

En memoria del profesor Harald zur Hausen. La vacunología le estará eternamente agradecida

19/06/2023

Fernando Moraga-Llop

Vocal sénior y portavoz de la Asociación Española de Vacunología, Barcelona

El pasado 28 de mayo falleció en Heidelberg (Alemania), a los 87 años de edad, Harald zur Hausen, médico alemán, Premio Nobel de Medicina en 2008. Para la ciencia, la medicina y la vacunología, su desaparición es una pérdida irreparable.

Zur Hausen nació el 11 de marzo de 1936 en Gelsenkirchen, estudió en las Universidades de Bonn, Hamburgo y Düsseldorf, se doctoró en 1960 y se especializó en el campo de la virología. Trabajó en el Instituto de Microbiología de la Universidad de Düsseldorf, en el Laboratorio de Virología del Children's Hospital de Filadelfia y como profesor en la Universidad de Pensilvania. Más tarde, de regreso a Alemania, desarrolló sus investigaciones en las Universidades de Wurzburg, de Erlanger-Núremberg y de Friburgo.

Durante 20 años fue presidente del Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer de Heidelberg (DKFZ), donde llevó a cabo investigaciones sobre el cáncer causado por infecciones por diversos microorganismos. Fue el descubridor, hace ahora 40 años, de que el virus del papiloma humano (VPH) puede causar neoplasia de cuello uterino, después de una infección persistente y crónica debida a algunos de los genotipos del virus, que se denominaron de alto riesgo oncogénico. Este hecho fue referenciado por primera vez en la prensa no

especializada en 1985, en el *The New York Times*.

Dicho descubrimiento fue el fundamento para el desarrollo posterior, a principios de los años 2000, de tres vacunas; la primera, monovalente (2002), no llegó a comercializarse, después se autorizaron una bivalente (2008) y otra tetravalente (2007), y en 2015 una nonavalente. La vacuna frente al VPH es la segunda que previene un cáncer, después de la antihepatitis B, que se incluyó a partir de 1992 en el calendario de vacunaciones sistemáticas, inmunización que previene el hepatocarcinoma. El VPH inicialmente se asoció solo al cáncer de cuello uterino, pero luego se ha relacionado con otros tumores en la mujer y en el hombre. En estos momentos se ha concluido que hasta el 5% de todas las neoplasias están relacionadas con este virus.

En la década posterior al descubrimiento de Harald zur Hausen, en 1990, los trabajos de Xavier Bosch, Jan M. Walboomers y Nubia Muñoz confirmaron que la asociación con el VPH estaba presente en casi todos los casos (99,7%) de una serie de biopsias de cáncer de cuello uterino de 22 países. Sin embargo, el virus es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de este tipo de cáncer, pues hay otros cofactores determinantes de la progresión neoplásica tras la infección por el VPH.

A lo largo de su vida científica, Harald zur Hausen recibió innumerables cátedras y doctorados honoríficos, premios, medallas, títulos y condecoraciones, que culminaron en 2008 al otorgarle el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, compartido con Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, descubridores del virus de la inmunodeficiencia humana. Esto sucedía hace ahora 15 años, precisamente cuando en España se implementó la vacuna frente al VPH en los calendarios de 2008 de todas las comunidades autónomas en las niñas entre los 11 y 14 años de edad, cuya recomendación se ha extendido, en este año 2023, a los varones de la misma edad.

Quiero recordar dos de las visitas de Harald zur Hausen a Barcelona, en septiembre de 2009 y junio de 2011, en las que concedió dos extensas entrevistas al periódico *La Vanguardia*. Después de 3 años de vacunación frente al VPH en España, nos recordaba con gran clarividencia y autoridad científica una serie de conceptos que después se han ido destacando de forma reiterada en los medios de comunicación. Nos dijo:

