

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

*Mycobacterium tuberculosis* es una micobacteria ácido-alcohol resistente causante de una de las enfermedades infecciosas más letales, la **tuberculosis**. Se estima que una tercera parte de la población mundial se encuentra infectada en la actualidad.

Su incidencia ha aumentado en los últimos años, por la **irrupción del VIH** y de las **formas resistentes al tratamiento con antibióticos**. Está considerada como una afección curable y que se puede prevenir, en la que es importante distinguir entre enfermedad e infección, ya que **no todas las personas infectadas por el bacilo enferman de tuberculosis**. Alrededor de un 5-15% de los individuos infectados por *M. tuberculosis* tienen riesgo de enfermar de tuberculosis a lo largo de su vida, aunque existen factores como el VIH, que pueden llegar a duplicar dicho riesgo.

A comienzos del siglo XX se desarrolló la **vacuna BCG** frente a la tuberculosis, la única comercializada hasta ahora. Sus principales limitaciones radican en la **escasa capacidad que presenta para inducir una respuesta inmune duradera en el tiempo**, y en que **no es capaz de proteger frente a la tuberculosis pulmonar**, principal vía de transmisión de la enfermedad, lo que dificulta conseguir la erradicación de la enfermedad. Estas limitaciones implican la necesidad de desarrollar nuevas vacunas.

El principal **objetivo** de este trabajo es hacer un análisis comparado de una selección de diferentes vacunas frente a la tuberculosis que están en proceso de desarrollo actualmente. La realización de este análisis pretende **determinar la idoneidad de los diferentes tipos de vacunas estudiadas** para alcanzar resultados óptimos en las diferentes situaciones posibles.

## METODOLOGÍA

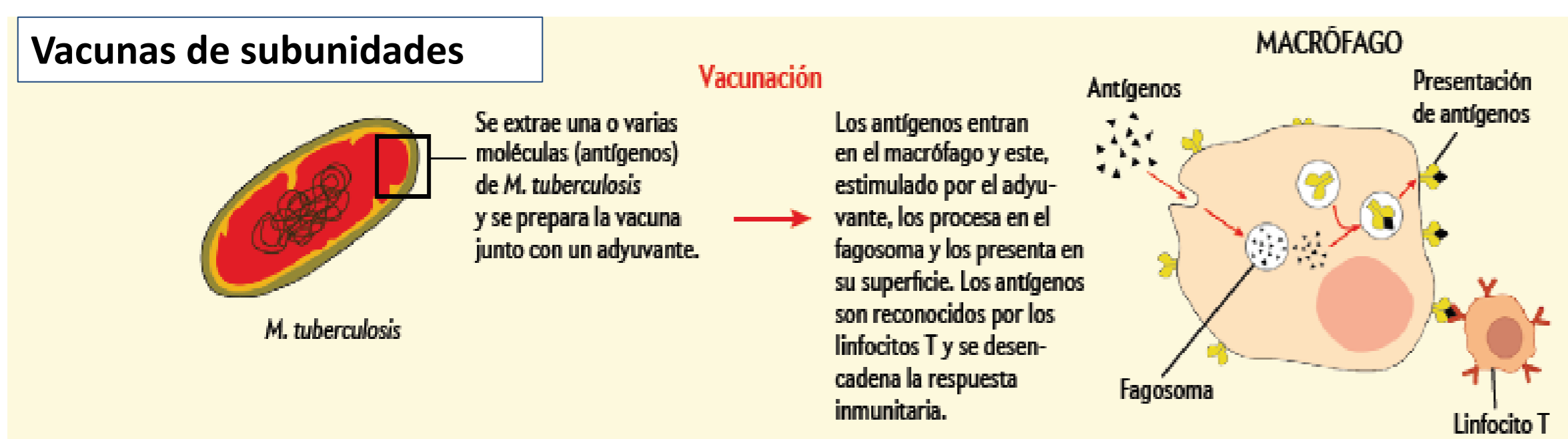
Método principal utilizado: **revisión bibliográfica**, según la secuencia:

- Caracterización de la enfermedad y el patógeno: **estudio de manuales** de la biblioteca de Farmacia de la UCM, y de **libros virtuales** disponibles online.
- Búsqueda de fuentes de información sobre estudios de nuevas vacunas frente a la tuberculosis: **consulta de publicaciones científicas** nacionales e internacionales, mediante el uso de **buscadores como Pubmed y ScienceDirect**.
- Asimismo se ha hecho uso de fuentes oficiales de datos sanitarios y de investigación, procedentes de **páginas web de organismos de referencia**, tales como la OMS.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### VACUNAS PREVENTIVAS

