UNA BREVE HISTORIA SOBRE EL ORIGEN Y USO DE LAS VACUNAS. PARTE 1

Posted on 13 enero, 2016 by Elizabeth Reynaga Hernández y Jaime Ruiz García



Los agentes infecciosos han sido reconocidos desde hace más de 3 mil años. Este concepto fue introducido en la China ancestral, donde ya se practicaba la generación de reacciones inmunes contra estos agentes mediante la exposición más o menos controlada a personas con costras de viruela.

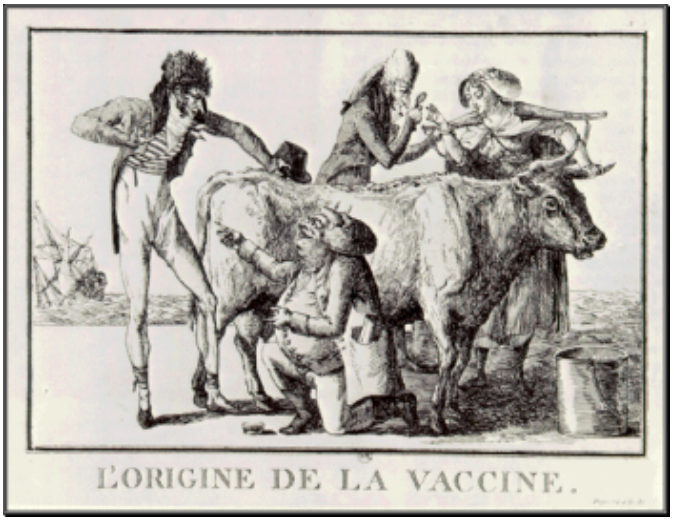
Category: Ciencia

Tag: Ciencias Naturales

Los agentes infecciosos han sido reconocidos desde hace más de 3 mil años. Este concepto fue introducido en la China ancestral, donde ya se practicaba la

generación de reacciones inmunes contra estos agentes mediante la exposición más o menos controlada a personas con costras de viruela.

Éstas adquirían protección hacia nuevos brotes de dicha infección viral. En aquellas épocas, los niños eran expuestos intencionalmente a formas virulentas de la infección para prevenir infecciones subsecuentes.



Entre los años 1300 y 1700, se estima que en Europa había muerto casi el 50% de la población por agentes virales de sarampión, fiebre amarilla y viruela. Hacia el siglo XVIII, Edward Jenner, médico y científico británico, introdujo el concepto de vacunación. Jenner notó que los ordeñadores de vacas a menudo desarrollaban pústulas similares a las que producía el virus de la viruela y que las contraían mediante la exposición continua a las ubres de la vaca, pues estas pústulas se presentaban también con frecuencia en ellas. Él notó que los ordeñadores no se enfermaban con el virus de la viruela durante los grandes brotes de la enfermedad, por lo que dedujo que, a través de las pústulas, desarrollaban cierta protección. Jenner extrajo material de las pústulas de la vaca para después inyectarlo en el brazo de un niño de 8 años. Poco después, durante un brote infeccioso de viruela, expuso intencionalmente a este niño con el material obtenido y encontró que la enfermedad no se había desarrollado. Aún cuando ya había reportes en Europa de la protección a través de la "viruela de la vaca", no fue sino hasta el trabajo publicado por Jenner que se demostró su eficiencia contra la viruela humana. Hoy en día se sabe que las pústulas de la vaca son producidas por un virus casi idéntico al virus de la viruela, sin embargo, en el humano este virus sólo genera un malestar menor y produce una respuesta inmune o de protección contra la viruela. El virus se conoce como Vaccinia, el cual ha derivado en el nombre de vacuna (Abbas AK, 2010). Éste es quizá el ejemplo más exitoso del uso de vacunas en la historia de la humanidad y el comienzo de nuevos desarrollos científicos basados en tal estrategia.

