

Vacunas frente al virus respiratorio sincitial

31/08/2006

Respuesta del Experto a ...

Vacunas frente al virus respiratorio sincitial

Pregunta

Deseo obtener información sobre vacunas contra el virus respiratorio sincitial.

Calle Peña

Hospital Regional de Ica-Perú

Respuesta del Dr. Juan García de Lomas (09 de junio de 2003)

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Las vacunas para virus respiratorio sincitial (VRS) se están tratando de desarrollar más de 30 años. Durante este tiempo se han realizado avances significativos pero, personalmente, pienso que aún nos encontramos lejos de encontrar una vacuna segura y eficaz. Hasta ahora la mayoría de las vacunas desarrolladas se han probado en modelos experimentales animales, y cuando se ha hecho en humanos, se ha pretendido demostrar su seguridad e inmunogenicidad, pero sólo en escasas ocasiones, principalmente, en niños con algún tipo de displasia pulmonar, se ha pretendido demostrar su eficacia. Una vez obtenida una vacuna eficaz, en caso de ser con una mutante atenuada habría que desarrollar sus condiciones de conservación, distribución y administración.

Las dificultades para encontrar una vacuna segura y eficaz de deben a los hechos que comentamos a continuación. En primer lugar, la propia naturaleza de la infección natural por VRS es

diferente a la de otras virosis frente a las que existen vacunas eficaces. En otras virosis el virus implicado provoca una lesión por su replicación en unas células diana. VRS también tiene como diana de replicación a las células epiteliales respiratorias y su lesión explica algunos hallazgos patológicos asociados con la infección del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, además, este virus desarrolla una respuesta inmunitaria que se encuentra implicada en una serie de fenómenos inmunopatológicos que son los responsables de una parte del proceso de la infección y que están implicados en el proceso más grave, la bronquiolitis. En la respuesta inmunológica a la infección por VRS participan linfocitos T CD4+ del tipo Th1 que producen interferón- γ e interleuquina-2 (IL-2) que cuando se producen en exceso dañan el parénquima pulmonar al atraer a muchas células al foco de la infección. También se generan linfocitos T CD4+ del tipo Th2 que producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Esta última respuesta es perjudicial por cuanto regula la producción de IgE específica (efecto de IL-4 e IL-13 sobre células B) y de eosinófilos (efecto de IL-5) con sus correspondientes efectos perjudiciales sobre las vías aéreas. Por el contrario no se desarrolla una respuesta adecuada de tipo citotóxico con linfocitos T CD8+ (células citotóxicas CTL) para eliminar las células infectadas por virus. Finalmente, en la bronquiolitis existe una similitud con los procesos reactivos de las vías respiratorias habiéndose demostrado la existencia de IgE específica frente a VRS, junto con histamina liberada por la interacción entre VRS, IgE y mastocitos en el epitelio respiratorio. Los eosinófilos son atraídos al foco y liberan sus gránulos en el parénquima pulmonar habiéndose demostrado una expresión exagerada de factores quimiotácticos para eosinófilos (factor RANTES y MIP-1 α -Macrophage Inflammatory Protein 1 α -) de forma que el papel beneficioso que pudiesen ejercer los eosinófilos se altera por su llegada masiva. Se ha tratado de atribuir un papel perjudicial a los anticuerpos específicos por ser las consecuencias más dañinas de la infección en los primeros

meses de la vida, cuando aún existen anticuerpos procedentes de la madre, pero este efecto se ha descartado con varias observaciones opuestas. Todo este conjunto de fenómenos inmunológicos cuando se ponen en marcha por parte de una vacunación y se desencadenan exageradamente al padecer una infección natural plantean una situación conocida como facilitación inmunológica.

En segundo lugar, existen dos subgrupos de VRS, A y B, lo que requiere preparar vacunas que protejan frente a ambos. En tercer lugar, si quisiéramos obtener la respuesta más protectora y selectiva sería necesario conseguir una respuesta dirigida hacia la producción de inmunoglobulina A secretoria para inhibir la primera etapa de la infección e impedir que el virus penetrase en las células respiratorias, ya que este virus, a diferencia de otros virus que tienen su puerta de entrada en el aparato respiratorio, no provoca una fase de viremia. En cuarto lugar, hay que tener en cuenta que la vacuna más necesaria es la que debe inducir protección en un periodo de inmadurez inmunológica, cuando además existen anticuerpos protectores procedentes de la madre, que pueden interferir con el desarrollo de una inmunización activa adecuada. Esta situación es diferente a la que puede plantearse para niños mayores o para edades avanzadas en las que este virus también causa infecciones respiratorias.

