Artículo de revisión

Vacunas en estudios clínicos para combatir la tuberculosis

Llamas-González, Y. Y. (1), Marino-Marmolejo, E. N. (2), Flores-Valdez, M. A. (3)

(1) Pasante de doctorado en Biotecnología Productiva, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.; (2) Dra. en Ciencias en Biología Molecular; investigador Asociado C, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y diseño del Estado de Jalisco, A.C.; (3) Dr. en Ciencias (Bioquímica); Director de Biotecnología Médica y Farmacéutica. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Resumen

La Tuberculosis (TB) es un problema de salud mundial, y es la principal causa de muerte entre millones de personas cada año, en comorbilidad con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En este trabajo se abordan los avances que existen en la actualidad con respecto al desarrollo de vacunas contra la tuberculosis, enfocándonos a aquellos ya en fases de investigación clínica. Sabemos hoy en día que la TB es una de las enfermedades más difíciles de controlar por lo que se continúa con la búsqueda para desarrollar una vacuna universal que sea protectora contra la enfermedad. Hasta el momento, existen casi 20 candidatos a vacuna en las diferentes etapas de ensayos preclínicos y clínicos, fruto de más de 3 décadas de investigación. El objetivo de estas pruebas clínicas es identificar una vacuna contra la tuberculosis que sea segura, más eficaz que la BCG, que sea ampliamente aplicable e intentar conseguir el control de la enfermedad. En la actualidad, el campo de estudio se ha centrado en la selección de antígenos que induzcan una mejor activación de la respuesta inmune y así estimular células que sean capaces de producir citocinas pro-inflamatorias, asimismo la manipulación de los componentes de la mucosa de pulmón pueden jugar un papel importante en la respuesta inmune protectora a la infección por *Mycobacterium tuberculosis.* Dentro de las perspectivas recientes existe la necesidad urgente de una vacuna altamente eficaz contra la TB pulmonar.

Palabras claves: Vacunas, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis.*

Abstract

Tuberculosis (TB) is a global health problem, being the leading cause of death among millions of people each year, mainly because of comorbidity with human immunodeficiency (HIV) virus. This paper is intended to address the progress that currently exists with regard to the development of vaccines against tuberculosis. We know today that TB is one of the most difficult to control infectious diseases, therefore, the search to develop a universal vaccine that is protective against tuberculosis still continues. So far, there are nearly 20 vaccine candidates being evaluated at different stages of preclinical and clinical trials. These clinical trials aim to identify a tuberculosis vaccine that is safe, more effective than BCG, which is widely applicable and contributes to control of the disease. At present, the field of study has focused on the selection of antigens that induce a better activation of immune response and thus stimulate cells that are able to produce pro-inflammatory cytokines; also, on the other hand, manipulation of the components of the lining of the lung can play an important role in the protective immune response to infection by *Mycobacterium tuberculosis.* Within the recent perspectives there is the urgent need of a highly effective vaccine against pulmonary TB.

Keywords: Vaccines, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis.*

1. ¿Por qué la vacuna BCG pierde su protección contra la Tuberculosis?

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) a personas susceptibles, conlleva a presentar la enfermedad activa, la cual es una enfermedad en la que muere cada 18 segundos una persona. La OMS estima que en 2020, hasta 36 millones de personas morirán de tuberculosis (TB) cada año.[18] La complejidad de la TB es un problema

Recibido: 03/02/2016
Aceptado: 01/08/2016

grave y la mortalidad representa sólo la punta del iceberg, donde poco más de 2 mil millones de personas en el mundo son clínicamente saludables pero infectados de manera latente con Mtb. La latencia de la TB es un foco potencial de reactivación y/o transmisión de la enfermedad. Estos números hacen que el agente infeccioso de la TB esté ampliamente extendido, y sea la principal causa de muerte en individuos infectados con VIH.[8]

Las alternativas actuales disponibles para lidiar con la TB son: quimioterapia y la vacuna con BCG (Bacille Calmette Guérin), misma que ha sido utilizada a nivel mundial durante casi 100 años. La vacuna BCG confiere protección durante la infancia por un periodo de 10 a 15 años contra la diseminación de la TB, no obstante la eficacia de protección es altamente variable contra la TB pulmonar en etapa adulta y en población senil.[6] Además la respuesta inmune generada por BCG es incapaz de esterilizar una post-infección con *M. tuberculosis* según reportes en una gran proporción de individuos que presentan una infección latente. Por razones desconocidas, la eficacia de protección de BCG y la durabilidad varía según condiciones geográficas y edad de la población.[12]

2. ¿Qué hacer al respecto?

