrollo de vacunas para procesos crónicos como el cáncer, la diabetes mellitus o la demencia tipo Alzheimer⁵.
- El objetivo de una vacuna frente al VIH sería controlar la replicación del virus, así como atenuar la infección para que las personas afectadas fuesen capaces de convivir con el virus a largo plazo.
- El diseño de vacunas contra el cáncer se basa en la presentación al sistema inmunitario de una serie de antígenos tumorales que éste reconozca como una señal de alerta. Actualmente se está analizando la viabilidad de inmunizar a pacientes de cáncer contra sus propios tumores.
- La RTS,S/AS02, en fase de investigación, es la primera vacuna preeritrocítica, inmunógena, segura y bien tolerada frente a la infección natural por *P. falciparum*.

Desde entonces continúa la investigación de diversas vacunas de antígenos candidatas, siguiendo diversas estrategias, intentando averiguar cuál de ellas es capaz de producir la respuesta inmune adecuada. La búsqueda de antígeno debe reunir unos criterios específicos, tales como accesibilidad al sistema inmunológico, capacidad de inducir una respuesta inmunológica protectora en modelos animales, así como mecanismo primario de acción dependiendo de las fases de parásito (tabla 3). Otras líneas de trabajo se basan en la combinación de antígenos de diferentes estados del parásito, o en la combinación de varios antígenos de una misma fase de *Plasmodium*¹⁹.

Recientemente se ha dado a conocer el desarrollo de una nueva vacuna contra la malaria. La RTS,S/AS02 es una vacuna preeritrocítica basada en la proteína de superficie del esporozoito de *P. falciparum* combinado al HBsAg y con la incorporación de un adyuvante (AS02)²⁰. Según los resultados obtenidos, induce una fuerte respuesta de anticuerpos frente a la proteína del circumsporocito, así como una importante respuesta de las células T. Se observó que el tiempo de aparición de la primera infección por *P. falciparum* era inferior en el grupo control que en el grupo de estudio. Los autores destacan que es una vacuna segura y bien tolerada e inmunógena, convirtiéndose en la primera vacuna preeritrocítica que infiere un

efecto protector frente a la infección natural provocada por el parásito.

Para finalizar, no debemos olvidar que dentro de los grandes retos de la vacunología en los próximos años, y sin pasar por alto las prioridades en el desarrollo de vacunas, tenemos que destacar las necesidades y disponibilidad de éstas tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, y en estos últimos es prioritario un muy bajo coste del preparado vacunal, facilitar el acceso a la vacunación y favorecer la labor de educación para la salud en la población²¹.

Bibliografía

1. Plotkin SA. Vaccination against the major infectious diseases. CR Acad Sci III 1999;399:943-51.
2. Ada G. Vaccines and vaccination. N Engl Med 2001;345:1042-53.
3. Navarro Alonso JA. Nuevas vacunas en medicina: perspectivas. Aten Primaria 1997;19:431-40.
4. André FE. The future of vaccine, immunisation concepts and practice. Vaccine 2001;19:2206-9.
5. Plotkin SA. Vacunas en el siglo veintiuno. Vacunas 2002;3:18-28.
6. Vaqué J. Vacunas para el siglo XXI. Perspectivas y prioridades. En: Campins M, Moraga FA, editores. Vacunas 2001. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 271-83.
7. ONUSIDA/OMS-2000. Resumen mundial de la epidemia de VIH/Sida, diciembre 2001. Ginebra: ONUSIDA/OMS, 2001; p. 1-36.
8. Beneit S, Bastero R, Castilla J, Gallego R, Gómez-Castaño J. Buscando soluciones: la vacuna VIH. Pediatría 1998;18:412-8.
9. Makgoba MW, Solomon N, Tucker TJ. The search for an HIV vaccine. BMJ 2002;324:211-3.
10. Medrano L, Pérez L, Thomson M, Nájera R. Vacunas frente al sida. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. Manual del sida. Barcelona: Permanyer 2001; p. 495-512.
11. Robinson HL. New hope for an AIDS vaccine. Nature Reviews Immunology 2002;2:239-50.
12. Buteau C, Markovic SN, Celis E. Challengers in the development of effective peptide vaccines for cancer. Mayo Clin Proc 2002;77:339-49.
13. Ribas A, Ribas-Mundo M. Vacunaciones antitumorales. Med Clin (Barc) 2002;118:472-6.
14. Moingeon P. Cancer vaccines. Vaccine 2001;19:1305-26.
15. Alving CR. Design and selection of vaccine adjuvant: animal model and human trials. Vaccine 2002;20:56-64.
16. Greenwood B, Mutabinga T. Malaria in 2002. Nature 2002;415:670-2.
17. Alonso PL, Smith T, Schellenberg JR, Masanja H, Mwakusye S, Urassa H, et al. Randomised trial of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. Lancet 1994;344:1175-81.
18. D'Alessandro U, Leach A, Drakeley CJ, Bennett S, Olaleye BO, Fegan GW, et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. Lancet 1995;346:462-7.
19. Richie TL, Salu A. Progress and challenges for malaria vaccines. Nature 2002;415:694-701.
20. Bojang K, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE, et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. Lancet 2001;358:1927-34.
21. Navarro Alonso JA. La vacunología en los albores del siglo XXI (I). Aten Primaria 2002;29:569-74.