

La Vacunología y el VIII Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia

09/02/2023



Fernando Moraga-Llop, Victoria Nartallo Penas y Jaime J. Pérez Martín

Asociación Española de Vacunología

«Sacrificio sin esperar gloria.»

Lema de la Escuela de Enfermería Isabel Zendal de Puebla, México

El 11 de febrero se conmemora el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia, efeméride que fue instituida por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 22 de diciembre de 2015, con el fin de lograr el acceso y la participación plena y equitativa en la ciencia para las mujeres y las niñas, y además para alcanzar la igualdad de género. Este Día comenzó a celebrarse en 2016 y su sexta conmemoración, en 2021, ya tuvo como lema uno relacionado con el mundo de las vacunas: «Las mujeres científicas, líderes en la lucha contra la COVID-19».

En este comentario queremos recordar, a modo de ejemplo, a

ocho mujeres que vivieron en los siglos XVIII, XIX, XX y XXI. Las dos primeras se sitúan en los orígenes de la historia de la vacunación, Lady Mary Wortley Montagu (pionera de la variolización, técnica previa a la vacunación) e Isabel Zendal Gómez (enfermera responsable de los 22 niños de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna de Balmis y Salvany). En tercer lugar, destacamos a Pearl Kendrick por su contribución al desarrollo de la vacuna de la tosferina, encabezando un grupo de investigadoras (Grace Eldering, Loney Gordon y Margaret Pittman). Y por último a Katalin Karikó y Sara Gilbert, por su destacado papel en el desarrollo de las vacunas de la actual pandemia: Karikó como máxima artífice científica de la primera vacuna frente al SARS-CoV-2, por la tecnología del ARN mensajero, y Gilbert de la segunda, por la plataforma que utiliza un vector adenoviral.

La variolización: Lady Mary Wortley Montagu en el siglo XVIII

La variolización consistía en la inoculación del contenido de las pústulas de un enfermo varioloso a un sujeto sano, con la finalidad de provocar una infección leve y que la persona quedase inmune. Este método nació en China e India, donde se conocía la enfermedad desde hacía miles de años, y consistía en la aplicación de costras variolosas en la mucosa nasal de personas sanas. Los brahmanes de la India practicaban la variolización arañando la piel con agujas y frotándola después con hilas impregnadas en las costras del año anterior, humedecidas con agua del río Ganges en el momento de aplicarlas. La variolización se mantuvo durante muchas centurias en Asia y en el oeste de África, y después pasó a Europa por Grecia y a Constantinopla por las costas del Bósforo, donde fue conocida en el siglo xviii.

Lady Mary Wortley Montagu (de soltera Mary Pierrepont) fue la pionera en este procedimiento prejenneriano de la variolización en Inglaterra, después de regresar de Turquía, a

donde había acudido como esposa del embajador británico en Constantinopla (Edward Wortley Montagu) en 1716. Ella había padecido la viruela de pequeña, de la cual le habían quedado cicatrices, y había visto morir a su hermano por esta enfermedad. Debido a su entusiasmo y a sus persistentes esfuerzos, la variolización se introdujo en Inglaterra y desde allí en el resto de Europa. Para probar la eficacia del procedimiento, Mary Montagu hizo variolizar a su hijo Edward, de 3 años, por una mujer griega bajo la inspección del médico de la embajada.

Al regresar a Inglaterra mandó variolizar a su hija bajo la inspección de tres médicos del Royal College of Physicians; luego, uno de ellos decidió variolizar a su hijo de 6 años. Después de ser inoculadas con éxito dos princesas de sangre real, este procedimiento empezó a extenderse por todo el país, y a partir de 1749, desde Ginebra, también por el continente europeo. En España, se sabe que en Lugo los aldeanos practicaban la inoculación desde tiempo inmemorial (aprendida de los celtas, los galos y los godos), y que un cirujano rural de Jadraque (Guadalajara), José Sánchez de Caseda, inoculaba ya la viruela hacia el año 1730, pero esta práctica no se extendió por España hasta 1771.

La variolización alcanzó gran popularidad, hasta que empezó a perder aceptación por los peligros que comportaba. No era un método perfecto y siempre tenía que considerarse el riesgo de muerte; además, su protección no era absoluta y cabía la posibilidad de originar nuevos focos de la infección y de transmitir otras enfermedades. Medio siglo después, Edward Jenner hizo el trascendental descubrimiento de la vacunación.

