

Candidatos vacunales contra *Mycobacterium tuberculosis*: una actualización del tema

Mycobacterium tuberculosis vaccine candidates: an update on the topic

MSc. Kirene Torres Téllez; MSc. Zaddys Ruiz Hunt; Dra. Lidyce Quesada Leyva

Departamento Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI). Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la eficacia protectora de la actual vacuna contra la tuberculosis, sirve para contrarrestar las formas pulmonares de esta enfermedad, su reactivación resulta variable o poco eficiente, lo cual impone la búsqueda urgente de nuevas alternativas profilácticas contra la enfermedad. El avance en la obtención de vacunas y de nuevas drogas más efectivas, depende en gran medida del conocimiento de las características del microorganismo, así como la respuesta del sistema inmune en función del agente patógeno.

Objetivo: realizar una revisión actualizada en bases de datos médicas sobre los candidatos vacunales contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica acerca del tema de un total de 60 artículos publicados en bases de datos médicas, se escogieron 38 artículos correspondientes a la última década para conformar la investigación. Se mostraron los temas más usados referentes al agente patógeno, *Mycobacterium tuberculosis*, candidato vacunal y los mecanismos de acción sobre el sistema inmune. Se profundizó sobre los tipos de vacunas y las potencialidades terapéuticas específicas para el *Mycobacterium tuberculosis*, además de evaluar la implicación inmunológica con relación al candidato vacunal.

Conclusiones: la simulación de la infección y los eventos inmunes que le suceden en el establecimiento de la inmunidad natural sin causar la enfermedad, son condiciones esenciales de una vacuna clásica.

DeCS: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS; VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS; NOXAS; INMUNIDAD ACTIVA; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: the effectiveness of the current vaccine against tuberculosis is useful to counteract the lung forms of the disease. Its reactivation is variable or hardly efficient, which calls for an urgent search for new prophylactic alternatives against the infection. The progress on obtaining new drugs and vaccine depends largely on knowledge about the characteristics of the microorganism as well as immune response according to the pathogenic agent.

Objective: to carry out an updated revision of vaccine candidates against *Mycobacterium tuberculosis* in medical databases.

Methods: a bibliographic review of 60 articles published in databases was conducted. Among them, 40 were selected from the last decade, in order to undertake the research. Most studied subjects were analyzed regarding the pathogenic agent, *Mycobacterium tuberculosis*, vaccine candidate, and action mechanisms about the immune system. Types of vaccines and particular therapeutic potential for *Mycobacterium tuberculosis* apart from assessing the immunologic reaction with respect to vaccine candidate were revised in depth.

Conclusions: simulation of the infection and events that come after during natural immunity without causing the disease are essential conditions of a classical vaccine.

DeCS: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS; TUBERCULOSIS VACCINES; NOXAE; IMMUNITY, ACTIVE; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Existen diversas infecciones en humanos causadas por múltiples especies con una importante morbilidad y mortalidad. Dentro de las tres de mayor incidencia está el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), causante de la tu-

berculosis. ¹ *M. tuberculosis* se disemina en el hospedero por extensión directa, a través de los conductos linfáticos y la corriente sanguínea, por los bronquios y el aparato gastrointestinal. ²

En la primoinfección, *M. tuberculosis* siempre se disemina desde el sitio inicial a los ganglios linfáticos regionales a través de la vía linfática.

Los bacilos pueden propagarse más lejos y alcanzar la corriente sanguínea; esta por su parte, distribuye los bacilos a todos los órganos.³

Una vez que las micobacterias se establecen en los tejidos, residen, sobretodo en el interior de los monocitos, células reticuloendoteliales y células gigantes.

La localización intracelular es uno de los factores que dificulta la quimioterapia y favorece la persistencia del microbio.²

La tuberculosis constituye un grave problema sanitario. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo tuberculoso (1 722 millones de personas) y la incidencia anual asciende a 10 millones de nuevos casos de tuberculosis activa con dos a tres millones de muertes por esta enfermedad. La morbimortalidad está relacionada de manera directa con las condiciones socioeconómicas, con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con la aparición de cepas resistentes y multirresistentes a los agentes antimicrobianos.^{3, 4}

Las condiciones geográficas, con grandes áreas de desiertos o selvas como en África, la mala infraestructura vial que dificulta el transporte, la ausencia de sistemas de distribución de agua potable, la mala accesibilidad a los servicios de

salud y en muchos casos el nivel cultural bajo y los elevados índices de desnutrición, argumentan la necesidad de diseñar y producir vacunas combinadas efectivas, que requieran de una sola aplicación, estables, que no requieran cadena de frío, con bajo costo de producción y de administración no parenteral. De este modo se garantizaría que con un solo contacto entre el servicio de salud y el paciente se garantice la prevención efectiva de varias enfermedades.⁵⁻⁹

