



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

También este año, las vacunas salvarán más de diez millones de vidas humanas a un costo mucho menor en comparación con cualquier otra práctica médica. En los países donde se implementan programas de vacunación de manera sistemática el éxito de las vacunas es impresionante. Pero esto es sólo una verdad a medias, porque este éxito se refiere únicamente a los países industrializados,

Además, pueden generar nuevas estructuras más agresivas, capaces de desencadenar nuevas patologías en el hombre. Pese a los grandes avances de la medicina en las últimas décadas, esta versatilidad de las bacterias hace que no se pueda alcanzar un éxito sostenido en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Apenas en los últimos 30 años del siglo XX fueron descubiertas y caracterizadas un total de

Bacterias en la trampa

Cómo los investigadores transforman la defensa en ataque

lo que nos lleva a evaluar incorrectamente el problema mundial de las enfermedades infecciosas. Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los últimos años muestran que de los 53,9 millones de decesos en todo el mundo, 13,3 millones, es decir el 25%, puede adjudicarse a **enfermedades infecciosas (Fig. B)**.

ENFERMEDADES INFANTILES MORTALES

Los niños son los que corren más riesgos de contraer una enfermedad infecciosa. La OMS estima que en los países en vías de desarrollo, anualmente mueren más de once millones de niños antes de cumplir el quinto año de vida, de los cuales nueve millones se atribuyen a las enfermedades infecciosas. Un cuarto de las muertes causadas por enfermedades infecto-contagiosas podría evitarse con la vacunación. Pero también en los países industrializados puede observarse una evolución amenazante. A diferencia de las toxinas o de las sustancias dañinas, los agentes patógenos poseen la capacidad de adaptarse a los mecanismos de defensa del organismo humano o de desarrollar estrategias que les permitan evadir dichos mecanismos de defensa.

21 nuevas bacterias, todas ellas causantes de enfermedades infecciosas en los humanos.

RIESGO DE INFECCIÓN POR MORDEDURA DE GARRAPATA

Una de estas bacterias recientemente descubiertas es *Borrelia burgdorferi*, aunque los síntomas de la enfermedad ya habían sido descritos en Europa a fines del siglo XIX. Sin embargo, el agente patógeno, una espiroqueta, recién fue rastreado en 1982 por un grupo de científicos estadounidenses. Desde entonces, la borreliosis por mordedura de garrapata o enfermedad de Lyme es considerada una patología con características propias. →

A

Un macrófago del sistema inmune del cuerpo ha fagocitado bacterias de la tuberculosis.

→ En Europa es la afección transmitida por garrapatas más frecuente. Aproximadamente entre el 5 y 35% de las garrapatas están infectadas con borrelias. Según los estudios realizados hasta la fecha, después de ser picados por una garrapata, entre el 3 y el 6% de los afectados contrae una infección, en tanto que entre el 0,3 y el 1,4% contrae una enfermedad grave. En el caso de mordeduras

con sede en Friburgo en cooperación con colegas de la Universidad de Heidelberg y del Centro de Investigaciones Oncológicas de Alemania investigaron cuál es el mecanismo exacto de la enfermedad y el rol del sistema inmune en la infección. Para ello debieron desarrollar primero un modelo animal. Los ratones se prestan muy bien para ello porque, por un lado, los científicos conocen en detalle el sistema inmune de estos animales y, por el otro, estos pequeños roedores también son huéspedes naturales de las borrelias. Sin embargo, no es común que los ratones contraigan borreliosis; su sistema inmune parece ser más confiable que el del los humanos para lidiar con esta bacteria. Por eso, los más adecuados como modelos experimentales eran los ratones blancos de laboratorio (ratones SCID), a los que les faltan los glóbulos blancos. A diferencia de los ratones de tipo salvaje, después de ser infectados con borrelias, estos ratones desarrollan una enfermedad cuyos síntomas se parecen a la borreliosis humana. Los científicos pudieron transferir componentes individuales del sistema inmune de ratones "normales" infectados con borrelias a estos ratones y verificar si los animales estaban protegidos contra la enfermedad gracias a los componentes inmunes "prestados". Así, pasaron a ser un test case para toda una gama de anticuerpos, contra los más diversos "componentes" de la bacteria. Dos tipos de **anticuerpos monoclonales (véase el recuadro)**, proporcionaron una protección inmune suficiente después de haber sido transferidos a los ratones mutantes SCID. En este caso se trata de anticuerpos dirigidos contra una proteína específica de la superficie de la bacteria.