La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna: Isabel Zendal Gómez en el siglo XIX

En los inicios del siglo XIX, Isabel Zendal Gómez, pionera de la enfermería comunitaria, se embarcó en una aventura que

supuso un hito para la Salud Pública y que se podría denominar la primera misión sanitaria humanitaria de la historia. Ella, una mujer en un mundo de hombres, formó parte muy activa y destacada en la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, que capitaneada por el Dr. Francisco Javier Balmis y auspiciada por el rey Carlos IV tuvo como objetivo extender la vacunación frente a la viruela a todas las posesiones de la corona española en ultramar.

Isabel nació en una remota aldea gallega en 1773, en el seno de una familia muy humilde, pero su vida estuvo marcada por algunos hechos poco comunes para una mujer de finales del siglo XVIII. Recibió desde pequeña clases del párroco de su aldea, hecho nada habitual en aquella época y que fue decisivo para ella. Su primer contacto con el padecimiento que luego ayudaría a prevenir lo tuvo a los 13 años, al fallecer su madre de viruela, enfermedad devastadora en ese momento que no entendía de sexo, edad ni clase social.

Tuvo que ponerse a trabajar y, gracias a su formación, a los 20 años entró en el Hospital de Caridad de La Coruña, primero como auxiliar de enfermería y unos años más tarde fue nombrada rectora de la Casa de Expósitos de esa misma ciudad.

Corre el año 1803 cuando Balmis prepara su expedición. Basándose en los conocimientos de Edward Jenner, obtuvo permiso del rey para distribuir la vacuna en el Nuevo Mundo, donde la viruela estaba causando estragos. Para ello debía transportar la vacuna inoculándola de brazo a brazo en 22 niños que no habían pasado la enfermedad, y que reclutó en las Casas de los Desamparados de Madrid, Santiago de Compostela y La Coruña. Fue allí donde conoció a Isabel Zendal y le propuso embarcarse con ellos contratada como enfermera, con el mismo sueldo y funciones que los varones que iban en la expedición y con la función de cuidar el bienestar de los niños, asegurando así la cadena de inmunizaciones hasta llegar a América. Además de cuidar, Isabel, como única figura femenina de la tripulación, debía acompañar, entretener y serenar a los niños

durante el viaje, lo cual era parte esencial del éxito de la expedición.

Isabel fue una figura crucial en esta peligrosa aventura de atravesar el Atlántico, conservando la vacuna viva hasta su destino, custodiando a los niños, pero es una mujer valiente, convencida y entregada, que no duda en llevarse a su propio hijo en este periplo. Llegaron con éxito a Puerto Rico en febrero de 1804 y un año más tarde volvió a acompañar a Balmis en otra arriesgada misión, atravesando otro océano, esta vez el Pacífico, para llevar la vacuna a Filipinas. Esta gesta es el primer ejemplo de inmunización colectiva frente a una pandemia, con más de 250.000 personas vacunadas.

No regresó nunca a España, afincándose en Méjico, como la totalidad de los niños que portaron la vacuna. Hay datos que la sitúan colaborando en el Hospicio mejicano y se sabe que falleció en Puebla en una fecha sin determinar.

No fue hasta casi dos siglos después cuando se reconoció públicamente su contribución al mundo de la Vacunología; homenajes en forma de premios que llevan su nombre, estatuas de reconocimiento a su labor en España y en América y, más recientemente, en el año 2020, la inauguración de un hospital en la Comunidad de Madrid, el Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal, inaugurado para hacer frente a otra pandemia tan devastadora como aquella a cuya lucha ella dedicó su vida.

En diciembre de 2016, el Sindicato de Enfermería presentó en Galicia un documental sobre su vida y su labor titulado «La enfermera que cambió el rumbo del mundo»; creo que este lema es lo suficientemente expresivo para cerrar una semblanza de Isabel Zendal Gómez, la primera vacunóloga, una mujer decidida que contribuyó plenamente a la lucha contra la única enfermedad infecciosa que ha sido erradicada en el mundo.