El agente patógeno de la TB generalmente se elimina por la respuesta inmune natural, sin embargo, es común que se establesca una infección crónica a largo plazo.[5] Se ha intentado identificar la falta de una respuesta inmunitaria eficiente o que esta expresada de manera insuficiente en individuos que desarrollan la enfermedad, donde hasta ahora no se ha tenido éxito.[1] Sin embargo, la infección natural es una guía para intentar desarrollar nuevas vacunas.

Las nuevas investigaciones están enfocadas, entre otros aspectos, en cambiar la vía de administración de la vacuna y encontrar nuevos sitios imunogénicos del cuerpo, ya que la manera convencional es la ruta parenteral. Se ha encontrado que una inmunización intranasal presenta de manera significativa una mayor protección contra la TB pulmonar.[12]

Sin embargo, existen otras consideraciones a tomar en cuenta, como por ejemplo la gran variedad de cepas vacunales (22 especies) de BCG que se utilizan en diferentes partes del mundo, dando como resultado la gran variabilidad de protección que ofrece.[14] Por lo que algunos grupos han considerado el uso de otra *Mycobacteria ssp* para producir una vacuna eficaz contra la TB ya que ha quedado demostrado que la BCG actual no es la vacuna más adecuada al momento.

3. Rutas de inmunización

Cutánea vs intradérmica

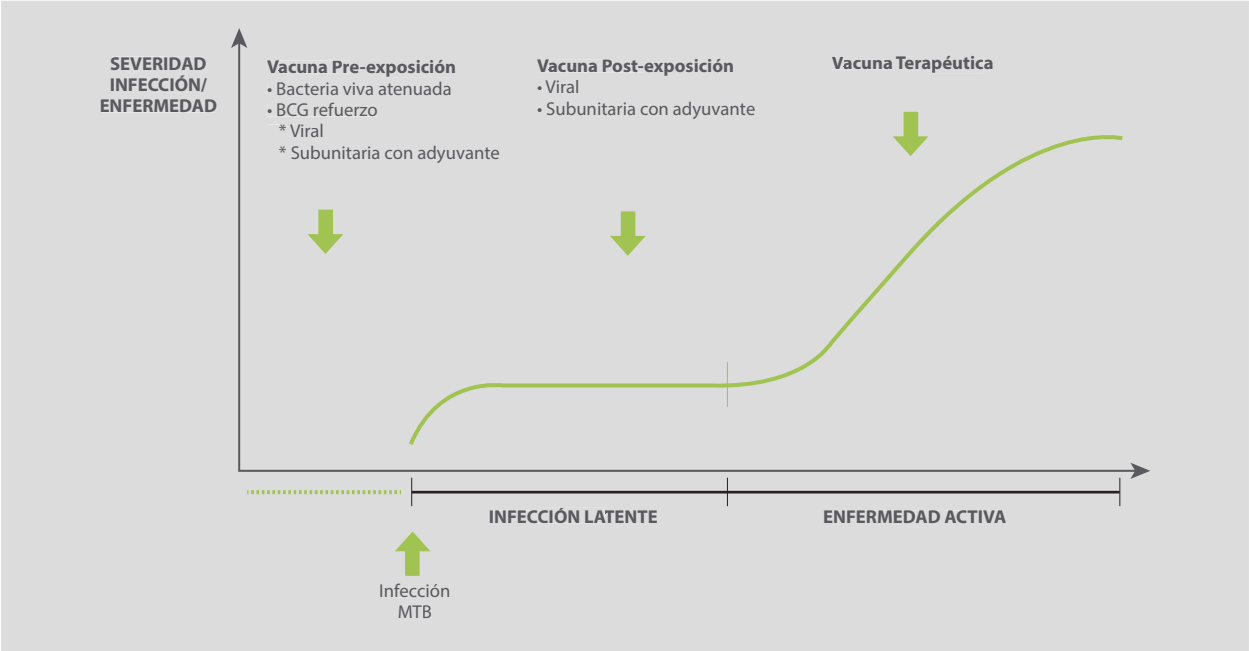
En un inicio la vacuna BCG era administrada por vía oral, posteriormente se aplicó de manera cutánea debido a una mayor inducción de una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardía como la prueba diagnóstica PPD.[2] Actualmente, la OMS ha recomendado la aplicación de la BCG de forma intradérmica en la región deltoides;[3] aunque en algunas ocasiones se sigue aplicando de manera cutánea. En algunos estudios se ha comparado la inmunización cutánea vs intradérmica y se ha concluido que al inmunizar de manera intradérmica se observó un mayor efecto en la respuesta de hipersensibilidad de tipo tardía y producción de citocinas tipo Th 1.[9] Estos estudios fueron soportados con otras investigaciones donde se demostró que la vacunación intradérmica reducía la incidencia de TB meníngea en la infancia.[6]