con sede en Friburgo en cooperación con colegas de la Universidad de Heidelberg y del Centro de Investigaciones Oncológicas de Alemania investigaron cuál es el mecanismo exacto de la enfermedad y el rol del sistema inmune en la infección. Para ello debieron desarrollar primero un modelo animal. Los ratones se prestan muy bien para ello porque, por un lado, los científicos conocen en detalle el sistema inmune de estos animales y, por el otro, estos pequeños roedores también son huéspedes naturales de las borrelias. Sin embargo, no es común que los ratones contraigan borreliosis; su sistema inmune parece ser más confiable que el del los humanos para lidiar con esta bacteria. Por eso, los más adecuados como modelos experimentales eran los ratones blancos de laboratorio (ratones SCID), a los que les faltan los glóbulos blancos. A diferencia de los ratones de tipo salvaje, después de ser infectados con borrelias, estos ratones desarrollan una enfermedad cuyos síntomas se parecen a la borreliosis humana. Los científicos pudieron transferir componentes individuales del sistema inmune de ratones "normales" infectados con borrelias a estos ratones y verificar si los animales estaban protegidos contra la enfermedad gracias a los componentes inmunes "prestados". Así, pasaron a ser un test case para toda una gama de anticuerpos, contra los más diversos "componentes" de la bacteria. Dos tipos de **anticuerpos monoclonales (véase el recuadro)**, proporcionaron una protección inmune suficiente después de haber sido transferidos a los ratones mutantes SCID. En este caso se trata de anticuerpos dirigidos contra una proteína específica de la superficie de la bacteria.

LYMERix – UNA VACUNA PARA LOS EE. UU.

Una de estas proteínas era OspA (por su sigla en inglés: *Outer surface protein A*) y demostró ser un muy prometedor candidato para elaborar una vacuna de **inmunización activa** en seres humanos. Contrariamente a lo que ocurre en la **inmunización pasiva**, para la cual se transfieren anticuerpos de otro organismo, en la inmunización activa el sistema inmune "aprende" a reaccionar por sí mismo frente al antígeno, es decir, la proteína patógena. Luego, en los laboratorios de Friburgo y

de Heidelberg se clonaron los genes respectivos, casi multiplicándolos, y se los introdujo en *Escherichia coli*. Esta bacteria presente en el intestino se utiliza en los laboratorios biomédicos como "expendedor de proteínas": a partir de la información genética incorporada por los investigadores, las bacterias producen los componentes proteicos deseados en cantidad suficiente, de manera que pueden ser separados y purificados. A fines de la década de 1990, la proteína OspA finalmente se utilizó como base de una vacuna que previene la borreliosis. En los EE.UU. se la comercializó bajo el nombre de "LYMERix" (Fig. C). Para poder introducir la vacuna en Europa debe ser modificada mediante el agregado de otros elementos, porque el antígeno OspA, "el talón de Aquiles" de las borrelias, presenta diferentes variantes estructurales en el viejo continente. Éste es el resultado de los estudios genético-moleculares realizados a ambos lados del Atlántico en múltiples cultivos puros de bacterias (aislado de patógenos de un único paciente). Mientras que en los EE.UU. en líneas generales sólo se presenta un único subtipo, en Europa existen por lo menos cuatro especies diferentes, tres de las cuales provocan enfermedades en humanos. Por eso, el desarrollo de una vacuna para Europa todavía demandará algún tiempo.

LA PRÓXIMA GENERACIÓN DE VACUNAS

LYMERix es el más reciente y probablemente también el último ejemplo de una vacuna de acción convencional. Como tal, estimula ante todo, los **linfocitos B** que producen los anticuerpos. Pero los linfocitos B



▲ Causas de los 53,9 millones de decesos en todo el mundo (Fuente: OMS, 1999).