En Cuba, en el año 2008, se reportaron 778 casos nuevos para una tasa de 6, 9 por 100 000 habitantes y en el 2010 se reportaron un total de 782 casos para una tasa de siete por cada 100 000 habitantes.^{3, 4}

El objetivo de toda vacunación es inducir inmunidad específica que evite la invasión del microorganismo, eliminar a estos microorganismos que han entrado en el huésped y neutralizar las toxinas microbianas. Una vacunación eficaz como medida de salud pública necesita que la inmunidad sea duradera, la capacidad de las vacunas para estimular a los linfocitos T y B de memoria es una importante consideración a la hora de diseñar la vacuna.^{10, 11}

El éxito de la inmunización activa para erradicar las enfermedades infecciosas depende de muchos factores. Por ejemplo, las infecciones que están limitadas a huéspedes humanos y que están causadas por agentes poco infecciosos cuyos antígenos son poco variables, son más fáciles de controlar por la vacunación. Por otro lado, la variación antigénica, la existencia de reservorios,

infecciones animales o ambientales y la alta infectividad de los microorganismos hace menos probable que la vacunación erradique una determinada enfermedad infecciosa.^{10, 11}

La única vacuna contra la tuberculosis que existe en la actualidad tiene una capacidad limitada de impacto en la epidemia global de tuberculosis. Conocida como vacuna BCG (Bacille Calmette-Guérin), protege a los niños de las formas graves de tuberculosis durante el primer año de vida. Sin embargo, no previene la tuberculosis pulmonar, que afecta al mayor grupo de personas infectadas: adultos y adolescentes. También se necesita una vacuna para proteger a los pacientes con tuberculosis latente, que no han desarrollado aún los síntomas de la enfermedad.¹⁰⁻¹³

Se justifica la investigación por la necesidad de sistematizar conocimientos donde se profundice sobre los tipos de candidatos vacunales existentes para *M. tuberculosis* y sus potencialidades específicas con repercusión en el sistema inmune.

Por lo antes expuesto se decidió realizar una revisión actualizada en bases de datos médicas sobre los diferentes candidatos vacunales contra *Mycobacterium tuberculosis*.

MÉTODOS

Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en

la década 2005-2015, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS).

Las bases de datos fueron: Pubmed central, Biomed central y Cochrane.

Se emplearon los descriptores del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

La estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras claves y los operadores lógicos:

1. *Mycobacterium tuberculosis*
2. Vaccine

Combinaciones de términos: 1 AND 2.

Los resultados de la revisión de los 38 seleccionados se comentan en esta sección de discusión, en tres bloques en dependencia de la acción del *Mycobacterium tuberculosis* sobre el sistema inmune que fuera descrita en los artículos: Tipos de vacunas, Composición de la vacuna, Acción sobre el sistema inmune del candidato vacunal.

DESARROLLO

Candidatos vacunales contra *M. tuberculosis*: su composición y mecanismo de acción

Vacunas de antígenos sintéticos y adyuvantes

Dentro de los tipos de vacunas existentes se encuentran las de antígenos sintéticos y su acción

inmunológica se basa en la síntesis de polímeros lineales y ramificados de tres a 10 aminoácidos en función de las secuencias conocidas de antígenos microbianos. Estos péptidos son débiles, inmunogénicos por sí mismos y necesitan acoplarse a proteínas mayores para inducir respuestas de anticuerpos. Es posible primero, deducir las secuencias proteicas de los antígenos microbianos a partir de la secuencia de nucleótidos y preparar grandes cantidades de proteínas por tecnología de ADN recombinante. Luego se analizan los péptidos solapantes y mediante análisis mutacional, es posible identificar epítopes o incluso residuos individuales que son reconocidos por las células T o B o que se unen a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para la presentación a los linfocitos T restringidos por el MHC. Dentro de las principales ventajas del uso de estas vacunas son su inocuidad y facilidad de uso. Dentro de las desventajas se encuentran: las vacunas de antígenos purificados estimulan respuestas de anticuerpos, pero no generan inmunidad de linfocitos T citolíticos, ya que estos antígenos administrados de manera exógena no entran de forma eficaz en la vía de presentación del antígeno del MHC de clase I y no son reconocidos por las células T CD8+. Esto limita mucho la utilidad de estas vacunas en las infecciones por multitud de microorganismos intracelulares.¹⁸

