



VIDA ACADÉMICA

Oración Finlay

Las vacunas Soberana como continuidad de la obra del Dr. Carlos J. Finlay. Reflexión en homenaje a su nacimiento y al Día de la Medicina Panamericana

The Soberana vaccines as the continuity of Dr. Carlos J. Finlay's work. Reflections in honor of his birth and Pan American Medicine Day

*Vicente Verez Bencomo, Yury Valdés Balbín, Dagmar García Rivera
Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba*

LA OBRA DE FINLAY EN LA PERSPECTIVA DE SU LEGADO AL DESARROLLO DE VACUNAS EN CUBA

Finlay dejó un legado para la ciencia cubana y universal con su descubrimiento de la transmisión de enfermedades a través de un agente independiente de la enfermedad y del enfermo, o sea, lo que actualmente conocemos como vector. Hay además otras razones que nos enorgullecen y nos comprometen al Instituto Finlay de Vacunas al llevar su nombre. Trataremos de esbozarlas a continuación en un breve recuento.

“Aprender lo necesario en pos de un objetivo”

Hacia finales de 1858 Finlay encontró una alcalinidad importante en la atmósfera de La Habana, por lo que concibe como hipótesis que dicha alcalinidad podría estar asociada con el desarrollo de la fiebre amarilla. Para avanzar en la hipótesis decide que necesitaba conocimientos de química y meteorología. Por eso decide aprender la química que necesitaba para comprender mejor el fenómeno con el profesor Casaseca Silván, iniciador de la enseñanza de la química en Cuba. También decide que necesitaba más conocimientos de meteorología los que alcanza de la mano del director del Observatorio de Meteorología del Colegio de Belén de La Habana, Benito Viñes Martorell. Así desarrolló su primer intento de entender la fiebre amarilla.

En el escenario de finales del siglo XIX ocurrieron muchos descubrimientos que cambiaron los conceptos del origen de las enfermedades. Finlay fue un activo participante de ese desarrollo con su afán de mantenerse actualizado. Para esa época ya se había recorrido un largo camino desde Hipócrates y la teoría del desequilibrio de humores como causa de las enfermedades pasando por las primeras hipótesis por el siglo XVI de agentes vivos como la causa de las enfermedades epidémicas, reforzadas con el descubrimiento en el siglo XVII de microscopio por van Leeuwenhoek. Ya entre 1860 y 1864, época en que comenzaba Finlay sus trabajos, Pasteur revoluciona el conocimiento con la demostración de su “teoría germinal de las enfermedades infecciosas”, según la cual toda enfermedad infecciosa tiene su causa en un germen con capacidad para propagarse entre las personas. La ruptura con la teoría de los humores y la generación espontánea se consolidó primero con su fermentación y desarrollo de microorganismos en caldos de nutrientes y luego con los trabajos, entre otros, de Koch, que con su técnica de cultivo puro



logró, en 1876, el primer aislamiento y propagación *in vitro* del bacilo del ántrax (*Bacillus anthracis*) y luego la demostración de que la enfermedad se podía transmitir sucesivamente a ratones sanos inoculándoles bacilos en cultivo puro.

Las estrategias para demostrar el origen bacteriano de una enfermedad tuvieron una fuerte influencia en Finlay y sus trabajos de fiebre amarilla. Se establecen criterios, aceptados universalmente, sobre todo por Koch, donde se dejaba bien claro lo que debía demostrarse para afirmar que un microorganismo era la causa de una enfermedad. Estos criterios se pueden resumir en que el microorganismo debe de estar presente en todos los individuos enfermos, debe poder aislarse del huésped y hacerlo crecer en cultivo puro. Su inoculación a animales sanos debe provocar la aparición de síntomas específicos de la enfermedad en cuestión y se debe poder aislarlo nuevamente del huésped infectado de forma experimental.

Finlay, imbuido en estos conceptos, empieza una carrera para tratar de encontrar la bacteria que provocaba la fiebre amarilla, para entender como ocurre el contagio y para estar en condiciones de establecer medidas para detener la transmisión.