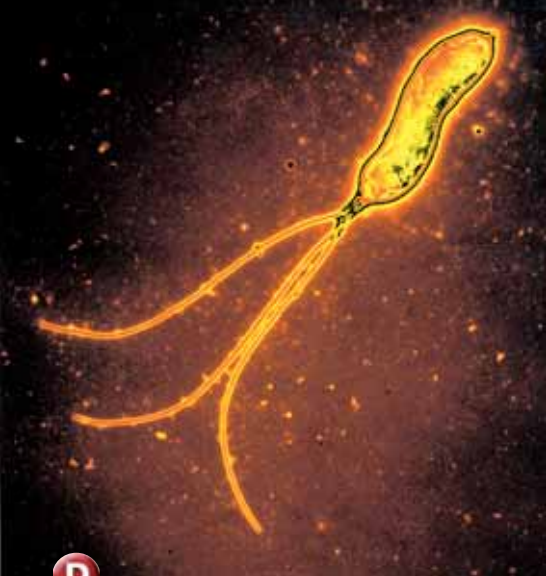
de garrapatas infectadas con *Borrelia burgdorferi*, el riesgo de infección incluso llega al 20-30%. En Alemania, se estima que cada año se enferman de borreliosis entre 40.000 y 80.000 personas. Las borrelias llegan a la sangre de la víctima junto con la saliva de la garrapata. Para transmitir una dosis de bacterias capaz de generar una infección, el parásito tiene que permanecer adherido a la piel entre 36 y 48 horas. Junto con las reacciones típicas de la piel, también pueden presentarse trastornos como escalofríos, fiebre y dolores articulares y musculares. En cerca del 20% de los pacientes que no reciben tratamiento, se producen complicaciones como parálisis de los nervios faciales durante semanas o meses, inflamaciones de las meninges, irritación de las raíces nerviosas en la médula espinal o trastornos del ritmo cardíaco. Debido a que las borrelias se propagan por todo el organismo a través del torrente sanguíneo, pueden afectar a todos los órganos y tejidos. Por eso también se habla de una enfermedad multisistémica. Si la bacteria logra hospedarse permanentemente, a veces se desarrollan patologías crónicas.

RATONES CON PROTECCIÓN INMUNE PRESTADA

A principios de la década de 1980 científicos del Instituto Max Planck de Inmunobiología



▲ La enfermedad de Lyme fue llamada así por la localidad que lleva el mismo nombre en el estado de Connecticut, EE.UU., donde se detectó la enfermedad. Por eso, la primera vacuna contra la borreliosis fue llamada LYMERix.



desapareció sola. Sin embargo, éste no es el caso en todas las infecciones con *Helicobacter pylori*. Rara vez el cuerpo logra destruir al intruso por sí mismo. Evidentemente, en el transcurso de la evolución se ha producido un equilibrio de fuerzas. De esta forma, la bacteria permanece oculta durante años, porque el afectado no sufre trastornos. En muchos casos, recién después de años o de décadas se presenta una gastritis crónica "sensible". En el 5 a 10% de los casos, el tejido permanentemente inflamado al final forma úlceras gastroduodenales. Además, la bacteria también favorece la aparición de cáncer de estómago, el segundo tumor maligno más frecuente en el mundo. Ante la importancia de esta bacteria no debe sorprender que sus dos descubridores, Warren y Marshall, fueran distinguidos con el premio Nobel de Medicina en 2005.

producen severos efectos secundarios. Por el otro, diversas cepas de *Helicobacter pylori* demostraron ser resistentes a una serie de antibióticos. Además, los tratamientos de este tipo son muy caros y para la mayoría de los pacientes de países en vías de desarrollo prácticamente inaccesibles. En estos países entre el 70 y el 90% de la población adulta está infectada. El 10% de los niños contrae la enfermedad entre el segundo y octavo año de vida. Lo ideal sería poder aplicar una vacuna profiláctica y terapéutica contra la bacteria, es decir, que por un lado debe impedir que la bacteria anide en la mucosa gástrica y, por el otro, en caso de infección, la elimine del estómago.