La vacuna frente a la tosferina: Pearl Kendrick, Grace Eldering, Loney Gordon y Margaret Pitmann en el siglo XX

En la década de 1930, Pearl Kendrick, bacterióloga, y Grace Eldering, especialista en Salud Pública y Bacteriología, con la colaboración de la química Loney Gordon, técnica de laboratorio junto con Kendrick, trabajando en el laboratorio del Departamento de Salud de Michigan, comenzaron a investigar una vacuna contra la tosferina, ya que las obtenidas hasta entonces no habían resultado eficaces. Las dos primeras investigadoras estaban muy motivadas por haber padecido esa enfermedad en los primeros años de su vida. Después de realizar con éxito un ensayo clínico controlado, a gran escala, con más de 5800 niños, con la primera vacuna de la tosferina, esta se empezó a distribuir por los Estados Unidos (1940). En una segunda fase, la combinaron con la de la difteria y el tétanos: la vacuna DTP o triple bacteriana (1948). El modelo de Kendrick y Eldering de conseguir la ayuda de los médicos locales y el apoyo y los recursos de las comunidades locales, estatales y nacionales, fue muy importante para esta investigación en un momento de graves problemas económicos por la Gran Depresión del 29.

En 1943, la Academia Americana de Pediatría aprobó la vacuna para uso sistemático, y con ello la incidencia de la tosferina y las tasas de mortalidad del país se redujeron drásticamente.

La doctora Margaret Pittman, bacterióloga, que dirigió la División de Estándares Biológicos del Laboratorio de Productos Bacterianos de 1957 a 1971, y se convirtió en la primera mujer que lideró un gran laboratorio dentro de los Institutos Nacionales de Salud, se añadió al éxito de estas tres mujeres con la vacuna de la tosferina. En 1943 desarrolló un método para comprobar la seguridad y la eficacia de la vacuna; trabajo que se convirtió en la base de los requisitos internacionales de potencia exigida a esta vacuna. En 1976 planteó el concepto de que la tosferina es una infección mediada por toxinas, y así fue posible desarrollar vacunas más

seguras (las acelulares).

Pitmann fue también la gran investigadora de *Haemophilus influenzae*: identificó los seis serotipos y realizó los estudios sobre el serotipo b que condujeron a lograr una vacuna específica.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2: Katalin Karikó y Sarah Gilbert en el siglo XXI

La andadura científica de Katalin Karikó se inicia a finales del siglo XX, en los inicios de la década de 1980 en Hungría y a partir de 1985 en los Estados Unidos, y fructifica en el siglo XXI. Se graduó en Biología y Bioquímica en el Centro de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Szeged. Ya en 1984 obtuvo su primer logro al sintetizar el ARN mensajero, pero su aplicación en la práctica se enfrentaba con dos problemas importantes: la inyección de ARN mensajero generaba una fuerte reacción inflamatoria originada por el sistema inmunitario y además la instrucción genética que proporcionaba no conseguía producir la suficiente cantidad de proteína por parte de las células del sistema inmunitario. Fueron necesarios muchos años de trabajo constante, entrega, fortaleza y grandes esfuerzos para que Karikó y Weissman consiguiesen, en Filadelfia, liderando un importante equipo de investigadores, solucionar estos problemas al obtener un ARN modificado (2005) y después envuelto en nanopartículas lipídicas (2014) que facilitaban su entrada en las células, el cual se utilizó para la vacuna. Y seis años más tarde, en 2020, se aprobaron las dos primeras vacunas frente al SARS-CoV-2 obtenidas con esta nueva tecnología del ARN mensajero.

Katalin se trasladó a los Estados Unidos con su familia en 1985, primero a Filadelfia para continuar sus estudios de doctorado y después como investigadora del ARN mensajero en la Universidad de Pensilvania, donde permaneció desde 1990 a pesar de que le iban denegando y rechazando todas las

solicitudes de becas y ayudas de financiación. Los evaluadores de sus proyectos consideraban que la terapia con ARN mensajero era muy arriesgada para invertir en ella por la gran reacción inflamatoria que producía y porque el ARN sería destruido antes de que llegase a actuar en las células. Esta situación duró un decenio.

La esperanza renació en el año 2000, cuando Drew Weissman, gran experto en el virus de la inmunodeficiencia humana y alumno de Anthony Fauci, que acababa de llegar a la Universidad de Pensilvania, invitó a Katalin a trabajar en su laboratorio para intentar obtener una vacuna frente al sida con su nueva tecnología.