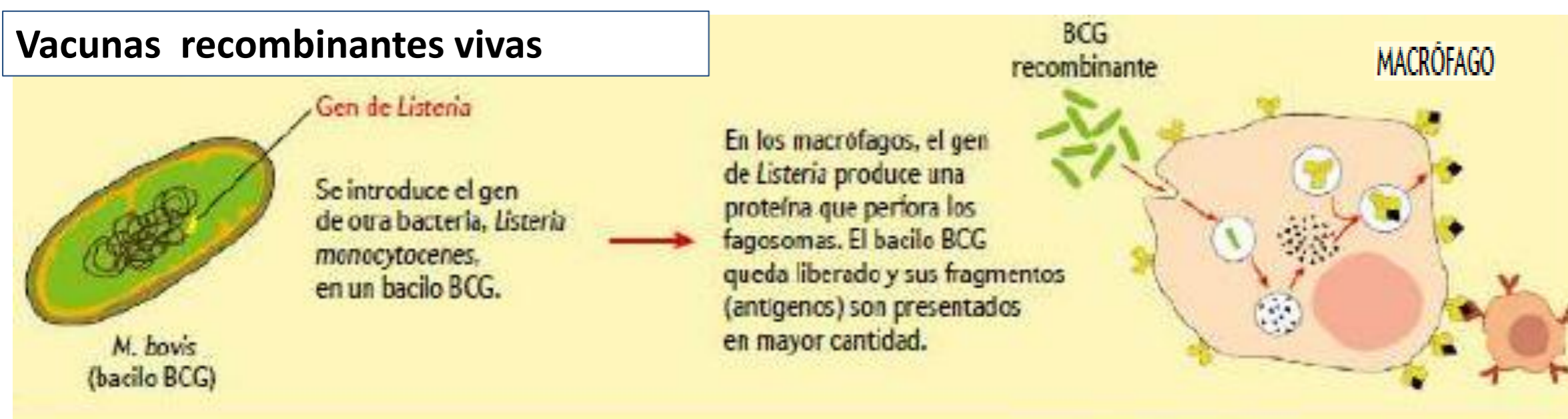
Tienen como finalidad **evitar la infección**, bien reemplazando la vacuna actual, o mejorando la eficacia de la misma, mediante su administración conjunta. Los estudios en curso se centran en el desarrollo de dos tipos principales de **vacunas preventivas**: las de subunidades y las vivas.



El principal objetivo de las vacunas de subunidades es **aumentar la eficacia de la actual vacuna BCG**, mediante la utilización de **proteínas antigénicas de *M. tuberculosis***, que se administran junto con **adyuvantes** (sustancias estimuladoras del sistema inmunitario que potencian la acción de las vacunas). Dentro de estas destacan:

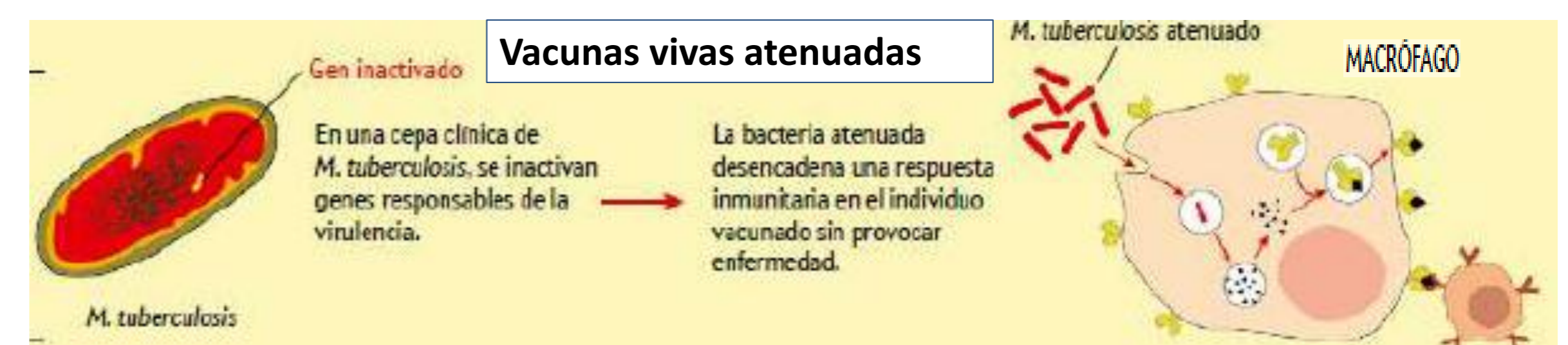
- **Vacuna H56:IC31**: proteína de fusión que contiene tres **antígenos de *M. tuberculosis*** (Ag85B, ESAT-6 y Rv2660c) combinados con el **adyuvante IC31**. La delección del antígeno ESAT-6 en la vacuna BCG está relacionada con la pérdida de eficacia protectora de la actual vacuna.
- **Vacuna M72/AS01E**: proteína de fusión inmunogénica (M72) derivada de dos **antígenos de *M. tuberculosis*** (MTB32A y MTB39A), con capacidad de contener la infección al inducir la respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+, y el **adyuvante AS01E**.