BLANCOS MELOCULARES PARA AL DEFENSA INMUNE

Desde comienzos de 1990, los científicos del departamento de Thomas F. Meyer del Instituto Max Planck de Biología de las Infecciones con sede en Berlín trabajan en el desarrollo de una vacuna con dichas características. También ellos tuvieron que buscar los antígenos →

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Hasta fines de la década de 1970, la única fuente de anticuerpos para la investigación o el tratamiento de enfermedades era la sangre de animales inmunizados. A este tipo de anticuerpos se los llama policlonales, porque se forman a partir de muchos clones diferentes de células B, de los cuales sólo uno se adecúa para una parte específica del antígeno que se utilizará para la inmunización. En realidad, toda respuesta inmune normal es policlonal. Además, la sangre del animal donante contiene numerosos anticuerpos que responden a antígenos muy diferentes, a los que estuvo expuesto recientemente o en el pasado lejano. Es muy difícil aislar un tipo de anticuerpo muy específico de una mezcla como esta. En el año 1975, Georges Köhler y César Milstein hallaron un método para producir anticuerpos monoclonales lo que en 1984 les valió el premio Nobel de Medicina. En este procedimiento, todas las células que producen anticuerpos son descendientes de una única célula y, en consecuencia, todas producen el mismo tipo de anticuerpo. La tecnología para la elaboración de anticuerpos monoclonales permite fabricar cantidades comercializables de anticuerpos específicos a un precio comparativamente aceptable. Georges Köhler fue director del Instituto Max Planck de Inmunobiología de Friburgo hasta su muerte, en el año 1995.

D ▲ La bacteria *Helicobacter pylori* recién fue señalada como causante de gastritis, úlceras gastroduodenales y cáncer de estómago a comienzos de la década de 1980.

sólo representan uno de los brazos del sistema inmune y su radio de acción es insuficiente para combatir todas las bacterias. El otro brazo del sistema inmune son los linfocitos T o, simplemente, células T. Los científicos todavía están buscando una estrategia de vacunación eficaz contra la bacteria *Helicobacter pylori* (Fig. D). Sin embargo, ya saben que los llamados linfocitos T colaboradores desempeñan un papel decisivo en la lucha contra este agente patógeno. Éstos liberan sustancias mediadoras, las llamadas **citoquinas** que, en un siguiente paso, activan las células B adecuadas. La respuesta humoral (es decir la producción de anticuerpos) a los antígenos que dependen de las células T, por lo general es más fuerte que a los antígenos que no dependen de ellas.

UNA BACTERIA QUE AFECTA EL ESTÓMAGO

A comienzos de la década de 1980, el patólogo australiano J. Robin Warren encontró bacterias espiroideas en biopsias de estómago practicadas a pacientes y supuso que se relacionaban con las gastritis. Hasta ese momento, se consideraba que el enojo crónico, el estrés y las preocupaciones eran los causantes clave de una gastritis o de una úlcera gástrica. Los médicos creían que someter al sistema nervioso a tensión permanente ocasionaba una mayor producción de jugo gástrico que luego atacaba la mucosa del estómago. Barry J. Marshall, uno de los colaboradores de Warren, pudo demostrar que *Helicobacter pylori* realmente produce gastritis al someterse él mismo a pruebas. Marshall simplemente tragó la bacteria contrayendo una gastritis bastante dolorosa que después

cag I: EL CÓDIGO DE ATAQUE DE LA BACTERIA

Tan sólo en Alemania, aproximadamente 20.000 personas enferman de cáncer de estómago por año. Otros factores como el consumo excesivo de alcohol y de nicotina y cierta predisposición genética, también representan un factor de riesgo importante. El riesgo de contraer cáncer de estómago se duplica cuando la infección es producida por cepas muy agresivas de *Helicobacter pylori* que poseen **factores de virulencia** específicos. Los científicos llaman región *cag I* a la región del genoma de la bacteria que proporciona las instrucciones para la producción de más de 30 proteínas diferentes que son virulentas, es decir, que provocan enfermedades. Entre otras cosas, participan en el desarrollo de un sistema de transporte molecular, a través del cual las proteínas patógenas son impelidas al interior de la célula huésped. Allí activan vías de señales intracelulares que conducen a cambios en las células de la mucosa gástrica y que, por ejemplo, generan mejores condiciones para colonizar a *Helicobacter pylori*.