4. Estrategias generales empleadas

En los últimos 10 años, se han dado avances sustanciales en el campo de la vacunación contra la TB; donde más de una docena de nuevas vacunas se encuentran en ensayos clínicos. Estas vacunas se pueden dividir en diferentes categorías, dependiendo del tiempo de la administración comparado con la infección y/o vacunación con BCG y el sistema de entrega utilizado (ver Figura 1 representación esquemática y descripción de las vacunas en pruebas clínicas).

El desarrollo de nuevas vacunas contra la TB se ha centrado en seleccionar antígenos capaces de estimular la liberación de IFN-γ, evaluar el mecanismo probable de acción de la vacuna y encontrar sistemas de liberación adecuados capaces de proteger contra la infección inicial frente a la reinfección y contra la reactivación de la infección latente. La selección de una vacuna candidata para su evaluación también podría estar basada en paralelo con la protección de modelos animales.[4] En estudios recientes se ha evaluado la memoria inmunológica y la expresión genética de los candidatos a vacuna en pulmón de animales infectados, lo que ha llevado a ser revisada como una estrategia contra la TB.

Figura 1.
Diferentes tipos de vacunas para TB



Las vacunas se dividen en diferentes categorías dependiendo el momento de la administración y el sistema de liberación utilizado: las vacunas pre-exposición se administran antes de la infección con Mtb. Micobacterias viables modificadas para reemplazar a BCG como primer vacuna, siendo la vacuna clásica dentro de las vacunas pre-exposición. Hay dos vacunas diferentes en ensayos clínicos; la BCG recombinante ΔureC hly+ (VPM1002) y de micobacteria atenuada con dos genes eliminados (MTBVAC). Las vacunas de refuerzo de BCG incluyen antígenos proteicos de Mtb, que son expresados en vectores virales o liberados en un adyuvante. Actualmente existen varias vacunas subunitarias en ensayos clínicos basados en un sistema de entrega viral (MVA85A y Crucell Ad35) y proteína en adyuvante (H4/IC31 y M72F/AS01E); las vacunas post-exposición tienen como objetivo adolescentes y adultos con TB latente. La ID93 y H56/IC31 son vacunas subunitarias que han sido adaptadas a integrar antígenos teóricamente producidos durante latencia de Mtb con el objetivo de mejorar la respuesta inmune y control de la infección para prevenir la reactivación de la tuberculosis en individuos infectados de manera latente; las vacunas terapéuticas podrían ser utilizadas como complemento de la quimioterapia convencional para acortar el período de tratamiento y prevenir la recurrencia de la enfermedad. La vacuna RUTI es un extracto complejo de antígenos de micobacterias que se encuentra actualmente en ensayos clínicos.

