

5 de noviembre 2012

IIBBA – INBIRS - CIDIE

## Tres avances argentinos en vacunas

---

Investigadores del CONICET trabajan en el desarrollo de vacunas contra el VPH, VIH y la giardiasis

La vacunación es el método más exitoso para inmunizar nuestro organismo contra una enfermedad. El procedimiento consiste en administrar, por vía intravenosa, nasal u oral, microorganismos o sus derivados para estimular la producción de anticuerpos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la vacunación previene entre 2 y 3 millones de muertes al año en todo el mundo.

Tradicionalmente las vacunas son elaboradas a partir de microorganismos vivos que han sido atenuados – es decir, debilitados para no causar infecciones –, como el virus *vaccinia* causante de la viruela, o bien a partir de virus inactivados o muertos, como el utilizado en la vacuna contra la poliomielitis. Sin embargo, también se utilizan segmentos aislados del agente patógeno, como proteínas o péptidos, como es el caso de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano (VPH).

### Una vacuna alternativa para el VPH

Gonzalo Prat Gay y Leonardo Alonso, investigadores del CONICET en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IIBBA, CONICET- Instituto Leloir), desarrollaron una tecnología alternativa para producir una vacuna contra el VPH, que actualmente se encuentra en etapa preclínica.

“Históricamente, la gran mayoría de las vacunas se obtuvieron a partir del virus inactivado. Esto significa que estadísticamente el 99.99 por ciento de los virus están ‘muertos’, pero el 0,01 restante puede resultar en una cantidad significativa de personas infectadas en una población de 40 millones de habitantes”, explica Prat Gay.

La tecnología desarrollada por los investigadores consiste en ensamblar un virus idéntico al patógeno pero ‘vacío’, es decir que no contiene la información genética, por lo cual no es infeccioso ni puede replicarse. Para crear este “pseudovirus”, que activará la respuesta inmune del sistema, se aíslan segmentos de la cubierta externa del virus llamada cápside.

Prat Gay explica que “en el caso del VPH, la cápside que protege al virus está formada casi exclusivamente por una proteína, llamada L1, y es a partir de este componente que logramos ensamblar el virus ‘vacío’”.

Cuando el sistema inmunológico humano detecta esta partícula actúa como si estuviera frente al virus y despliega los anticuerpos para que no pueda replicarse ni propagarse. “Esto sucede porque externamente es igual al VPH. Estamos ‘engañando’ al organismo para que cuando el virus real llegue ya esté inmunizado”, explica Alonso.

Esta vacuna preventiva fue la primera desarrollada en el país, y podría llegar a ser la primera en producirse localmente. El uso de esta tecnología alternativa permitiría reducir los costos de producción: según los investigadores, las bacterias son un vehículo de producción muy sencillo y económico, a diferencia de la técnica de inactivación, que se emplea en las vacunas tradicionales. Según Alonso, a partir de un fermentador con tres litros de cultivo bacteriano se pueden obtener hasta trecientas dosis.

La vacuna, que actualmente se encuentra en fase de desarrollo, tiene la ventaja de cubrir tanto las cepas de VPH de "alto riesgo" de cáncer como las de "bajo riesgo", que causan lesiones benignas. Además, Prat Gay destaca que desarrollar esta tecnología base abre la posibilidad de usar la partícula pseudoviral de VPH como vehículo de vacunas para otras enfermedades.

“Es el ideal de vacuna porque es una de las más seguras que existen. Aunque muy pocos virus de importancia en salud tienen una cápside homogénea como el VPH, en el futuro gran parte de las vacunas serán producidas a partir de fragmentos proteicos de los virus, no de virus enteros”, concluye Prat Gay.

### **Generar conocimientos para una futura vacuna contra el VIH**

Magdalena Gherardi, doctora en ciencias biológicas e investigadora independiente del CONICET en el Instituto de Investigaciones Biomédicas y Retrovirus (INBIRS: ex-CNRS, CONICET-UBA), trabaja en investigación básica en el área de vacunas contra VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) para evaluar la necesidad de fabricar una vacuna específica para las variantes argentinas y con ello mejorar la protección contra el virus.

A partir del trabajo con modelos animales en ratones, el equipo del INBIRS observa las respuestas inmunes frente a los antígenos – sustancias que inducen la formación anticuerpos e inmunidad mediada por células en el huésped - específicos de las variantes BF de VIH que circulan en el país.

“Esta variante surgió por combinación de un virus subtipo B y otro subtipo F, y por lo tanto tiene en su genoma partes de uno y de otro”, explica Gherardi. De acuerdo con la investigadora en Argentina aproximadamente el 50 por ciento de las infecciones son causadas por variantes derivadas del subtipo BF mientras que la otra mitad son causadas por virus del subtipo B.