En 2005 consiguieron un ARN que, modificando la secuencia genética al cambiar la uridina por la pseudouridina, no genera una respuesta inmunitaria exagerada y facilita la producción de proteínas en grandes cantidades: el llamado ARN modificado. Por esto, cuando un grupo de investigadores de los Estados Unidos fundó una empresa en 2010, que compró los derechos sobre las patentes de Karikó y de Weissman, la denominaron Moderna, acrónimo de ARN (RNA en inglés) modificado. Al mismo tiempo, una empresa alemana, BioNTech, fundada en 2008 por un matrimonio turco, los doctores Ugur Sahin y Özlem Türeci, adquirió varias patentes sobre ARN modificado de Karikó y de Weissman para investigar vacunas contra el cáncer.

Weissman dirige en la actualidad el instituto público que desarrolló la vacuna contra la COVID-19 junto con Moderna. Karikó, en 2013 (30 años después de aquel 1984 inicial) se incorporó a BioNTech, que juntamente con Pfizer lograron la otra vacuna autorizada, y actualmente es vicepresidenta sénior de la biotecnológica alemana. Dos grandes investigadores cuya nueva tecnología en la fabricación de vacunas y de otras terapias ya está proporcionando grandes servicios a la Humanidad, y con un gran futuro para otras enfermedades aparte de las infecciosas.

Sarah Gilbert es una vacunóloga británica nacida en 1962. Bióloga de formación, en 1986 realizó un doctorado en la Universidad de Hull, donde investigó en el campo de la bioquímica. Posteriormente desempeñó diferentes trabajos relacionados con la investigación en la industria farmacéutica hasta que en 1994 comenzó a trabajar en el Departamento Nuttfield de Medicina en la Universidad de Oxford, comenzando su trayectoria investigadora más intensa. En el año 2004 consiguió una plaza de profesora de Vacunología en la Universidad de Oxford, y desde el momento en que se fundó (2005) se incorporó al Instituto Jenner.

El principal ámbito de su trabajo ha estado centrado en el desarrollo de vacunas de vectores virales que permitan una respuesta robusta por parte de las células T y B. Ha liderado investigaciones sobre vacunas de la gripe (incluso un proyecto de vacuna universal) y otros patógenos emergentes, incluyendo los virus Nipah, MERS y Lassa, entre otros. Las buenas prácticas de fabricación (normas GMP) y los ensayos clínicos en humanos son otros de sus campos de trabajo.

El proyecto que le ha dado mayor popularidad ha sido el desarrollo de la vacuna ChAdOx1nCoV-19 frente a la COVID-19, en una coalición de la Universidad de Oxford y la farmacéutica AstraZeneca. Esta vacuna se autorizó para su uso en el Reino Unido el 30 de diciembre de 2020 y posteriormente en numerosos países de todo el mundo. Hasta enero de 2022, más de 2500 millones de dosis de esta vacuna se distribuyeron a más de 170 países.

Respecto a su vida personal, Sarah Gilbert es hija de una maestra de Educación Primaria y un administrativo, y descubrió su vocación de trabajar en el ámbito sanitario durante la escuela secundaria. Fue madre de trillizos a los 36 años, lo que motivó que su pareja dejara su carrera para dedicarse a la crianza de los niños (actualmente los tres cursan estudios de bioquímica). Esta mujer rompedora también lo ha sido en el ejemplo que puede ser para las próximas generaciones: Mattel

hizo un modelo de su popular muñeca *Barbie* con el nombre y la cara de la científica, por lo que las niñas, y también los niños, pueden jugar con una *Barbie Sarah Gilbert* en lugar de con las convencionales.

Finalmente, entre los galardones que ha recibido se encuentra el nombramiento de Dama de la Orden del Imperio Británico y el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica.

Respecto a los logros conseguidos con la vacuna frente a la COVID-19, Gilbert declaró: «He trabajado en el desarrollo de vacunas contra patógenos infecciosos durante muchos años y en los últimos 2 años he podido aprovechar todo lo que he aprendido para responder a la pandemia del SARS-CoV-2. He sido muy afortunada de trabajar con un equipo brillante y dedicado que hizo posible desarrollar una vacuna en menos tiempo de lo que nadie creía posible». Esperamos que las investigaciones de esta gran vacunóloga nos sigan dando grandes logros en el futuro.

Sirva esta pequeña semblanza de algunas mujeres que han engrandecido la Vacunología como homenaje a tantas otras científicas que con su trabajo diario contribuyen al progreso de la Humanidad.