Finlay en la carrera por aislar el ente causante de la fiebre amarilla

En agosto de 1886, en unión de su colaborador, el Dr. Claudio Delgado, Finlay comenzó a aplicar al estudio de la fiebre amarilla. Los procedimientos que tanto Pasteur como Koch desarrollaron, practicando cultivos de sangre y de otros productos de esa enfermedad en jaleas esterilizadas o en agar-agar importado, fue lo que les facilitó recurrir a los cultivos en medios sólidos. Con ellos comenzaron en Cuba formalmente los estudios de microbiología.

El aislamiento se volvía, sin embargo, elusivo, pues aunque se comenzaba a sospechar que podían existir otros entes diferentes de las bacterias, presentes en los medios filtrados (libres de bacterias), que podían provocar enfermedades, por ejemplo el mosaico en el tabaco, la existencia de los virus solo se confirmaría 15 años después de su muerte, en 1930.

Finlay y la comprensión de cómo ocurría el contagio

Una vez abandonada su hipótesis inicial y realizados estudios profundos, Finlay se encuentra con los trabajos del botánico Van Tieghem en el estudio de la roya del trigo provocada por el hongo *Puccinia graminis*, donde descubrió que para la transmisión se necesitaba del agracejo (*Berberis vulgaris*), que funcionaba como una planta intermedia sin la cual la transmisión no ocurría.

A partir de esta analogía, Finlay comienza a buscar lo que podría ser el agente intermedio en la transmisión de la fiebre amarilla. Ya en 1881 define que eran necesarias tres condiciones para que la fiebre amarilla se propagara, una de las cuales era la presencia de un agente intermedio, independiente de la enfermedad y del enfermo, pero imprescindible para transmitir la enfermedad del individuo enfermo al sano.

Fue entonces cuando emprendería un esfuerzo de más de 20 años para encontrar que el agente era un mosquito y encontrar el tipo de mosquito involucrado.

Finlay en la búsqueda de cómo detener el contagio

Es en la búsqueda de cómo detener el contagio donde sus trabajos se convierten en el brillante antecedente de lo que sería la vacunología cubana, la inspiración de la variolización de Jenner, introducida en La Habana a inicios del siglo XIX.

La primera vacuna a base de microorganismos atenuados fue descubierta por Pasteur (1880) a partir de cultivos viejos y poco virulentos (lo que hoy llamamos atenuados) de la bacteria responsable del cólera aviar (*Pasteurella aviseptica*). La inoculación del cultivo atenuado protegía las gallinas de contraer la enfermedad provocada por cultivos virulentos.

Finlay diseña sus famosas inoculaciones, presentadas por primera vez a inicios de 1884 ante la Sociedad de Estudios Clínicos de La Habana, en su trabajo "Fiebre amarilla experimental comparada con la natural en sus formas benignas". En total, entre 1881 y 1900, fueron inoculados 104 voluntarios, lo que lleva al descubrimiento de formas leves y benignas de fiebre amarilla, capaces de producir inmunidad.

No continuaremos en este trabajo la conocida historia que llevó a evitar el contagio a través de la protección contra los mosquitos que la transmiten. Nos vamos a detener en su concepto de "fiebre amarilla experimental comparada con la natural en sus formas benignas", brillante antecedente en el que el Instituto Finlay de Vacunas basa su más viva historia y tradición.

EL INSTITUTO FINLAY DE VACUNAS: OTROS ANTECEDENTES

A inicios de la década de 1980, una terrible epidemia de meningitis meningocócica del serogrupo B se convirtió en un azote de la infancia cubana, aterrorizando a nuestra sociedad. La inexistencia de vacunas contra este serogrupo se presentó como

un formidable reto científico para un grupo de jóvenes científicos cubanos dirigidos por Dr. José Carlos García. Posteriormente el liderazgo del grupo lo asume la Dra. Concepción Campa, lo que llevó en esa misma década a la vacuna Vamengoc BC, vacuna antimeningocócica contra la *Neisseria meningitidis* de los serogrupos B y C. El éxito en detener esta terrible epidemia es probablemente uno de los logros científicos cubanos más relevantes de los últimos decenios, y nos devolvió la tranquilidad a los padres.