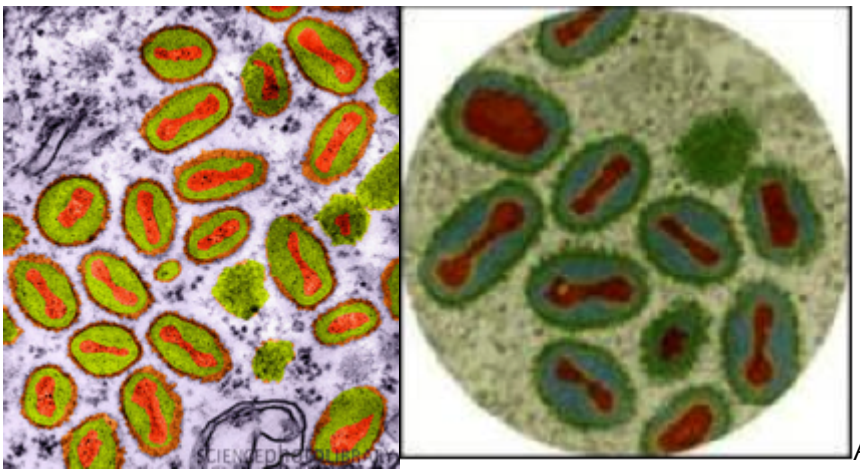


Figura 1. El Virus Vaccinia (izq) usado para la vacunación contra el virus de la Viruela (der).

Ambos virus pertenecen a la misma familia, la de los poxvirus. El virus Vaccinia tiene como hospedero a las vacas, pero su superficie externa es prácticamente igual al virus de la Viruela. Esta similitud le permite actuar, como vacuna, contra un virus que ha sido uno de los agentes patógenos más mortíferos en la historia de la humanidad.

Uno de los avances de mayor impacto en el siglo veinte, en el área inmunológica, tuvo que ver con la implementación de vacunas usando cultivos celulares, como por ejemplo en huevos embrionarios de pollo. Así se desarrolló una vacuna contra el virus de la influenza. En la tabla 1, se encuentran algunos desarrollos sobresalientes en la obtención de las vacunas (Acheson N, 2009 y Vaccine Technology V, 2014).

Tabla 1. Desarrollo de vacunas virales.

Pre-1700	Curanderos chinos utilizan las costras de viruela para inmunizar intranasalmente o en contacto con la piel. En el mediterráneo usan directamente las mordeduras de mosca de arena infectadas con lehismania, para inducir protección a largo plazo.
1721	Lady Montagu lleva el concepto de variolación de Turquía a Inglaterra, que consiste en la inoculación con pus de una víctima infectada con viruela de la vaca.
1798	Edward Jenner publica su libro Variolae Vaccinae, donde describe sus descubrimientos para proteger a las personas contra infecciones de la viruela.

1885	Louis Pasteur y colaboradores introducen la vacuna contra la rabia.
1900	Walter Reed demuestra que la fiebre amarilla es causada por un virus filtrable.
1930-45	Introducción de vacunas para la encefalitis Japonesa B (1930), fiebre amarilla (1935) e influenza (1936).
1946-75	Introducción de vacunas para el virus de la poliomielitis tipos 1-3 (cepa de Sabin atenuada y virus inactivado Salk); virus de sarampión, paperas, y rubeola, virus de la encefalitis transmitido por garrapatas; cultivos de tejidos de cerebros de ratón, embriones de pato para vacunas del virus de la Rabia; virus Influenza A y B inactivada; Adenovirus.
1975	Introducción de vacunas en contra del virus de la Hepatitis B, Hepatitis A, virus de la Varicela zoster, Varicela.
2006	Sale al mercado la primera vacuna profiláctica contra el virus del Papiloma Humano (VPH) 16 y 18.
2013	Flublok® es la primer vacuna recombinante autorizada por la FDA contra la influenza, basada en el uso de cultivo de células infectadas con baculovirus, el cual es un sistema en el que se desarrollan gran cantidad de proteínas.

En el área inmunológica existen dos términos comúnmente usados: antígeno y anticuerpo. Se denominan antígenos a partículas extrañas al organismo que pueden tener naturaleza viral, bacteriana o de otro origen que desencadenan una respuesta inmune; y anticuerpo, a las moléculas del sistema inmune que serán capaces de eliminar los antígenos.