Se propone un candidato vacunal que clasifica en el tipo de vacuna descrito con anterioridad y proponen un estudio donde se evalúa la actividad inmunogénica de una vacuna recombinante modificada con el virus Ankara (MVA) construida

(MVA/IL-15/5Mtb) con cinco antígenos sobre-expresados de *M. tuberculosis* (antígeno 85A, Ag 85B, ESAT6, HSP60 y Mtb39), así como también la IL-15 como adyuvante molecular. Los estudios de sensibilización y reactivación homólogos mostraron que la vacuna MVA/IL-15/5Mtb, indujo una respuesta inmune protectora moderada pero muy persistente al menos 16 meses después de la inmunización inicial y el intervalo entre la sensibilización y reactivación no fue modificada la inmunidad protectora de la vacuna inducida anti-tuberculosis.¹⁹⁻²²

A 16 meses cuando la vacuna MVA/IL-15/5Mtb y el *M. bovis* (BCG) fue inducida, la protección fue equivalente, la respuesta protectora después de un ensayo reto con tuberculosis fue asociada con elevados niveles de IFN- γ , la interleucina (IL-17F), Cxc19 y Cxc110. Para amplificación de la potencial inmunización de la vacuna MVA/IL-15/5Mtb se probó un régimen de sensibilización y reactivación heterólogo, al usar un antígeno ESAT6-85B (E6-85), la proteína fusionada se formuló en Bromin dimetildiotacilamonium/Lipido A Monofosforil (DDA/MPL) como adyuvante como la vacuna sensibilizante y la MVA/IL-15/5Mtb virus recombinante como un agente de reactivación.

Al seguir la vacuna MVA/IL-15/5Mtb de reactivación de dos o seis meses a la inyección de la proteína fusión final, el régimen principal de reactivación provocó una respuesta protectora contra un *M. tuberculosis* aerogénico desafiado. Lo cual fue equivalente a esa inducción por BCG inmunizado. La memoria en un término largo

después de inmunizado con el régimen de combinación E6-85-MVA/IL-15/5Mtb fue asociado con una inducción de células T CD4 monofuncional y células T CD8 que expresó IFN- γ /factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), TNF α / IL-2, y IFN- γ /TNF α / IL-2. La protección de la BCG inducida en contraste se caracterizó por poco CD4 y CD8 monofuncional que expresó IFN- γ solo IFN- γ /TNF α /IL-2. Al tener en cuenta estos resultados se sugiere que el protocolo de sensibilización y reactivación heterólogo debe usar una vacuna debe usar una vacuna de tuberculosis MVA basal, después de una reactivación con la proteína TB/preparado adyuvante debía ser considerado para lograr estrategias de inmunización a la TB por larga vida o largos períodos, según se demuestra en este artículo donde se gráfica la expresión de IFN- γ por células T multifuncionales inducidas por vacunas.^{19, 23-25}

La iniciación de las respuestas inmunitarias dependientes de las células T frente a antígenos proteicos necesita que los antígenos sean administrados con adyuvantes. La mayor parte de los adyuvantes inducen inflamación local, con una mayor expresión de coestimuladores y producción de citoquinas como la IL-12 que estimula el crecimiento y diferenciación de las células T. Una alternativa a los adyuvantes es administrar sustancias que estimulan las respuestas de las células T (y que se desencadenan por los adyuvantes) junto con los antígenos. Por ejemplo, la IL-2 incorporada en las vacunas favorece una marcada inmunidad celular. Es posible incorporar coestimuladores o citoquinas en las vacunas de plásmidos al utilizar tecnología de ADN recombinan-

te. Las vacunas de ADN plásmido también estimulan la inmunidad humoral y celular, y no conllevan al riesgo de respuestas patógenas al vehículo.^{19, 26-28}

La IL-15 es homóloga a la IL-12 y transduce señales a través del complejo receptor de baja afinidad utilizado por la IL-2. La unión de la IL-15 a este receptor de baja afinidad de la IL-2 aumenta de forma importante tras la interacción de un polipéptido no señalizador unido a la IL-15.^{19, 29}

Vacunas de ADN

La inoculación de un plásmido que contiene un ADN que codifica un antígeno proteico da lugar a una respuesta inmunitaria humoral y celular frente al antígeno intensa y duradera. Es probable que algunas células presentadoras de antígenos (APC) profesionales sufren transfección por el plásmido y expresan péptidos inmunogénicos que desencadenan respuestas específicas. La característica de las vacunas de ADN es que, proporcionan el único abordaje sin microorganismos vivos para desencadenar marcadas respuestas de linfocitos T citolíticos (CTL). La facilidad para manipular ADN que expresan antígenos muy diversos y la capacidad de coexpresar otras proteínas que pueden aumentar las respuestas inmunitarias (como las citoquinas y los coestimuladores), la convierten en una técnica muy prometedora.²³