Dentro de las vacunas preventivas vivas se distinguen, a su vez, dos subtipos (ver gráficos):



Este subtipo de vacunas preventivas vivas incorpora al bacilo de la vacuna BCG, al que se han añadido ciertos genes de especial interés. Destaca una de ellas:

- **Vacuna VPM1002**: la estrategia aplicada tiene como objetivo principal el **aumento de la inmunidad celular de la vacuna BCG**, mediante la inserción por recombinación en el bacilo de la vacuna de un **gen de la bacteria *Listeria monocytogenes***. Expresa la proteína perforante de membrana **listeriolisina**, lo que permite al bacilo BCG perforar la membrana del fagosoma, y quedar liberado en el citoplasma del macrófago infectado, **favoreciendo así la presentación de antígenos a los linfocitos T CD8+**.



En este otro subtipo destaca la implicación de un equipo de investigación español de la **Universidad de Zaragoza**, en el diseño de una nueva vacuna preventiva sustituta de la BCG, la **MTBVAC**. Para su desarrollo, en una cepa de *M. tuberculosis* de origen clínico, se suprimió el **gen *phoP***, implicado en la virulencia del patógeno. Posteriormente, para asegurar una seguridad absoluta de la vacuna, se suprimió el **gen *fadD26***, responsable de la síntesis de un lípido esencial para la virulencia del patógeno. Si finalmente MTBVAC demuestra su superior eficacia en todas las fases de la evaluación clínica, podría **sustituir a BCG**.

### VACUNAS TERAPÉUTICAS

Tratan de **estimular el sistema inmunitario de las personas infectadas de manera latente**, con el fin de **acortar el tratamiento farmacológico** y hacer frente al reservorio de patógenos que hay en el organismo, por lo que su desarrollo se orienta al tratamiento de pacientes ya infectados. La **vacuna RUTI** está constituida por fragmentos liposomales inactivados por calor de *M. tuberculosis*. Por otro lado, se ha diseñado la **vacuna *Vaccae***, obtenida por medio de la inactivación por calor de *Mycobacterium vaccae*.

### SITUACIÓN ENSAYOS CLÍNICOS

Fase IIa	Fase IIb	Fase III
H56:IC31	M72/AS01E	Vaccae
MTBVAC	VPM1002	
RUTI		

## CONCLUSIONES

Sobre la base del análisis de los resultados que se están obteniendo en los últimos años de las vacunas candidatas a sustituir a la BCG se deducen las siguientes conclusiones:

- La **erradicación de la tuberculosis a medio plazo (Objetivo OMS para 2050)** supone un gran desafío para la comunidad científica. Para hacer frente a este desafío puede ser necesario el uso de **varios tipos de las vacunas** en estudio, aplicadas en las diferentes situaciones posibles.
- **Población ya inmunizada con BCG**: dada la poca eficacia de esta vacuna en adultos, las vacunas de subunidades que potencian su acción representan un importante progreso
- **Protección de población infectada de forma latente con *M. tuberculosis***: combinación de vacunas terapéuticas y el tratamiento con antibióticos está dando buenos resultados

- **Estimulación del sistema inmunitario a largo plazo**, garantizando la protección a recién nacidos, y manteniéndose en la etapa adulta: preparaciones vivas atenuadas que imitan la infección sin causar la enfermedad.
- **Erradicación en los países en vías de desarrollo**: puesta en marcha de campañas de vacunación masiva, con una fabricación a gran escala y con bajo coste. Las preparaciones vivas han demostrado una excelente relación entre coste y beneficio.

Es de esperar que en los próximos años **MTBVAC** (en desarrollo por la Universidad de Zaragoza) se consolide como predominante entre todas estas opciones, y sustituya a BCG como vacuna de referencia a nivel mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prescott L, Harley J, Klein D. Microbiología. 4<sup>th</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana de España; 2003.
2. Tuberculosis. Organización Mundial de la Salud. Mayo 2017. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>).
3. Porth C, Cwi S. Fisiopatología. 7<sup>th</sup> ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2010.
4. Pai M, Behr M, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme C, et al. Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers. 2016; 2:1-10. doi:10.1038/nrdp.2016.76.
5. Asensio JG., Aguiló N., Martín C. Nuevas vacunas contra la tuberculosis. Investigación y ciencia. Mayo 2017: 38-46.
6. Ginsberg A, Ruhwald M, Mearns H, McShane H. TB vaccines in clinical development. S16-S20. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2016.05.013>).
7. Montagnani C, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Vaccine against tuberculosis: what's new? BMC Infectious Diseases. 2014;14 (Suppl 1):1-6.
8. Aeras. Mayo 2017. (<http://www.aeras.org/candidates>).
9. Spertini F, Audran R, Chakour R, Karoui O, Steiner-Monard V, Thierry A. Safety of human immunisation with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2015; 3(12):953-962.
10. Cardona P, Amat I. Origen y desarrollo de RUTI, una nueva vacuna terapéutica contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Archivos de Bronconeumología. 2006; 42(1):25-32.