

15 DE AGOSTO DE 2002

Nuevo tipo de vacuna contra la malaria es eficaz en ratones

Una nueva vacuna contra la principal toxina producida por los parásitos que causan la malaria puede aliviar algunos de los efectos más peligrosos de la enfermedad en ratones. Si se puede adaptar tal vacuna para que sea usada en seres humanos, ésta podría proporcionar la protección necesaria contra una enfermedad que mata a dos millones de personas por año en todo el mundo.

La malaria afecta aproximadamente a entre el cinco y el diez por ciento de la población mundial. Existe una gran demanda de drogas nuevas para combatir la malaria porque los parásitos que diseminan la enfermedad se están haciendo rápidamente resistentes a las drogas contra la malaria estándares, como la cloroquina y la mefloquina. Aunque las vacunas han sido propuestas como alternativa a la drogoterapia contra la malaria, ninguna ha resultado eficaz para combatir la enfermedad. Una de las claves para desarrollar una vacuna exitosa depende de la identificación de la molécula acertada que puede estimular una inmunorrespuesta contra el patógeno invasor.

"Estamos buscando una molécula económica y sintética que se pueda conjugar a una proteína portadora que esté aprobada para el uso en seres humanos."

— **Louis Schofield**

Actualmente, investigadores conducidos por Louis Schofield, becario de investigación internacional del Instituto Médico Howard Hughes, en el Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall en Melbourne, Australia, han identificado una toxina, el glicosilfosfatidilinositol (GPI, por sus siglas en inglés), que contribuye a la virulencia de la malaria en ratones, y muy probablemente en seres humanos. Los científicos publicaron su trabajo sobre el GPI en el número del 15 de agosto de 2002, de la revista *Nature*.

En 1886, Camillo Golgi propuso que la malaria producía una toxina que parecía estar asociada a las fiebres periódicas e intensas causadas por la infección, dijo Schofield. En 1993, publicamos resultados sobre las propiedades del GPI, mostrando que era una toxina que produce una respuesta inflamatoria potente en cultivos de células y en ratones. Ese trabajo

servió para proponer que el GPI era la toxina sobre la que Golgi había teorizado hace más de cien años. Nuestro trabajo también nos llevó a creer que el GPI constituía un excelente blanco de ataque para una vacuna.

El GPI es un glicolípido, molécula que consiste en azúcar y grasa y que es un componente de las membranas celulares. Schofield y sus colegas encontraron que una cadena de glicanos, que es un componente básico del GPI, era necesaria para que la molécula actuara como una toxina. Pensaron que este glicano sería un buen candidato para ser usado en una vacuna.

Los colaboradores de Schofield, Peter H. Seeberger y Michael C. Hewitt, en el departamento de química del Instituto de Tecnología de Massachusetts sintetizaron una forma pura de la molécula glicano del GPI. La elegante síntesis de Seeberger proveyó por primera vez de un medio para encarar el problema, dijo Schofield.

Para crear un compuesto que estimule una inmunorrespuesta, Schofield y sus colegas acoplaron el glicano sintético a grandes moléculas portadoras que activan el reconocimiento del sistema inmune. En pruebas iniciales, los investigadores encontraron que la vacuna contra GPI provocaba en ratones una respuesta compuesta de anticuerpos. Sus resultados sugirieron que el GPI del parásito de la malaria era lo suficientemente distinto de las propias moléculas de GPI de ratón, como para ser reconocido como extraño.

Los investigadores también probaron los efectos de los anticuerpos de los ratones inmunizados con la vacuna GPI en cultivos de células inmunitarias, llamadas macrófagos. Descubrieron que los macrófagos tratados con anticuerpos contra GPI presentaban reacciones inmunes altamente reducidas cuando eran expuestos a extractos del parásito de la malaria. Estos experimentos demostraron que el mismo GPI es una toxina palúdica capaz de producir inflamación.

Al estudiar la eficacia de la vacuna contra GPI, los investigadores encontraron que la vacuna aliviaba tres complicaciones de la enfermedad: acidosis sanguínea, edema pulmonar y síndrome cerebral, en el cual el parásito causa la obstrucción de las arterias cerebrales. Estos resultados demuestran no sólo la eficacia de la vacuna contra GPI en el mejor modelo animal disponible de la enfermedad, sino también que GPI es clave en la iniciación de todos estos efectos, a pesar de que no existían motivos para creer que estarían conectados de forma causal, dijo Schofield.

Según Schofield, los resultados proporcionan evidencia adicional de que el GPI es un buen candidato para ser usado en una vacuna. Encontramos efectos a lo largo de un rango de procesos lo suficientemente amplio, por lo que tengo la seguridad de que el GPI contribuye a la enfermedad en seres humanos, dijo. Sin embargo, todavía tenemos que ser cautelosos sobre la predicción de que podemos producir una vacuna contra GPI en seres humanos.

Durante los próximos años, Schofield y sus colegas crearán una variedad de vacunas contra GPI y las estudiarán en otros modelos animales de malaria.

Este artículo representa solamente una prueba del precepto, dijo Schofield. No representa un régimen optimizado a ningún nivel, ni en términos de la síntesis de la molécula GPI ni de la proteína portadora.

Schofield enfatizó que dado que el GPI es una molécula esencial en todos los parásitos de la malaria, una vacuna contra GPI eficiente que pueda ser usada en seres humanos podría resultar ser permanentemente eficaz. Estamos buscando una molécula económica y sintética que se pueda conjugar a una proteína portadora que esté aprobada para el uso en seres humanos, dijo. Y esta vacuna se podría administrar a niños para que produzcan anticuerpos muy específicos para el GPI parasítico y que no reaccionen de forma cruzada con el GPI humano.

El impacto clínico de tal vacuna podría ser enorme, dijo Schofield, ya que protegería a los niños durante los primeros años de vida, al darles tiempo para desarrollar inmunidad adquirida contra el parásito. El noventa por ciento de las fatalidades por malaria se da en niños pequeños, y lo que se espera a largo plazo es que tal vacuna pueda convertirse en parte de la inmunización estándar de la niñez, dijo.