Hernández Pando R,³⁰ proponen la coinmunización con un plásmido DNA que codifica IL-12 y IL-18 con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG). En sus experimentos la vacuna BCG fue

muy protectora en estadios tempranos por infección con *M. tuberculosis*, pero esta eficacia protectora se redujo a estadios tardíos de la infección. La co-inmunización con la vacuna IL-12 DNA construida fue un poco más protectora a estadios tempranos de la infección y fue de manera significativa más protectora a estadios tardíos de la infección que la vacuna BCG simple, la primera indujo niveles de forma significativa más altos de INF- γ . La co-inmunización con la vacuna IL-12 DNA y la BCG indujeron más inmunidad de manera significativa más protectora a estadios tardíos de la infección que la vacuna BCG simple, la primera indujo niveles de forma significativa más altos de INF- γ . La co-inmunización con la vacuna IL-12 DNA y la BCG indujeron más inmunidad protectora y fue más efectiva para la infección contra infecciones progresivas de *M. tuberculosis*.

En este candidato vacunal la utilización de un plásmido que codifica IL-12 y IL-18 se podrá explicar ya que, la IL-12 procedente de los macrófagos es un potente inductor de la producción de INF- γ por el linfocito NK y de su actividad citotóxica. La IL-18 puede incrementar estas acciones. La IL-12 y la IL-18 también estimulan la producción de INF- γ por los linfocitos T, por tanto, representan un ingrediente primordial en este proceso y en la activación correspondiente de los macrófagos a través del INF- γ dentro de la inmunidad innata y la adaptativa. Los INF- α e INF- β también dilatan la capacidad citotóxica de los linfocitos NK, tal vez al aumentar la expresión de sus receptores para la IL-12 y, por consiguiente

su sensibilidad en este sentido. Los macrófagos producen IL-15, IL-12 e INF de tipo I como respuesta a una infección y por tanto, las tres estimulan a los linfocitos NK en el contexto de la inmunidad innata. Las concentraciones elevadas de IL-2 también promueven las actividades de los linfocitos NK, y a veces se recurre a su cultivo en IL-2 para favorecer la actividad citolítica de estas células.³⁰

La IL-12 es un heterodímero muy singular, constituido por dos subunidades distintas que se enlazan por un puente disulfuro con PM 35 y 40 kD. Se llamó en su origen, factor de maduración de linfocito citotóxico (CLMF) o factor estimulador de NK (NKSF). Es producida de manera predominante por células B y macrófagos activados. La producción de IL-12 por los macrófagos activados se suprime por la IL-4 y la IL-10. Promueve la proliferación de linfocitos T y NK activados, aumenta la actividad lítica de las NK y es el inductor más potente de la producción de IFN- γ por las células T y NK en reposo o activadas. Además induce de manera selectiva la diferenciación de linfocitos Th0 en Th1, pero suprime las funciones dependientes de Th2 como la producción de IL-4, IL-10 e IgE. Estas últimas capacidades se explotan en las preparaciones de vacunas, con la esperanza de que la inclusión de IL-12 también induce la producción de, TNF, IL-6 y en poca extensión de IL-2. Actúa de manera sinérgica con IL-2 en la promoción de respuestas de la célula T citotóxica.^{23, 24}

La Interleuquina 18 (IL-18) es de manera estructural homóloga a la IL-1. Transmite señales

por un receptor de tipo Toll, pero tiene una función muy diferente a la de la IL-1. La IL-18 es producida por los macrófagos en respuesta al lipopolisacárido y a otros productos microbianos. Estimula la producción del INF- γ por las células NK y las células T y establece una sinergia con la IL-12 en esta respuesta. Por tanto la IL-18 es un inductor de la inmunidad celular, en especial al combinarlo con la IL-12. Al igual que la IL-1 beta, la IL-18 se sintetiza como precursor que debe ser escindido para generar la proteína activa de forma biológica.^{23, 24}

Estudios *in silico* e *in vivo*

Los sitios discretos de una macromolécula que son reconocidos de forma individual por un anticuerpo específico o un receptor del linfocito T constituyen un determinante antigénico o epítopo. Una misma molécula puede contener varios epítopos, las células B y T pueden reconocer epítopos diferentes dentro de una misma molécula.

