

05 DE AGOSTO DE 2002

Anormalidad del sistema inmune anula vacuna contra la enfermedad de Lyme

Una pequeña anomalía en el sistema inmune evitaría que ciertas personas respondan favorablemente a una vacuna contra la enfermedad de Lyme, informan investigadores del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

El descubrimiento de la anomalía del sistema inmune, que normalmente no tiene ningún efecto perjudicial sobre las personas que la tienen, subraya la importancia de las múltiples vías protectoras que utiliza el sistema inmune para defenderse de los microorganismos. Los estudios también sugieren varias formas para mejorar la vacuna contra la enfermedad de Lyme.

"El estudio indica que en la población humana hay una frecuencia baja de un gen variante que previene la respuesta a esta proteína vacunal y, por lo tanto, probablemente a algunos agentes infecciosos."

— **Richard A. Flavell**

Los investigadores, conducidos por Erol Fikrig y los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes Richard A. Flavell y Ruslan Medzhitov, quienes se encuentran en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, publicaron sus resultados en el número de agosto de 2002 de la revista *Nature Medicine*. Otros coautores se encuentran en el SmithKline Beecham Biologicals en Bélgica y en la Universidad de Carolina del Norte, en Charlotte.

La vacuna contra la enfermedad de Lyme, que fue aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas en 1998, generó una inmunorrespuesta protectora en el 95 por ciento de las personas que utilizaron la vacuna. Sin embargo, el fabricante de la vacuna GlaxoSmithKline, PLC, retiró la vacuna LYMERix del mercado en febrero de 2002, argumentando ventas bajas.

Durante los ensayos clínicos de fase III de LYMERix en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, los investigadores observaron que siete de 492 personas no generaron ninguna inmunorrespuesta a la vacuna. A Flavell y sus colegas les llamó la atención que un grupo tan pequeño no presentara ninguna respuesta, así que se propusieron intentar descubrir por qué.

A pesar de que numéricamente había muy pocas de estas personas, el número era significativo porque indicaba que en la población humana hay una frecuencia baja de un gen variante que previene la respuesta a esta proteína vacínica y, por lo tanto, probablemente a algunos agentes infecciosos, dijo Flavell.

La vacuna contra la enfermedad de Lyme se realiza a base de una proteína de la superficie celular de la bacteria causante, *Borrelia burgdorferi*, para generar inmunorrespuesta en seres humanos. Esa proteína, llamada proteína A de la superficie externa (OspA), está entre los antígenos inmunorreactivos más abundantes que se encuentran en la superficie de las bacterias que causan el Lyme.

Según Medzhitov, los científicos sospechaban que la inmunorrespuesta baja a la vacuna se podía deber a un defecto en un receptor de una familia de receptores de la superficie de un tipo de células inmunitarias, llamadas macrófagos. Cuando estos receptores, llamados receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), detectan moléculas características de la superficie de las bacterias, ayudan a activar al sistema inmune para defenderse contra las bacterias.

Debido a que los sistemas inmunes de los individuos responsivos (a la vacuna) se comportaban como si no pudieran reconocer a OspA, nuestra hipótesis fue que tenían un defecto en el sistema inmune innato y, por lo tanto, muy probablemente en los receptores de tipo Toll, dijo Medzhitov. Se sabía que el receptor TLR2 era fundamental para el reconocimiento de las lipoproteínas microbianas (una clase de productos bacterianos que incluye a OspA), y se sabía que el TLR2 cooperaba funcionalmente con TLR1 para formar heterodímeros, aunque no se conocía el ligando para el par TLR2/TLR1, dijo. Basándose en esta información, los científicos decidieron buscar defectos en los receptores TLR de las siete personas que no respondían a la vacuna.

Al estudiar a los macrófagos aislados de este grupo de personas, Medzhitov y sus colegas observaron que los macrófagos generaban una inmunorrespuesta baja a OspA. Por lo tanto, eso sugería que algo fallaba en el sistema de reconocimiento de estas personas, que involucraba muy probablemente a estos receptores de tipo Toll, dijo Medzhitov.

Estudios adicionales de los macrófagos revelaron que los componentes de la maquinaria del sistema inmune que dependían del TLR2 eran normales. Y al analizar los genes del TLR en los macrófagos, los investigadores no encontraron ninguna anomalía en el gen *TLR2* o en su proteína. Sin embargo, a pesar de que no encontraron ningún defecto en el propio gen

TLR1, encontraron que la expresión de la proteína TLR1 en la superficie de los macrófagos era más baja de lo normal.

Para llevar a cabo un grupo de experimentos paralelos, Flavell y sus colegas desarrollaron ratones mutantes que carecían del gen para TLR1. Los ratones que carecían del gen *TLR2* fueron obtenidos de otro grupo de investigadores. Al estudiar ambos tipos de ratones mutantes, los científicos encontraron que, al igual que los seres humanos del ensayo clínico de Yale, los animales también carecían de sensibilidad a la proteína OspA, aunque sus otras inmunorrespuestas parecían normales.

En estudios adicionales, los investigadores encontraron que los ratones deficientes en *TLR2* sólo generaban niveles más bajos de anticuerpos contra OspA cuando se los comparaba con ratones de tipo salvaje. Sin embargo, cuando los científicos agregaron un coadyuvante que mejoraba la inmunorrespuesta, los ratones deficientes en TLR2 respondían de forma semejante a los ratones de tipo salvaje.

Según Flavell, el descubrimiento de que la expresión deficiente de TLR1 está involucrada en la generación de una respuesta pobre a la vacuna para el Lyme, sugiere que la alteración de los componentes de la vacuna podría realzar su eficacia. Por ejemplo, dijo, un coadyuvante diferente podría mejorar la inmunorrespuesta al involucrar una vía alternativa del sistema inmune que evite la vía dependiente de TLR1.

Sin embargo, este problema es más amplio debido a que hay otras vacunas en las cuales encontramos individuos que no respondían y en las cuáles no se comprenden bien los mecanismos, dijo Flavell. Y puede haber situaciones equivalentes con estas vacunas, en las cuales se necesiten distintas formulaciones para superar la baja respuesta.

Medzhitov enfatizó la importancia del único defecto en los sistemas inmunes de las personas con respuesta baja. Es muy importante resaltar que los individuos que no respondían presentaban un defecto muy específico en el TLR1, dijo. Si el defecto hubiera sido más general, estas personas no habrían sobrevivido hasta la edad adulta. Sin embargo, sólo eran insensibles a un grupo reducido de patógenos y a este tipo particular de vacunación.

Según Medzhitov, la identificación del defecto específico en los individuos de respuesta baja a la vacuna podría mejorar de gran manera la comprensión de cómo se expresan los genes para TLR y de cómo viajan sus receptores a la superficie de los macrófagos.