- «No se creía que los virus pudieran causar cáncer. Pero yo tuve esa idea desde estudiante y empecé a buscar evidencias epidemiológicas. Encontré estudios ya de 1842 que probaban que el cáncer de cérvix estaba estadísticamente relacionado con contactos sexuales, y fueron apareciendo otras evidencias, como que las monjas parecían sufrirlo menos. Estuvimos siete años buscando pruebas de la relación de los VPH y el cáncer hasta que en 1983 y 1984 logramos aislar dos cepas y publicar los resultados.»
- «El coste de la vacuna es muy inferior al de las lesiones, biopsias, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, efectos secundarios y sufrimiento que genera el cáncer de cuello uterino, que se desarrolla durante un periodo de 15 a 30 años a partir de la infección por el VPH.»
- «La vacuna ha sido cuestionada sin ninguna base científica. Se dijo que era poco efectiva y que tenía efectos secundarios indeseables. Pues bien, puedo aportar estudios sólidos que demuestran que la vacuna causa esos efectos indeseables en menos ocasiones que la mayoría de las vacunas más comunes.»
- «Señores, vacúnense también contra el virus del papiloma. Los hombres deberían vacunarse también. ¿Por qué? No solo para proteger a las mujeres con las que mantendrán relaciones sexuales y ejercer así la solidaridad entre sexos, sino también para protegerse ellos mismos de algunos virus que causan ciertos tipos de cáncer que sufren más a menudo los varones.»

La vacunación profiláctica contra el VPH es la piedra angular de la estrategia mundial de la Organización Mundial de la Salud para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública. Se estima que la implementación de esta estrategia podría prevenir 60 millones de casos de cáncer de cuello uterino y 45 millones de muertes en los próximos 100 años.

En agosto de 2020, la 73.^a Asamblea Mundial de la Salud adoptó la *Estrategia Mundial 90-70-90* para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública, basada en tres pilares. El primero se refiere a la introducción de la vacuna contra el VPH en todos los países con el objetivo de lograr una cobertura del 90% de las niñas antes de los 15 años de edad. Teniendo en cuenta que el porcentaje de introducción de esta vacuna en los Estados miembros es actualmente del 55% y la cobertura de vacunación media contra el VPH es de tan solo el 54%, en los próximos 10 años se requerirán inversiones considerables para introducir la vacuna en los países de ingresos bajos y medianos, así como mejoras en los programas para alcanzar una cobertura del 90% en entornos tanto de ingresos bajos como altos, según se prevé en las metas de 2030. El segundo pilar de esta estrategia es que el 70% de las mujeres se sometan a cribado antes de los 35 años, y después antes de los 45 años, con una prueba de VPH. Y el tercer pilar es que el 90% de las mujeres con lesiones de alto riesgo o con cáncer sean diagnosticadas y tratadas.

Gracias, Harald zur Hausen, por haber sido el gran arquitecto para la construcción del primer pilar, la prevención primaria del cáncer de cuello uterino, que después se ha ido extendiendo a otros tipos de cáncer.

¿Influye el sueño en la respuesta inmune a las vacunas?

19/06/2023

Spiegel K, Rey A, Cheylus A et al. A meta-analysis of the associations between insufficient sleep duration and antibody response to vaccination. Current Biology 2023;33:998-1005

[https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(23\)00156-2.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(23)00156-2.pdf)

A la hora de mejorar las respuestas inmunes a las vacunas se hace necesario conocer si algunas simples intervenciones relacionadas con el comportamiento pueden mejorarla. A este respecto, los autores llevan a cabo un metaanálisis para conocer las evidencias que asocien la cantidad de sueño en los días previos y posteriores a la vacunación y la respuesta humoral en adultos sanos. Analizaron 4 estudios experimentales y tres prospectivos y las vacunas implicadas fueron las de hepatitis B y las antigripales. La asociación entre un sueño corto (menos de seis horas por noche) autorreportado y una reducción de la respuesta inmune postvacunal no llegó a alcanzar un criterio significativo preespecificado en los de 18 a 85 años, aunque un sueño corto objetivado sí que se asoció a un importante descenso en la respuesta inmune humoral en los de 18 a 60 años. Entre los hombres el “efecto tamaño” fue amplio mientras que no alcanzó significación estadística en las mujeres. Los autores, de la Universidad Claude Bernard de Lyon, concluyen que sus resultados proporcionan evidencias relativas a que unas insuficientes horas de sueño disminuyen sustancialmente la respuesta a las vacunas antivíricas y sugieren que el conseguir un número adecuado de horas de sueño alrededor del acto de la vacunación puede aumentar la respuesta inmune. No obstante, piensan que se necesitan buenos

estudios para definir el periodo de ventana perivacunal, las causas de la disparidad en cuanto a sexo y la cantidad de horas de sueño necesarias para tener una buena respuesta inmune.