Además, se empezaron a aislar en forma minoritaria variantes del subtipo C en nuestro país. En África, donde surgió la epidemia, hay más variabilidad de concentración de subtipos, es decir, que casi todos los posibles están presentes. En cambio, en Europa y Estados Unidos sólo predomina el subtipo B.

La investigación de Gherardi consiste en inmunizar a los ratones con vacunas experimentales que tienen especificidad para las variantes de Estados Unidos y Europa (B) ó para las variantes BF, para ver cómo y en qué medida podría impactar la especificidad frente a los distintos subtipos en la prevención del virus en Argentina.

“Encontramos que la inmunidad que se genera es bastante subtipo específica, por lo que creemos que a futuro convendría desarrollar una vacuna que contenga antígenos para las variantes que circulan en nuestro país”, explica y continúa: “También demostramos que mezclando antígenos del subtipo B junto con las variantes BF podríamos provocar una respuesta inmune más amplia con posibilidad de abarcar ambos tipos”.

Según Gherardi estos avances sirven como precedente para que la vacuna que se implemente en Argentina en un futuro sea específica para la variante BF y permita obtener mejores resultados.

Las investigaciones del grupo de Gherardi han sido recientemente publicadas en la reconocida publicación especializada *PLOS ONE*.

## Inmunizar contra la Giardiasis

Fernando David Rivero, bioquímico, investigador asistente en el Centro de Investigación y Desarrollo en Inmunología y Enfermedades infecciosas en Córdoba (CIDIE, CONICET), diseñó junto a científicos del Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular (Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba) una vacuna por vía oral contra la Giardiasis, causada por el parásito *Giardia lamblia*.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud esta enfermedad infecta anualmente a 200 millones de personas en África, Asia y América Latina, con especial impacto en niños de hasta cinco años por ser una etapa del desarrollo donde la buena nutrición es fundamental.

El objetivo de la vacuna es combatir este parásito intestinal, que puede provocar desórdenes alimentarios severos y síndromes de mala absorción cuya forma más grave son la desnutrición, la deshidratación y la diarrea que en algunos casos pueden causar la muerte.

Este parásito se adhiere a la pared intestinal con ventosas y tiene la capacidad de bloquear los receptores que permiten el ingreso de los alimentos. *Giardia lamblia* se caracteriza por estar rodeado superficialmente por una cubierta de doscientas proteínas aproximadamente y es frente a este recubrimiento que se dispara la respuesta inmune. Al mismo tiempo, evade la reacción del cuerpo humano gracias a esta "cubierta" mediante un fenómeno conocido como variación antigénica.

"Descubrimos que cada vez que infecta al huésped muestra un tipo de proteína, como si fuera un disfraz, y cuando el sistema inmune comienza a reconocerlo y a protegerse, el parásito cambia esa proteína por otra distinta", explica Rivero.

Junto a Hugo Luján, investigador principal del CONICET y director CIDIE, Rivero desarrolló una tecnología para obtener un anticuerpo único y finalmente la vacuna.

"Lo que hicimos fue aislar todas las diferentes proteínas que están en la superficie de *Giardia* y administrarle al sistema inmune el repertorio completo de antígenos del parásito para protegerlo a futuro", comenta Rivero.

Además los investigadores encontraron que la administración vía oral, la misma por la que ingresa la *Giardia*, sería la mejor forma de inmunizar, ya que las proteínas llegan intactas al intestino donde son absorbidas y se genera una respuesta. Esto sucede porque mientras atraviesan el tracto digestivo - estómago e intestino- no son degradadas por el jugo gástrico ni las enzimas intestinales.

Rivero señala que la implementación de esta nueva vacuna oral sería una forma de abaratar los costos, lo que a su vez permitiría avanzar hacia una mayor cobertura. Además es un método no invasivo y sería mejor tolerado por los pacientes.

Por este trabajo Rivero fue nombrado Innovador Solidario del Año por la publicación *Technology Review en español*, dependiente del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) de Estados Unidos.

## Datos y estadísticas

### VPH

Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, se estima que 4 de cada 5 personas van a contraer uno o varios de los tipos de VPH en algún momento de sus vidas. Aunque la mayoría de los tipos no tienen consecuencias graves, el 99,7 por ciento de los cánceres de cuello de útero se vinculan con la infección por virus de papiloma humano.