Louis Pasteur, químico y biólogo francés, creador de la vacuna antirrábica



Edward Jenner, pionero en el desarrollo de la vacuna contra la viruela.

Dentro de las vacunas se pueden encontrar dos tipos: las *profilácticas y las terapéuticas*. En el caso de los virus, las vacunas *profilácticas* ayudan a preve

nir la presentación de la infección mediante la producción de moléculas neutralizantes llamadas anticuerpos, que son dirigidas contra las partes externas más expuestas del virus, como son

las proteínas de su superficie. Cuando existe contacto con el virus, las proteínas externas de éste son reconocidas por los anticuerpos y eliminadas. Las vacunas *terapéuticas* tratan de elimin

ar las lesiones o la infección ya existente. En casos como el virus del Papiloma Humano, (VPH), el desarrollo de vacunas terapéuticas se enfoca en erradicar o reducir las células ya infectadas y en

la prevención de la progresión de las lesiones de bajo a alto riesgo para evitar carcinogénesis. Esto se intenta lograr con el uso de proteínas del virus y/o proteínas del huésped presentes en la célula

infectada que se sobreproducen tardíamente en la enfermedad. El uso de estas proteínas, usadas como antígenos, estimula la población de células inmunes llamadas células citotóxicas

y asesinas, que reconocen a las células infectadas y se encargan de atacarlas y eliminarlas.

Las vacunas son efectivas contra los agentes infecciosos si no sufren mucha variación antigénica, no interfieren con la respuesta inmune del huésped y no desarrollan latencia. Es decir, no se integran a los genes del huésped. Son más eficaces contra las infecciones en las que el humano es el huésped y no tienen un animal reservorio, es decir, un animal donde hospedarse.

> *Las vacunas virales pueden agruparse en varias categorías...*

Las vacunas virales pueden agruparse en varias categorías: ***Virus vivos tipo silvestre****;* son las vacunas más simples y se encuentran entre las más efectivas. En este caso un virus que infecta a una especie animal, su huésped animal, puede ser usado en otra especie donde se replica pobremente sin efectos patógenos, resultando en una efectiva respuesta inmune. Como se mencionó arriba, desde hace medio siglo una de las estrategias de terapia viral consiste en el uso de los propios virus como vacunas antivirales. El virus puede ser utilizado en su forma *inactiva o atenuada,* cuya introducción ha ayudado a la reducción y control de enfermedades infecciosas humanas. Por ejemplo, el uso de virus inactivos contra la rabia y atenuados contra la polio, sarampión y fiebre amarilla. El inconveniente en el uso de virus atenuados es que pueden causar la enfermedad en sujetos inmunodeprimidos, es decir, bajos en defensas, por ejemplo una persona que tenga cáncer o el virus VIH. También se han utilizado cepas de *virus no patógenos estrechamente relacionadas*, con el fin de inducir una respuesta inmune protectora contra las

infecciones virales, como en el caso del virus Vaccinia, el cual se ha usado para combatir el virus de la Viruela. ***Componentes o subunidades de vacunas***; consisten en proteínas virales purificadas o toxinas inactivadas provenientes de bacterias que generan una respuesta inmunológica y carecen del ácido nucleico del virus. Tienen la ventaja de no presentar peligro de infección, como puede suceder con cepas virulentas activas, como el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B. A finales de los años 70 y principios de los 80, se descubrió que en la sangre de pacientes infectados con este virus, se encontraban grandes cantidades de partículas compuestas por la proteína S de la superficie del virus de la Hepatitis B. Estas partículas eran capaces de producir una respuesta inmune y tenían la característica de no ser infecciosas debido a que carecían del ácido nucleico del virus. Estas proteínas de la superficie del virus de Hepatitis B han sido empleadas como vacunas en forma efectiva para combatir la enfermedad.