18

Se considera como epítopos, la secuencia más corta posible, que mantiene la capacidad estimuladora para células T, mientras el concepto de péptido inmunodominante incluye péptidos de cualquier longitud que contengan al epítopo que contiene las modificaciones cercanas a este.³¹

La formación de algunos epítopos en el caso de las proteínas, depende solo de la estructura covalente y la formación de otros, refleja una estructura terciaria. Los epítopos que inducen una respuesta inmunológica más intensa son llamados inmunodominantes. La interacción proteína-

proteína posee una elevada afinidad y estricta especificidad. Una única conformación y localización espacial son reconocidas por los anticuerpos en la superficie antigénica.³¹

El mapeo de epítopos T en proteínas antigénicas derivadas de patógenos relevantes, implica la identificación de secuencias aminoácidas que son reconocidas por linfocitos CD4+ o CD8+. Una molécula debe tener al menos un epítopo para células T para considerarse inmunogénica.³¹⁻³³

En humanos vacunados la coincidencia estructural entre un antígeno vacunal y una secuencia humana traería como resultado que la respuesta inmune que se produzca como consecuencia de la vacunación, sea de reactividad cruzada con auto antígenos y esto, por consiguiente, genera autoinmunidad.^{34, 35}

Los programas de predicción de epítopos T, brindan la opción de generar avisos de identidad con epítopos humanos o de otras especies cuando se le solicita el análisis. Estos programas identifican los epítopos que según esta característica pueden usarse como candidatos vacunales y que no generarían autoinmunidad.³⁵

Nguyen Thi TL, et al,³⁴ revisaron múltiples bases de datos publicadas, relacionadas con experimentos de expresión de genes de *M. tuberculosis in vivo* en diferentes estadios de la infección en humanos y animales. Identificaron 38 proteínas con elevada expresión en las fases activa, latente y de reactivación de la infección. Se llevó a cabo la predicción de epítopos T y B en dichas

proteínas.

Las regiones de cada proteína que contenían de manera simultánea epítopes T y B se seleccionaron y utilizaron para identificar regiones idénticas en *M. smegmatis* mediante el alineamiento de secuencias. Todos los alelos de la lista desde el 36 HLA clase I y 51 HLA clase II fueron seleccionados para la predicción del epítope T, se usó el HLApred como base de datos.

Dos servidores fueron combinados el Bcepred y ABCPred para linear la predicción de epítopes de la célula B, se combinaron para el servidor Bcepred 7 propiedades químico-físicas de aminoácidos expuestas a la superficie y por detrás de ellas con posibilidades antigénicas, para el servidor Bcepred 7 propiedades químico-físicas de aminoácidos expuestas a la superficie y por detrás de ellas con posibilidades antigénicas, para el servidor ABCpred se predijo que la longitud del epítopes es de 16 aminoácidos. Se llevaron a cabo estudios de inmunogenicidad humoral y reactividad cruzada con *M. tuberculosis* en ratones inmunizados con dos vacunas experimentales obtenidas a partir de *M. smegmatis* donde se demuestra la inmunogenicidad de los proteoliposomas y el reconocimiento de proteínas de *M. tuberculosis* por el suero de ratones vacunados con este candidato vacunal. Ellos sugieren a partir de los resultados obtenidos con los estudios *in silico* e *in vivo*, la potencialidad para evaluación futura de candidatos vacunales obtenidos a partir de *M. smegmatis* para la prevención de la tuberculosis.

Vacunas vivas atenuadas

Los candidatos vacunales clásicos necesitan simular la infección natural lo más cerca posible, sin causar la enfermedad, y a la vez reproducir los pasos y procesos que se suceden en el establecimiento de la inmunidad natural. Estudios epidemiológicos y experimentales indican que la infección previa con tuberculosis confiere protección relativa contra una enfermedad por reinfección. Esto sugiere que las vacunas vivas atenuadas que no causen enfermedad pueden generar protección, por lo que son probadas en inducción de una memoria duradera contra los patógenos intracelulares.³⁶

Valdés Hernández I,³⁶ basados en las ventajas inmunogénicas que ofrece el uso de vacunas vivas, plantean diferentes estrategias de este tipo al emplear mutantes auxotróficos de *M. tuberculosis*, BCG recombinante o micobacterias no tuberculosas.