LÍMITES DEL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

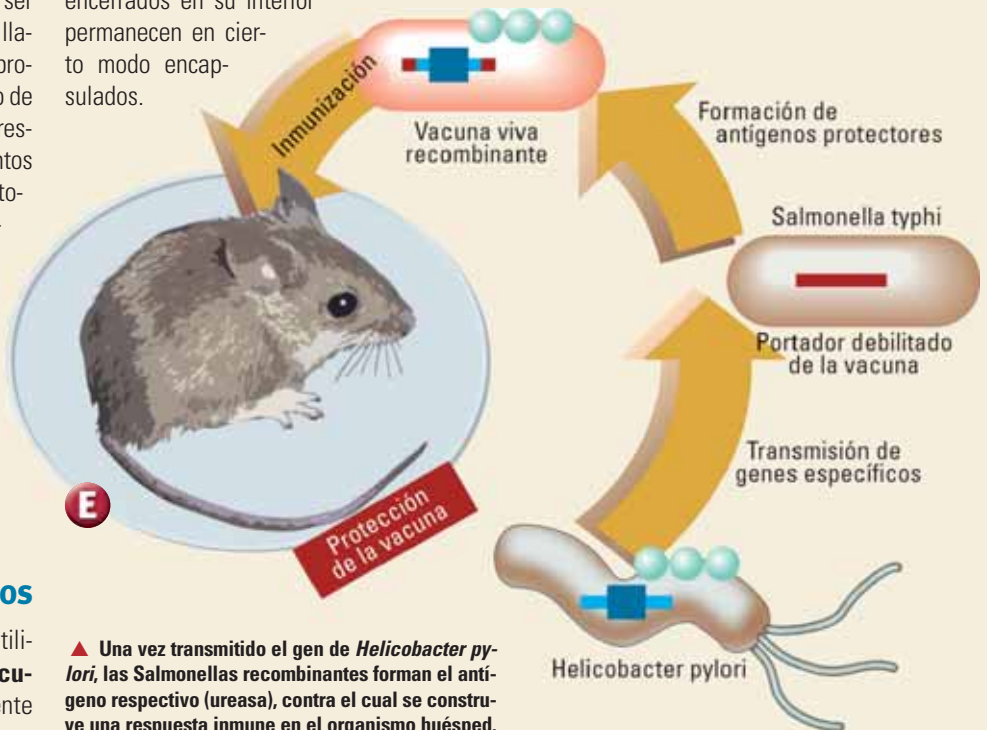
En la lucha contra este agente patógeno humano, el segundo más frecuente del mundo (los científicos estiman que casi la mitad de la población mundial está infectada con *Helicobacter pylori*) ya se conocen los límites del tratamiento con antibióticos: por un lado, el tratamiento de *Helicobacter pylori* es comparativamente prolongado y está supeditado a la aplicación de altas dosis de antibióticos que

→ apropiados. Para los científicos, el candidato con más posibilidades era la molécula ureasa. Esta enzima proporciona a la bacteria un "traje de protección químico" contra los ácidos gástricos: descompone la urea - que se forma en abundante cantidad en el interior del estómago - en amonio y carbonato de hidrógeno neutralizando los ácidos gástricos en el entorno cercano al patógeno. Normalmente, los microorganismos mueren en el medio ácido del jugo gástrico. En cooperación con un grupo de investigadores suizos, los científicos tomaron los dos genes que llevan las instrucciones para la construcción de las respectivas subunidades de la enzima ureolítica (ureasa) y las introdujeron en *Escherichia coli* para, mediante ingeniería genética, obtener antígenos puros. De este modo, pueden elaborarse **vacunas proteicas** que prácticamente carecen de efectos secundarios. Su desventaja consiste en que, en general, en su forma pura son demasiado débiles para activar una respuesta inmune efectiva. Por eso, su eficacia debe ser mejorada mediante sustancias auxiliares llamadas **adyuvantes**. La toxina del cólera producida por la bacteria *Vibrio cholera* es uno de esos adyuvantes. Esta toxina refuerza la respuesta inmune del cuerpo. Los experimentos en animales resultaron análogamente exitosos: más de la mitad de los ratones que habían recibido la vacuna de prueba compuesta por ureasa y toxina del cólera, y que luego fueron infectados, no se enfermaron. En los animales que ya estaban infectados y que sufrían de gastritis, se detectó una clara reducción en el número de gérmenes patógenos y los daños que habían sufrido en la mucosa gástrica sanaron.