5. Tipos de vacunas

Micobacterias vivas y genéticamente modificadas o no

Las vacunas con micobacterias vivas como la BCG recombinante o vacunas atenuadas a partir de Mtb sirven como sustitutos para la vacunación neonatal con BCG. Ejemplos de ello son: ΔureC hly+ (VPM1002) y la MTBVAC.[10]

Proteínas recombinantes con nuevos adyuvantes

H4:IC31 es un candidato vacunal para ser utilizado como refuerzo en personas que hayan sido vacunadas con BCG. Donde H4 es una fusión de dos inmunógenos de antígenos micobacterianos, TB10.4 y Ag85B más el adyuvante IC31; que es una mezcla de un péptido rico en leucina (KLKL5KLK) y un oligodeoxynucleotido ODN1a. Esta vacuna demostró un perfil seguro y además ser inmunogénica en adultos sudafricanos; donde se observó la estimulación de células T CD4+ productoras de citocinas como IFN-γ, TNF-α e IL-2. Esta memoria inmunológica persistió hasta el final del estudio. Uno de los efectos adversos más comunes del estudio fue el dolor en el sitio de la inyección. También se realizaron ensayos clínicos en humanos en Finlandia y Suecia, demostrando ser una vacuna segura.[7]

M72/AS01$_E$, es una fusión de proteínas recombinantes (M72) derivadas de Mtb32 y Mtb39 y el adyuvante AS01$_E$,

ha sido evaluada en ensayos clínicos Fase I y IIa (Figura 2) en adultos e incluyendo a apersonas infectadas con cargas altas de *M. tuberculosis.*[13] Sin embargo, también existen estudios donde fue evaluada en adolescentes que vivían en una región endémica de TB, donde no se tuvieron efectos adversos graves y se observó una respuesta robusta de células T incluyendo liberación de IFN-γ y producción de anticuerpos. Además se mantuvo una respuesta de células T CD4+ y CD8+ después de 6 meses de haber aplicado la vacuna.

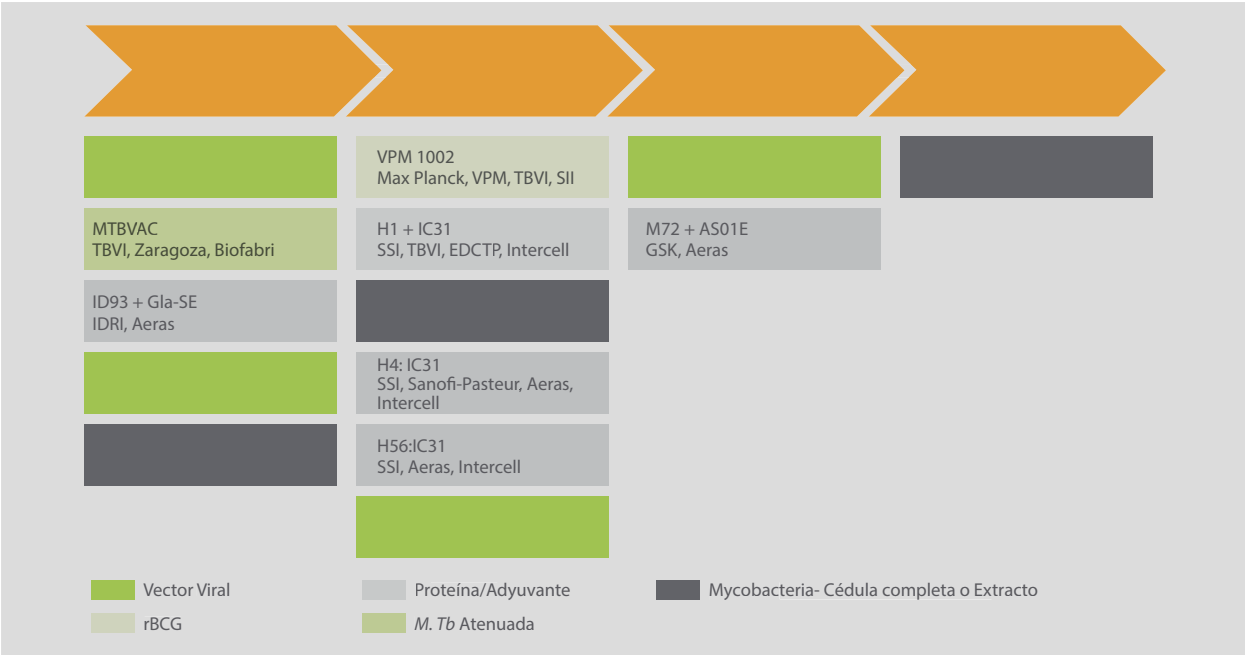
H56:IC31, es una vacuna subunitaria la cual consiste en la fusión de antígenos como Ag85B, ESAT-6 y Rv2660c con el adyuvante IC31[11] que han sido adaptadas a integrar antígenos de latencia de Mtb, con el objetivo de mejorar la respuesta inmune y control de la infección para prevenir la reactivación de la tuberculosis en individuos infectados de manera latente. Esta ha dado buenos resultados en primates y existen estudios clínicos en curso. Donde se ha completado el primer estudio en individuos infectados con Mtb y demostró ser una vacuna aceptablemente segura además con un perfil de tolerabilidad local. La ocurrencia de efectos adversos fue del 2% siendo bradicardia e hipertensión, donde se seguirán monitoreando en subsecuentes ensayos clínicos.