Inspirados en ello, un colectivo de jóvenes, desde los laboratorios universitarios, desarrolló la vacuna Quimi-Hib, única vacuna hasta el momento producida con un antígeno totalmente sintético, que redujo a niveles muy bajos la meningitis y la neumonía provocada por otra bacteria, el *Haemophilus influenzae* tipo b. Contamos también con esa herencia de esfuerzo y compromiso sin límites en la institución que se honra con el nombre del más genial de los científicos cubanos.

Esa vocación nos llevó a ofrecerles a los organismos internacionales las vacunas de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C y W135, desarrolladas en colaboración con la empresa Biomanguinos, de Brasil, para combatir la meningitis en el cinturón africano, hacia donde el mundo rico no mira.

Siguiendo la tradición de luchar contra la meningitis y la neumonía, hemos avanzado mucho en la vacuna Quimi-Vio, la que va dirigida contra el neumococo, que cierra la triada de bacterias causantes de neumonía y meningitis en el niño.

El formante “quimi-”, en el nombre de esta última vacuna, hace honor a nuestra capacidad de hacer vacunas conjugadas con el concurso de la química, que desarrollamos durante años en la Universidad. También rinde honor en su nombre, con “vio”, a quien nos acompañó por más de 30 años, la Dra. Violeta, quien dedicó toda su vida a la búsqueda de vacunas para prevenir enfermedades terribles que afectan la infancia.

La inmunidad innata como herramienta

Iniciamos 2020, el año de la COVID-19, enfermedad que ha cambiado al mundo y también a nosotros. Lo primero que aprendimos en medio del terror por esta enfermedad altamente contagiosa y mortal, es que hay héroes capaces de enfrentarla, como mismo enfrentaron el Ébola. Llegue nuestro reconocimiento a la brigada Henry Reeves, que una vez más nos enseñó cómo es el rostro de un héroe moderno, capaz de por amor al prójimo y a nuestro país emprender un camino hacia el riesgo desconocido y salir victorioso.

Nuestro enfrentamiento a la COVID-19 en los inicios de la pandemia estuvo marcado por la falta de tiempo para adquirir los conocimientos necesarios para desarrollar una vacuna específica, por lo que en una primera fase, como la mayoría de los colectivos científicos en el mundo, nos dedicamos a evaluar el arsenal disponible. En términos de vacunas, apareció una corriente internacional que perseguía utilizar la estimulación de la inmunidad innata, inespecífica para tratar de combatir al virus. Nuestra primera experiencia se basó en utilizar Vamengoc BC ya que las vesículas de la membrana externa del meningococo que lo componen son conocidas por su fuerte estimulación de la inmunidad innata. Se diseñó y aplicó una intervención poblacional con el objetivo de reducir el riesgo de contagio y la gravedad de los síntomas.

En la intervención participaron casi 20 000 adultos entre 40 y 80 años de los municipios Centro Habana y Plaza. La intervención en sí resultó muy compleja de evaluar, pues eran varios los factores que impactaban en la reducción del riesgo de contagios y la gravedad de los síntomas. Entre ellos el de mayor impacto fue el confinamiento. No obstante, en el caso del Consejo Popular “Los Sitios”, de Centro Habana, donde el confinamiento resultaba menos efectivo a causa de la alta densidad poblacional, se pudo observar un efecto positivo de la vacunación.