SALMONELLA COMO PORTADOR DE ANTÍGENOS

El uso de estas toxinas puede evitarse utilizando bacterias como **portadores de vacuna**. Las Salmonellas son particularmente adecuadas porque también colonizan la zona gastroduodenal y activan diversos "puntos de conmutación" del sistema inmune, además de la respuesta de las células B, también la de las células T del sistema inmune humano. Sin embargo, para aplicar la bacteria como portador de la vacuna es necesario debilitar su virulencia para que no se produzcan reacciones indeseadas como diarrea o fiebre. Por otro lado, todavía debe activar una respuesta inmune efectiva entre los candidatos que fueron vacunados. Por eso, los científicos del Instituto Max Planck han probado en animales di-

versas cepas de *Salmonella* con diversas mutaciones. Mediante métodos de ingeniería genética, los investigadores pueden insertar al genoma de la *Salmonella* las instrucciones para la construcción del antígeno protector, es decir, la enzima ureasa de *Helicobacter pylori*. De este modo obtuvieron una vacuna viviente que, en ratones, ofrece un alto grado de protección contra las reinfecciones con *Helicobacter pylori* (Fig. E). En humanos todavía no se realizó un ensayo de estas características; pero en doce voluntarios los investigadores ya pudieron demostrar que el portador bacteriano debilitado activa notoriamente el sistema inmune sin presentar efectos secundarios indeseados. La intención es mejorar la eficacia de este recombinante, es decir, de esta vacuna viva modificada mediante ingeniería genética. Debido a que las bacterias que ingresan al cuerpo sobreviven durante algún tiempo en los macrófagos, los fagocitos del sistema inmune (Fig. A), los antígenos encerrados en su interior permanecen en cierto modo encapsulados.



▲ Una vez transmitido el gen de *Helicobacter pylori*, las *Salmonellas* recombinantes forman el antígeno respectivo (ureasa), contra el cual se construye una respuesta inmune en el organismo huésped.

Recién se liberan después de que las bacterias son destruidas y degradadas incorporándose al proceso de inmunización. En estos momentos, los científicos estudian si las cepas de *Salmonella* que disponen de un sistema de transporte para expulsar activamente el antígeno, poseen una eficacia mayor como vacuna. Hasta ahora, los resultados obtenidos en el laboratorio del Instituto Max Planck son muy promisorios. Sin embargo, todavía tardará unos cuantos años hasta que en el

mercado esté disponible una vacuna contra *Helicobacter pylori*.

COSTO-BENEFICIO DE LA INVESTIGACIÓN

El ejemplo del desarrollo de vacunas demuestra lo bien invertidos que pueden estar los recursos destinados a investigación. Los expertos del Banco Mundial y de la OMS han calculado lo que valen las vacunas y otras medidas sanitarias como medios de prevención de la muerte temprana o de la discapacidad. Según estos cálculos, las vacunas son una de las medidas económicas más viables. Por cada dólar estadounidense que se invierte en la vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola se ahorran 20; con la vacunación contra la difteria, la tos convulsa y el tétano, el factor de ahorro alcanza la relación de 1:30. Dado que el sarampión pudo ser erradicado por vacunación, los EE.UU. obtienen un beneficio anual de 500 millones de dólares.

PIE DE IMPRENTA

Sociedad Max-Planck, departamento de información y relaciones públicas, Hofgartenstraße 8, 80539 München / e-mail: presse@gv.mpg.de

Redacción: Dra. Christina Beck

Traducción: Astrid Wenzel

Diseño: www.haak-nakat.de

La versión en español se hizo con el apoyo del DAAD y con fondos del Ministerio de Relaciones Exteriores de Alemania.



SIEMENS