HBHA, contiene antígenos contra TB y heparina unida a hemaglutininas, es una vacuna caracterizada en un país con baja incidencia de TB que se utilizó para comparar entre niños que no tenían un historial de vacuna con BCG, niños con la enfermedad activa y niños con una infección latente de TB. Esta vacuna indujo una respuesta celular temprana en la tuberculosis infantil.[15]

Genes micobacterianos en vectores virales

Las vacunas de refuerzo de BCG incluyen antígenos proteicos de Mtb que son expresados en vectores virales o liberados en un adyuvante. Actualmente existen varias vacunas subunitarias en ensayos clínicos basados en un sistema de entrega viral como la MVA85A[16] y la A1D4, la cual contiene una mezcla de genes Rv1813, Rv2660c, Ag85B, Rv2623, y HspX emulsificadas en el adyuvante MTO, donde se observó un incremento de células T CD4+ productoras de IFN-g e IL-2 y T CD8+ productoras de IFN-γ.[17]

Figura 2.
Candidato a vacunas contra la TB desarrolladas a nivel global



Fuente: R. D. Ellis, M. Hatherill, D. Tait, M. Snowden, G. Churchyard, W. Hanekom, T. Evans, and A. M. Ginsberg, 'Innovative Clinical Trial Designs to Rationalize Tb Vaccine Development', *Tuberculosis (Edinb)*, 95 (2015), 352-7.

Conclusiones

En los últimos tiempos, uno de los principales obstáculos a los que se ha enfrentado la investigación contra la TB, es la complejidad de la patogenia de dicha enfermedad; sin embargo la búsqueda de una vacuna ideal contra la TB no sólo deberá impedir una infección primaria sino también cubrir los diferentes escenarios que se presentan, como por ejemplo, tuberculosis pulmonar, reactivación de la TB latente y/o reinfección de la misma.

Una de las posibles hipótesis a considerar es la revacunación con BCG en adolescentes, la cual pudiera proteger contra la infección primaria de Mtb, particularmente en áreas con niveles bajos de exposición por micobacterias ambientales; sin embargo esto aún no ha sido probado y se requieren más estudios epidemiológicos prospectivos, aleatorizados y controlados.

Algunas poblaciones de alto riesgo que pudieran ser consideradas en los estudios y posiblemente pudieran reducir el tamaño de la muestra serían mineros, presos o personas con silicosis, diabetes y otros factores que se asocian con mayores tasas de TB. Sin embargo, la vacunación de poblaciones seleccionadas de alto riesgo tendría que superar los factores que predisponen o por una respuesta inmune reducida que puede ser un obstáculo muy grande.[4]

Responsable de correspondencia, floresv@ciatej.mx y floresvz91@gmail.com

Referencias bibliográficas

1 Andersen P, Urdahl KB. *Tb Vaccines; Promoting Rapid and Durable Protection in the Lung,* Curr Opin Immunol, 35 (2015), 55-62.