Se han intentado varios tipos de vacunas a lo largo de más de 30 años (1969). La primera vacuna introducida que desencadenó efectos muy perjudiciales, fue una vacuna inactivada con formalina preparada de virus completo. Esta vacuna hacía que muchos niños cuando se infectaban por el virus natural padeciesen un cuadro grave, a veces mortal, indicando un proceso inmunopatológico similar al que provoca la enfermedad pero de una forma exagerada, llegando a provocar la muerte a dos niños de 14 y 16 meses, respectivamente. La vacuna inducía anticuerpos e inmunidad celular pero de un grado diferente tanto cualitativa, como cuantitativamente, a la que aparece en

la infección natural. Se desarrollaban anticuerpos de títulos elevados frente a la proteína F (fusión) pero escasos anticuerpos neutralizantes. Parece que la inactivación por formalina inactiva los epítomos antigénicos de mayor interés. Además, los linfocitos poseen una respuesta linfoproliferativa frente a VRS muy superior a la que existen en niños que han padecido una infección natural. El estudio de esos cuadros tanto en los niños afectados como en modelos experimentales animales contribuyó a esclarecer muchos mecanismos inmunopatológicos que ocurren en la infección por VRS. De ellos, los más importantes han sido la observación de que existe una diferencia cualitativa en la respuesta de linfocitos T tipo Th1 respecto a los linfocitos T tipo Th2. En la infección por virus salvaje (wild type) cuando hay reexposiciones se desencadena una respuesta Th1, mientras que cuando se vacuna con la vacuna formulada y se expone a virus salvaje se desencadena una respuesta de tipo Th2.

Posteriormente, se han ensayado tanto en modelos experimentales, como a veces, en ensayos clínicos de fase I y de fase II, varios tipos de vacunas entre las que se encuentran las siguientes:

- *Vacunas de subunidades*
- *Vacunas atenuadas de mutantes obtenidas por pases en frío.*
- *Vacunas atenuadas recombinantes obtenidas por genética reversa.*

Las vacunas de subunidades se han preparado con las glicoproteínas G y F (proteína de fusión) de la envoltura del virus y de la proteína M (matriz), tanto utilizando proteína G y F por separado (vacuna PFP), como proteína G y F unidas o incluso proteína G, F y M de forma conjunta. La glicoproteína G difiere entre ambos subgrupos de virus, pero posee una región intermedia bastante conservada en ambos. También se ha utilizado una vacuna recombinante (BBG2Na) que contiene la región central más conservada de la glicoproteína G (G2Na) con

los aminoácidos 130 a 230, unida a la porción fijadora de albúmina de la proteína G de estreptococos con del fin de aumentar la vida media de la primera. La vacuna BBG2Na se obtiene por síntesis en *Escherichia coli* transfectados con los genes necesarios con lo cual se evita la glicosilación de la proteína G que ocurre en células eucariotas de mamíferos. Las vacunas de subunidades no sólo se han utilizado para vacunas a niños, sino incluso a la madre gestante para que se transfiriesen anticuerpos que protegiesen al recién nacido durante los primeros meses de la vida que es cuando la infección es más perjudicial.

Las vacunas de mutantes atenuadas han sido obtenidas con mutantes adaptadas al frío (cp: cold passage) y sensibles a la temperatura (ts: temperature sensitive) como son por ejemplo las vacunas cpts248/955; cpts248/404; cpts530/1009, etc. Estas vacunas están dirigidas a su aplicación por vía nasal y de esta forma obtener un efecto similar al de la infección natural. Hasta ahora, estas vacunas, cuando se administran a niños muy pequeños (1 ó 2 meses) provocan congestión pulmonar respiratoria por lo que se requiere mayor atenuación.

Las vacunas atenuadas recombinantes obtenidas por genética reversa tratan de incorporar componentes de ambos subgrupos, A y B, de VRS, obteniendo virus quiméricos.

Por todo ello, aunque a priori, los métodos de preparar vacunas con subunidades víricas, con virus atenuados y con virus recombinantes permiten elaborar vacunas para VRS, que pueden ser bien toleradas e inmunogénicas, la seguridad de una vacuna para virus respiratorio sincitial no podrá demostrarse hasta que su ensayo en una población demuestre que la exposición natural al virus no desencadena ningún tipo de alteración inmunopatológica similar a las que habitualmente existen en la infección natural por este virus pero de un forma grado desproporcionado y con un desequilibrio del desarrollo de células Th2 sobre Th1.