El gran reto: la vacuna específica contra la COVID-19

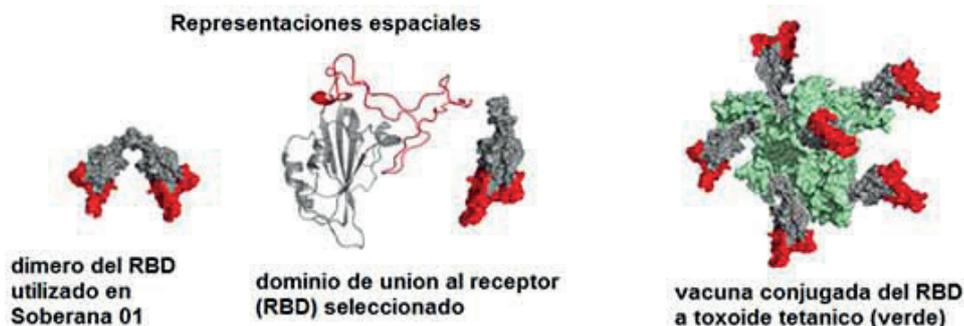
En el mes de mayo del 2020, las condiciones para enfrentar un proyecto de vacuna específica estaban creadas: en primer lugar, los conocimientos acumulados internacionalmente sobre el virus y la enfermedad; en segundo lugar, el control de la pandemia logrado en Cuba. El 19 de mayo, en un memorable encuentro con el presidente Díaz-Canel, se adicionó un tercer elemento. Él nos pidió que la tarea que permitiría cerrar el exitoso papel de la ciencia cubana en el enfrentamiento de la pandemia fuera la vacuna específica, y que Cuba necesitaba tener soberanía.

A partir de esa fecha, en el Instituto Finlay de Vacunas no se descansó. Surgen de esa forma 4 proyectos de vacunas, basados en el conocimiento confirmado en ese entonces. Los mismos se basan en la obtención de un fragmento de la proteína Spike (S) del virus llamado dominio de unión al receptor (del inglés Receptor Binding Domain). Este fragmento se sabía que era el blanco del 90 % de los anticuerpos neutralizantes al virus. Esa proteína era posible obtenerla por biotecnología en diferentes hospederos.

INSTITUTO FINLAY DE VACUNAS: LAS VACUNAS SOBERANA

Establecimos la estrategia que después llamaríamos Front Runner, para la cual a partir de vencer una primera prueba de concepto, cada proyecto se aceleraría a gran intensidad. Como la variable tiempo era la más crítica, fue necesario hacer apuestas técnicas para poder avanzar sin esperar a su confirmación. Así se definió que el antígeno viral sería un fragmento de la proteína S que contenía el RBD. Se decidió que su producción se realizaría en células de mamíferos, específicamente en células CHO. La institución especializada en nuestro sistema es el Centro de Inmunología Molecular, por lo que se derrumbaron las barreras y nos fundimos en uno solo para alcanzar el objetivo.

Así surgió el Frontrunner 1 y su primer ensayo, llamado **Soberana 01**. Este nombre prendió a tal punto en nuestra población como un rayo de esperanza que decidimos nombrar esa primera vacuna **Soberana** cuando inició sus ensayos clínicos el 24 de agosto. Esta primera vacuna estaba basada en una versión dimerica del RBD (figura). En rojo se señala el motivo de unión al receptor ACE2 de las células humanas.



Aquí el proyecto comenzó a sumar voluntades e instituciones y ha avanzado hasta hoy, momento en el cual estamos concluyendo la fase 1 de dos ensayos clínicos con 5 fórmulas que difieren en la dosis del RBD y la dosis de los adyuvantes: vesículas de membrana externa del meningococo o hidróxido de aluminio.

Más tarde, después de vencer la prueba de concepto, el segundo proyecto alcanzaba también la categoría de Frontruner, con lo que pasó a llamarse **Frontruner 2** o **Soberana 02**. Esta nueva vacuna, en la cual el mismo RBD monomérico está conjugado al toxoide tetánico, no tiene antecedentes en ninguna de las vacunas contra la COVID-19 que se encuentran actualmente en ensayos clínicos. Recibió la autorización de iniciar ensayos clínicos el 30 de octubre de 2020 y, luego de resultados preliminares muy positivos en la fase 1 de ensayos clínicos y excepcionales resultados en animales, entró en la fase II el 21 de diciembre.

Ambas vacunas Soberana se han beneficiado del apoyo del Estado y en general de la población. Además del Instituto Finlay de Vacunas, se unieron al desarrollo de estas vacunas el Centro de Inmunología Molecular y el Laboratorio de Síntesis Química y Biomolecular de la Universidad de La Habana. Gracias a esta alianza se logró llegar a esta vacuna innovadora y compleja tecnológicamente en muy breve tiempo.

Este es nuestro mayor homenaje a la memoria del más ilustre de los científicos cubanos, del cual nos sentimos muy orgullosos.

La Habana, 14 de enero del 2021