Existen evidencias experimentales acerca de la protección conferida tras la vacunación con cepas vivas, inactivadas o fracciones proteicas de *Mycobacterium habana* TMC-5135 contra la infección por *M. tuberculosis*. Esta respuesta protectora parece ir aparejada de escasos signos de virulencia en los modelos animales ensayados, lo cual coloca al *Mycobacterium habana* dentro de los posibles candidatos vacunales contra la tuberculosis al ajustarse a la condición que impone una vacuna clásica de reproducir la infección y los eventos inmunes que le suceden lo más fiel posible a como ocurren de manera natural, sin

causar extensos daños en el receptor, según concluyen en consenso existe un optimismo renovado alrededor del desarrollo y uso de vacunas vivas atenuadas, como candidatos confiables a pasar a estudios clínicos Fase I en los próximos años.³⁶

La viabilidad, persistencia y alta inmunogenicidad son atributos requeridos para la generación de una vacuna exitosa contra la tuberculosis, basada en el uso de bacilos vivos, en virtud de conferir un nivel de protección adecuado.^{37, 38}

Los resultados demostrados a lo largo de los años de experimentación con *M. 'habana'* como candidato vacunal contra la TB, amerita la realización de nuevas investigaciones, pues se considera la promisoría posibilidad de emplear esta micobacteria como receptora de genes que codifiquen para proteínas inmunogénicas, al producir una cepa recombinante como nuevo candidato vacunal contra la tuberculosis.³⁶

La creación de vacunas más efectivas, y seguras contra la tuberculosis es una tarea que ningún país u organización puede hacer por sí solo. Existe un proyecto titulado Vacunas contra la tuberculosis: un plan estratégico para la próxima década, el cual hace hincapié en que las vacunas eficaces permanecerá fuera de alcance a menos que el mundo reúna los esfuerzos que permitan solucionar los enigmas científicos que obstaculizan el desarrollo de vacunas. Los autores exigen que los investigadores, los científicos, los médicos, fabricantes de vacunas, y los gobiernos de todo el mundo a trabajar juntos en la creación de nuevos enfoques en la investigación inicial en

el laboratorio y los ensayos clínicos en el campo a nivel mundial.¹⁰

Se estima la efectividad del costo potencial de una vacuna novel para el control de la tuberculosis, por ejemplo en África Sub-Sahariana y Zambia, relativo a la existencia de tratamientos observados de manera directa el alcance de la vacuna BCG en un curso corto y niveles corriente de respuesta. Inversiones en una vacuna tuberculosis de gran potencia, predicen un resultado a un costo considerable, así como la reducción de la morbimortalidad ante la tuberculosis al adicionarle la existencia de estrategias de control. Pero lograr una vacuna con un régimen de sensibilización/reactivación es más costoso y efectivo para un término prolongado.¹⁰

La vacunación es un poderoso método para prevenir las infecciones. Las estrategias de vacunación influyen en la utilización de microorganismos atenuados, proteínas purificadas y antígenos polisacáridos, vectores virales que expresan un antígeno conocido y ADN plásmido que codifica un antígeno.

CONCLUSIONES

La principal respuesta inmunitaria protectora es la inmunidad mediada por células a través de una respuesta de células T CD4+ Ag-específica potente y la producción de las citocinas asociadas a un patrón de respuesta Th1 que, le dan muerte al microorganismo fagocitado como resultado de la activación de macrófagos por las citoquinas derivadas de la célula T, también las células CD8+ y las asesinas naturales (NK) dan

muerte al microorganismo por lisis celular. La inmunogenicidad de una molécula está condicionada de manera fundamental a la presencia de epítopes de células T.

El crecimiento y la diferenciación celular están estimulados por la utilización de adyuvantes y de sustancias que estimulan las respuestas de las células T junto con los antígenos. La utilización de un régimen heterólogo de sensibilización y reactivación y la inoculación de un plásmido que contiene un ADN que codifica un antígeno proteico dan lugar a una respuesta inmunitaria humoral y celular de manera prolongada e intensa.

Los antígenos exógenos purificados administrados en vacuna no generan inmunidad de linfocitos T citolíticos, pero sí estimulan la respuestas de anticuerpos. La simulación de la infección y los eventos inmunes que le suceden en el establecimiento de la inmunidad natural, sin causar la enfermedad, son condiciones esenciales de una vacuna clásica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera León L, Pozuelo Díaz R, Molina Moreno T, Valverde Cobacho A, Saiz Vega P, Jiménez Pajares MS. Aplicación de métodos moleculares para la identificación de las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Nov 2009 [citado 12 Jun 2016];27(9):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3658811>
2. Parida SK, Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. *Curr Opin Immunol*. 2010 Jun;22(3):374-84
3. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Cuba. Anuario estadístico de salud 2009. La Habana: MINSAP; 2010. Comportamiento de la tuberculosis en Cuba; p. 32.
4. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Cuba. Anuario estadístico de salud 2010. La Habana: MINSAP; 2011. Comportamiento de la tuberculosis en Cuba; p. 22.
5. Brennan M, Stone M, Evans T. A rational vaccine pipeline for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Dec;16(12):1566-73.
6. Chegou N, Heyckendorf J, Walzl G, Lange C, Ruhwald M. Beyond the IFN- γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1472-1486.
7. Mwaba P, McNerney R, Grobusch M, O'Grady J, Bates M, Zulma A, et al. Achieving STOP TB Partnership goals: perspectives on development of new diagnostics, drugs and vaccines for tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2011 Jul;16(7):819-27.
8. Hatherill M, Verver S, Mahomed H; Taskforce on Clinical Research Issues, Stop TB Partnership Working Group on TB Vaccines. Consensus statement on diagnostic end points for infant tuberculosis vaccine trials. 2012 Feb 15;54(4):493-501.
9. Kaboru B, Uplekar M, Lönnroth K. Engaging