2 Bricks LF, [*Percutaneous or Intradermal Bcg Vaccine?*], J Pediatr (Rio J), 80 (2004), 93-8.

3 Dagg B, Hockley J, Rigsby P, Ho MM. *The Establishment of Sub-Strain Specific Who Reference Reagents for Bcg Vaccine,* Vaccine, 32 (2014), 6390-5.

4 Ellis RD, Hatherill M, Tait D, Snowden M, Churchyard G, Hanekom H, et al. *Innovative Clinical Trial Designs to Rationalize Tb Vaccine Development, Tuberculosis* (Edinb), 95 (2015), 352-7.

5 Ernst JD. *The Immunological Life Cycle of Tuberculosis,* Nat Rev Immunol, 12 (2012), 581-91.

6 Fine PE, Variation in Protection by Bcg: *Implications of and for Heterologous Immunity,* Lancet, 346 (1995), 1339-45.

7 Geldenhuys H, Mearns H, Miles DJ, Tameris M, Hokey D, Shi Z, et al. *Trial Study Groupa, 'The Tuberculosis Vaccine H4:Ic31 Is Safe and Induces a Persistent Polyfunctional Cd4 T Cell Response in South African Adults: A Randomized Controlled Trial',* Vaccine, 33 (2015), 3592-9.

8 Sismanidis-Glaziou P, Floyd C, Raviglione K, Glaziou M, Sismanidis C, Floyd K, et al. *Cold Spring Harb Perspect* Med, 5:a017798 (2015).

9 Hussey GD, Watkins ML, Goddard EA, Gottschalk S, Hughes EJ, Iloni K, et al. *Neonatal Mycobacterial Specific Cytotoxic T-Lymphocyte and Cytokine Profiles in Response to Distinct Bcg Vaccination Strategies.* Immunology, 105 (2002), 314-24.

10 Kaufmann SH, Lange C, Rao M, Balaji KN, Lotze M, Schito M, et al. *Progress in Tuberculosis Vaccine Development and Host-Directed Therapies--a State of the Art Review*, Lancet Respir Med, 2 (2014), 301-20.

11 Luabeya AK, Kagina BM, Tameris MD, Geldenhuys H, Hoff ST, Shi Z, et al. *First-in-Human Trial of the Post-Exposure Tuberculosis Vaccine H56:Ic31 in Mycobacterium Tuberculosis Infected and Non-Infected Healthy Adults*, Vaccine, 33 (2015), 4130-40.

12 Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. *Prospects in Mycobacterium Bovis Bacille Calmette Et Guerin (Bcg) Vaccine Diversity and Delivery: Why Does Bcg Fail to Protect against Tuberculosis?*, Vaccine, 33 (2015), 5035-41.

13 Penn-Nicholson A, Geldenhuys H, Burny W, van der Most R, Day CL, Jongert E, et al. *Safety and Immunogenicity of Candidate Vaccine M72/As01e in Adolescents in a Tb Endemic Setting,* Vaccine, 33 (2015), 4025-34.

14 Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, Britton WJ, Curtis N. *Influence of Bcg Vaccine Strain on the Immune Response and Protection against Tuberculosis,* FEMS Microbiol Rev, 32 (2008), 821-41.

15 Schepers K, Dirix V, Mouchet F, Verscheure V, Lecher S, Locht C, Mascart F. *Early Cellular Immune Response to a New Candidate Mycobacterial Vaccine Antigen in Childhood Tuberculosis,* Vaccine, 33 (2015), 1077-83.

16 Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, Scriba TJ, Snowden MA, Lockhart S, et al. *Trial Study Team, Safety and Efficacy of Mva85a, a New Tuberculosis Vaccine, in Infants Previously Vaccinated with Bcg: A Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial,* Lancet, 381 (2013), 1021-8.

17 Wang Z, Zhang J, Liang J, Zhang Y, Teng X, Yuan X et al. *Protection against Mycobacterium Tuberculosis Infection Offered by a New Multistage Subunit Vaccine Correlates with Increased Number of Ifn-Gamma+ Il-2+ Cd4+ and Ifn-Gamma+ Cd8+ T Cells, PLoS One,* 10 (2015), e0122560.

18 WHO, *'Who Tuberculosis Fact Sheet 2015,'* 2015) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en> [Accessed March 20th, .