Existen alrededor de cien tipos de VPH, de los cuales cuarenta afectan a la zona genital y/o anal, y se dividen en 2 grandes grupos: los denominados "de bajo riesgo oncogénico",

asociados a lesiones benignas como lesiones o verrugas, y los denominados “de alto riesgo oncogénico”, asociados a lesiones precancerosas.

El cáncer más frecuente causado por los VPH oncogénicos es el cáncer de cuello de útero en la mujer. En Argentina, esta enfermedad genera 3 mil nuevos casos por año y causa anualmente más de 2 mil muertes, aunque es totalmente prevenible si se lo detecta de manera temprana y se tratan las lesiones.

En 2011 el Ministerio de Salud incorporó la vacuna contra el VPH al Calendario Nacional de Vacunación de manera gratuita y obligatoria para todas las niñas de 11 años para prevenir el cáncer de cuello de útero.

## **VIH**

De acuerdo con el *Informe sobre la respuesta mundial al VIH/sida* en 2010 de la Organización Mundial de la Salud 34 millones de personas viven con el VIH/sida en el mundo, de las cuales 1,5 millones son latinoamericanos.

Según datos del Ministerio de Salud de la Nación y ONUSIDA, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, estiman que en Argentina viven alrededor de 130 mil personas infectadas con VIH.

Además señalan que “de los diagnósticos de nuevas infecciones producidos los dos últimos años, dos tercios son hombres, en promedio tienen 36 años los varones y 33 años las mujeres, el 20 por ciento son menores de 24 años y el 21 por ciento mayores de 45 años. El 35 por ciento vive en el área metropolitana de Buenos Aires”.

## **Giardiasis**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud esta enfermedad afecta anualmente a 200 millones de personas en África, Asia y América Latina.

Según la Organización Panamericana de la Salud, las enfermedades diarreicas agudas se encuentran entre las principales causas de muerte infantil en los países en desarrollo. Se estima que en el año 2000 se produjeron 1.500 millones de episodios de diarrea aguda que cobraron entre 1,4 y 2,5 millones de vidas.

Tanto la incidencia como el riesgo de mortalidad por patología diarreica son más frecuentes en los niños menores de cinco años, sobre todo entre los seis meses y los dos años de edad: aproximadamente el 85 por ciento de las muertes por diarrea ocurren en los menores de un año.

## **Acerca del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)**

Con más de 50 años de existencia, el CONICET trabaja junto al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación en la transferencia de conocimientos y de tecnología a los diferentes actores que componen la sociedad y que se expresan en ella.

Su presencia nacional se materializa en:

**Presupuesto:** con un crecimiento de 12 veces para el período 2003 - 2012, pasó de \$ 236.000.000 a \$ 2.085.000.000. En 2013 se incrementará en \$ 800.000.

**Obras:** el plan de infraestructura contempla la construcción de 91 mil m<sup>2</sup> con una inversión de \$ 420.000.000. De las 63 obras proyectadas, 33 ya están finalizadas. Los aportes provienen de fondos CONICET y del Plan Federal de Infraestructura I y II del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

**Crecimiento:** en poco más de 6 años se duplicó el número de investigadores y cuadruplicó el de becarios, con una marcada mejoría de los estipendios de las becas y los niveles salariales del personal científico y técnico, en sus diferentes categorías.

**Carrera de Investigador:** actualmente cuenta con 7.485 investigadores, donde el 49% son mujeres y el 51% hombres. Este crecimiento favoreció el retorno de científicos argentinos radicados en el exterior. En 2012 ingresaron 604 nuevos investigadores a la carrera.

**Becas:** se pasó de 4.716 becarios, en 2006, a 9.076 en 2012. El 80% del Programa de Formación se destina a financiar becas de postgrado para la obtención de doctorados en todas las disciplinas. El 20% restante a fortalecer la capacidad de investigación de jóvenes doctores con becas post-doctorales, que experimentó un crecimiento del 500% en la última década.

Para más información ingresar a: [www.conicet.gov.ar](http://www.conicet.gov.ar)

Contacto de prensa  
[prensa@conicet.gov.ar](mailto:prensa@conicet.gov.ar)  
+ 54 11 5983-1214/16

Estemos en contacto  
[www.conicet.gov.ar](http://www.conicet.gov.ar)  
[www.twitter.com/conicetdialoga](https://twitter.com/conicetdialoga)  
[www.facebook.com/ConicetDialoga](https://www.facebook.com/ConicetDialoga)  
[www.youtube.com/user/ConicetDialoga](https://www.youtube.com/user/ConicetDialoga)



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas  
Av. Rivadavia 1917 (C1033AAJ) República Argentina Tel. + 54 115983 1420