informal providers in TB control: what is the potential in the implementation of the WHO Stop TB Strategy? A discussion paper. *World Health Popul.* 2011;12(4):5-13.

10. Pérez Arellano JL, Sáenz Peláez O, Hernández Cabrera M, Moreno Maroto A. Situación actual y perspectivas clínicas de la tuberculosis. Problemas terapéuticos. *Enf Emerg* [Internet]. 2009 [citado 12 Jun 2016];7(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en www.researchgate.net/profile/Michele_Hernandez-Cabrera/publication/255647480_Situacion_actual_y_perspectivas_clinicas_de_la_Tuberculosis_Problemas_terapeuticos/links/54bee0480cf28ad7e7196594

11. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 6ta ed. Barcelona: Elsevier; 2008.

12. Kumar M, Khan FG, Sharma S, Kumar R, Faujdar J, Sharma R, et al. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* genes preferentially expressed during human infection. *Microb Pathog.* 2011 Jan;50(1):31-8.

13. Iseman MD, Heifets LB. Rapid Detection of Tuberculosis and Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2006;355(3):1606-07.

14. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Iseman MD, Heifets LB, Daley CL. Are phylogenetic position, virulence, drug susceptibility and in vivo response to treatment in mycobacteria interrelated?. *Infect Genet Evol.* 2012 Jun;12(4):832-7.

15. van Ingen J, de Lange WC, Boeree MJ, Iseman MD, Daley CL, Heifets LB, et al. XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2011 Aug;11(8):585.

16. Gandhi NR. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients coinfecting with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet.* 2006;368(2):1575-80.

17. Walls G, Bulifon S, Breyse S, Daneth T, Bonnet M, Hurtado N, et al. Drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in a national referral hospital Phnom Penh, Cambodia. *Glob Health Action* [Internet]. 2015 Jan [citado 2015 Mar 16];8:[about 6 p.]. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623609>

18. Rada E, Aranzazu N, Convit J. Immune response of Hansen's disease. *Invest Clin* [Internet]. 2009 Dec [citado 2015 Mar 16];50(4):[about 15 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20306725>

19. Albuquerque RG, Okazaki KM, Hirotsu C, Tomimori J, Tufik S, Andersen ML. Sleep, Hansen's disease and the immune system - A not so harmonic triad. *Med Hypotheses* [Internet]. 2015 May [cited 2015 Jun 16];84(5):[about 4 p.]. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686506>