Existen varias estrategias actuales para el desarrollo de las vacunas:

- Vacunas desarrolladas con *vectores in vivo*. Incluyen el uso de recombinantes virales y bacterianos y generan una potente respuesta inmune. Se refiere al uso de la secuencia de genes que produce un virus o bacteria, con diferentes segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) que son capaces de regular su producción. Estos recombinantes contienen, además, una secuencia de un gen de particular interés, con modificaciones o falta de algunos genes relacionados con una fuerte infección, especialmente aquellos que son capaces de reproducirse en los humanos u otro ser vivo. Se han usado para liberar antígenos y estimular una respuesta inmune contra bacterias como, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Bacillus* Calmette-Guérin (BCG) y *Lactococcus lactis*, entre otros. Vectores virales como el virus Vaccinia, Adenovirus, virus Adeno-asociados, etc.
- Vacunas basadas en *péptidos*. Se basan en el empleo de pequeñas secuencias de aminoácidos provenientes de antígenos derivados de las proteínas de la bacteria o de un virus a combatir. Se unen a moléculas específicas en el organismo, generando una respuesta de las principales líneas de defensa del sistema inmune, conocidos como linfocitos T $CD4^+$ o T $CD8^+$.
- Vacunas basadas en *proteínas*. Tienen la ventaja, sobre aquellas basadas en péptidos, en que pueden incluir todos los posibles antígenos y son procesados por las células del propio paciente. Su respuesta se puede incrementar también con el uso de adyuvantes, los cuales son substancias que ayudan a la formación de anticuerpos.
- Vacunas basadas en *quimeras*. Utilizan antígenos de interés fusionados a genes que codifican para proteínas (la quimera es el resultado de esta fusión) que se sabe tienen alta respuesta inmunológica, como las proteínas de choque térmico (Hsp), el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg), etc. Estas quimeras facilitan la presentación del antígeno a los linfocitos T para generar la respuesta inmune.

- Vacunas basadas en ácido desoxirribonucleico (*ADN)*. El ADN que codifica secuencias no infecciosas del antígeno de interés -bacteriano o viral- es introducido a las células, lo cual induce la síntesis de péptidos endógenos que al salir de las células producen anticuerpos a través de los linfocitos T. Son fáciles de producir a gran escala y los productos son de una alta pureza y estabilidad en comparación con preparaciones de proteínas y vectores *in vivo*.
- Vacunas basadas en replicones de á*cido ribonucleico* (ARN). Son moléculas de ARN que se reproducen en las células en las que han sido introducidos, producen altos niveles de antígenos de interés por un extenso período de tiempo. El ARN es menos estable que el ADN, pero los replicones de ARN pueden mejorar la respuesta inmune del organismo debido a sus altos niveles de reproducción.
- Vacunas basadas en *células dendríticas*. Son las células con una forma ramificada similar a las neuronas, que son por excelencia potentes captadoras de antígenos y son estimuladas con péptidos sintéticos, fragmentos de células tumorales o ácidos nucleicos que producen antígenos tumorales y que se introducen directamente en células dendríticas (Tomson T, 2004).
- Vacunas basadas en *plantas*. Se ha tratado de generar y adquirir inmunidad a través de las vacunas comestibles, usando alimentos consumidos por el humano; por ejemplo, la expresión de partículas conteniendo secuencias de proteínas del VPH en plantas de jitomate capaces de producir una significante respuesta a anticuerpos y a linfocitos T citotóxicos, con la idea de producir una vacuna profiláctica/terapéutica en contra de este agente viral (Paz de la Rosa G, 2009). En el mismo campo, usando toxinas del cólera o epítopes de la Influenza en proteínas de fusión, usados como antígenos unidos a proteínas de la superficie del virus del mosaico de tabaco para generar partículas recombinantes (Rosales-Mendoza 2009, Petukhova, 2014). A las plantas se les ha dado una importancia relevante como objeto de estudio para el empleo de vacunas o, en algunos casos, el uso de las proteínas de virus de plantas como contenedores de fármacos o moléculas de ADN. Se ha demostrado su biocompatibilidad *in vivo*, debido a que carecen de mecanismos de entrada para infectar a las células de mamíferos. C²

Parte 2...