20. Aziz BA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):1-7.

21. Jepsen DF, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Aabye MG, Changalucha J, et al. The use of combined heart rate response and accelerometry to assess the level and predictors of physical activity in tuberculosis patients in Tanzania. *Epidemiol Infect.* 2014 Jun;142(6):1334-42.
22. Stifter SA, Feng CG. Interfering with Immunity: Detrimental Role of Type I IFNs during Infection. *J Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2015 Jun 16];194(6):[about 10 p.]. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/194/6/2455.full.pdf>
23. Olivares Arzuaga N, Vila Infiesta A, Moya Torres A, Sarmientos Ramírez ME, Acosta Domínguez A, Norazmi MN. Papel de los anticuerpos en la protección contra *Mycobacterium tuberculosis*. *VacciMonitor* [Internet]. 2006 [citado 16 Jun 2015];15(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v15n3/vac04306.pdf>
24. Álvarez Cabrera N, Fernández Castillo S, Serpa Almaguer D, Serrano Hernández D, Zayas Vignier C, Cabrera Arias RA, et al. Avances en la caracterización de un proteoliposoma derivado de *Mycobacterium bovis* BCG como candidato vacunal contra la tuberculosis. *Vaccimonitor* [Internet]. Dic 2014 [citado 16 Mar 2015];23(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2014000300005
25. Achkar JM, Casadevall A. Antibody-mediated immunity against tuberculosis: implications for vaccine development. *Cell Host & Microbe.* 2013 Mar;13(3):250-62.
26. Ai W, Yue Y, Xiong S, Xu W. Enhanced protection against pulmonary mycobacterial challenge by chitosan-formulated polyepitope gene vaccine is associated with increased pulmonary secretory IgA and gamma-interferon(+) T cell responses. *Microbiol Immunol* [Internet]. 2013 Mar [citado 2015 Mar 16];57(3):[about 11 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1348-0421.12027/full>
27. Kolibab K, Yang A, Steven CD, Waldmann TA, Perera L, Morris SL. Highly Persistent and Effective Prime/Boost Regimens against Tuberculosis That Use a Multivalent Modified Vaccine Virus Ankara-Based Tuberculosis Vaccine with Interleukin-15 as a Molecular Adjuvant. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2010 May [citado 2015 Mar 16];17(5):[about 8 p.]. Available from: <http://cvi.asm.org/content/17/5/793.full.pdf+html>
28. Shin DM, Jeon BY, Lee HM, Jin HS, Yuk JM, Song CH, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Eis Regulates Autophagy, Inflammation, and Cell Death through Redox-dependent Signaling. *PLoS Pathogens* [Internet]. 2010 [citado 2015 Mar 16];6(12):[about 12 p.]. Available from: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1001230>
29. Kolibab K, Smithson SL, Rabquer B, Khuder S, Westerink MA. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults: analysis of the variable heavy chain repertoire. *Infect Immun* [Internet]. 2005

Nov [citado 2015 Mar 16];73(11):[about 11 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1273876/>.

30. Hernández Pando R. Nuevas vacunas contra Tb. Salud pública méx [Internet]. 2007 [citado 16 Mar 2015];49:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10649079>

31. Marrón González R. Potencial de los liposomas de *Mycobacterium smegmatis* como candidato vacunal frente a la tuberculosis [tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2010.

32. SF Martin. Adaptation in the innate immune system and heterologous innate immunity. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2014 Nov [citado 2015 Mar 16];71(21):[about. 15 p.]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-014-1676-2>

33. Daniels K, Hatfield S, Welsh R, Brehm M. MHC basis of T cell-dependent heterologous immunity to arenaviruses. Virology [Internet]. 2014 Sep [citado 2015 Mar 16];0:[about 4 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196705/>.

34. Nguyen LT, Borrero Maura R, Fernández Castillo S, Reyes Álvarez G, Pérez Arellano JL, García Santana MA, et al. Evaluation of the potential of *Mycobacterium smegmatis* as vaccine Candidate against tuberculosis by in silico and in vivo studies. Vaccinmonitor. 2010 Apr;19(1):20-6.

35. Addine Ramírez B, Marrón González R, Cale-

ro Ramos R, Mirabal Sosa M, Ramírez de la Cruz JC, Sarmiento García ME, et al. In silico identification of common epitopes from pathogenic mycobacteria. BMC Immunology [Internet]. 2013 [citado 2015 Mar 16];14(1):[about. 5 p.]. Available from: [bmcim-track/pdf/10.1186/1471-2172-14-S1-S6?site=bmcimmunol.biomedcentral.com](http://bmcimmunol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2172-14-S1-S6?site=bmcimmunol.biomedcentral.com)

36. Valdés Hernández I, Echemendía Font M, Mederos Cuervo L, Valdivia Álvarez JA, Montoro Cardoso E. Aspectos relevantes del uso de *Mycobacterium 'habana'* como candidato vacunal contra la tuberculosis. Vaccinmonitor. 2011 Dic;20(3):34-39.

37. Jae MY, Eun KJ. Host immune responses to mycobacterial antigens and their implications for the development of a vaccine to control tuberculosis. Clin Exp Vaccine Res [Internet]. 2014 Jul [citado 2015 Mar 16];3(2):[about. 18 p.]. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.7774/cevr.2014.3.2.155>

38. Velásquez J. Tuberculosis extrapulmonar en niños. Neumol Pediatr [Internet]. Mar 2015 [citado 16 Mar 2015];10(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/PDF/2015104/tuberculosis-extrapulmonar.pdf>

Recibido: 28 de junio de 2016

Aprobado: 21 de diciembre de 2016

MSc. Kirene Torres Téllez. Licenciada en Biología.
MSc. en Medio Ambiente. Profesor Instructor.
Departamento Centro de Inmunología y Produc-

tos Biológicos (CENIPBI). Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.
Email: kirene@iscmc.cmw.sld.cu