



Vacunas innovadoras en México

Avances y retos para el desarrollo de
una vacuna terapéutica contra
la enfermedad de Chagas

Dr. Jaime Ortega López, M. en C. Claudia Ivonne Flores Pucheta y Dra. Maria Elena Bottazzi



La enfermedad de Chagas es considerada una de las enfermedades desatendidas más importante a nivel mundial. Es causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*, que se transmite al humano principalmente de manera vectorial por el insecto conocido popularmente como “chinche besucona”, por transfusión de sangre infectada y de manera congénita, es decir de madre a hijo durante el embarazo. En México se reportan más de un millón de personas infectadas, cifra subestimada, si consideramos la falta de acceso a un diagnóstico oportuno en las zonas endémicas del país que son que las regiones geográficas definidas donde se presenta la enfermedad. Adicionalmente, se estiman entre 7 y 8 millones las personas infectadas en América Latina, y anualmente se producen 10 mil muertes.

Para el tratamiento de esta enfermedad existen dos fármacos (Benznidazol y Nifurtimox) que son eficaces durante las primeras semanas después de la infección

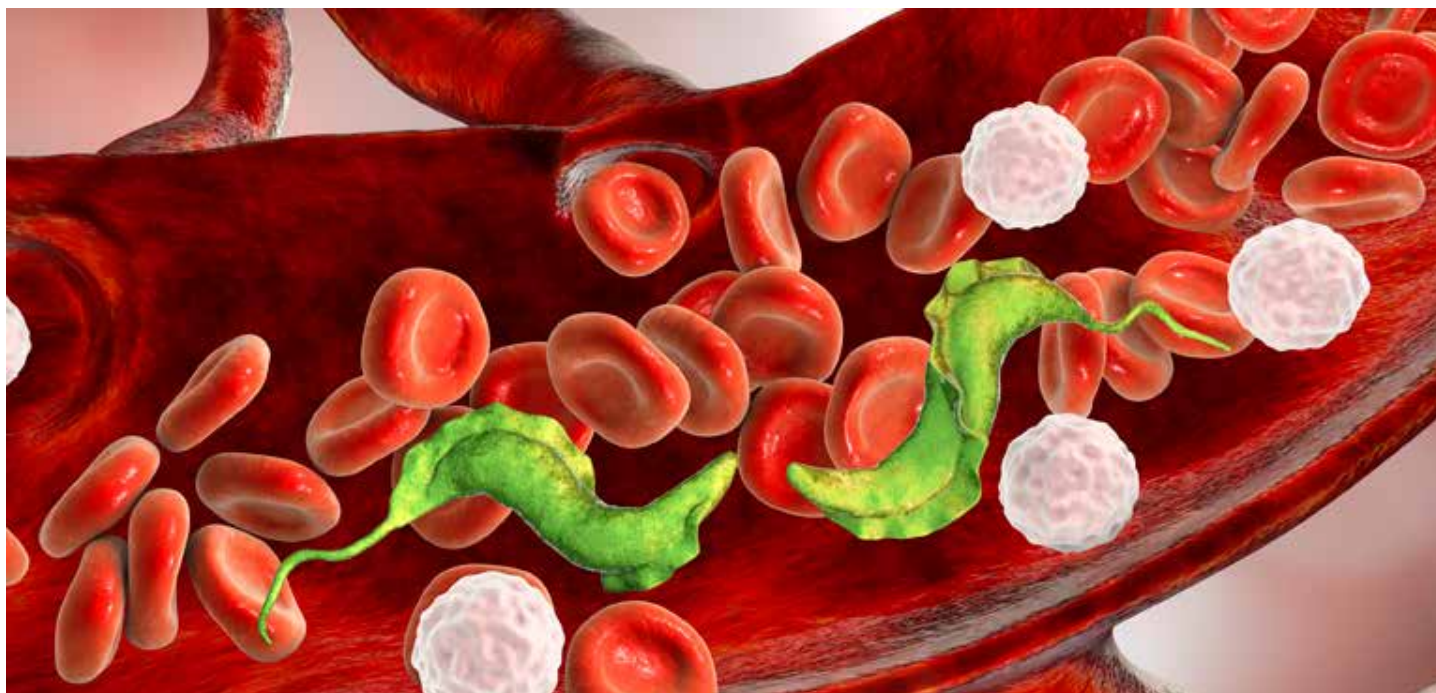
(fase aguda), cuando el parásito se encuentra circulando en la sangre. Sin embargo, debido a la falta de un diagnóstico oportuno y eficaz, el tratamiento de los pacientes rara vez ocurre en esta etapa. Después de la fase aguda la infección pasa desapercibida (fase indeterminada crónica), ya que el parásito se oculta en algunos órganos de la persona infectada, principalmente en el corazón y tracto gastrointestinal. Después de 10 a 30 años, en aproximadamente 30-40% de las personas en fase indeterminada, se empiezan a manifestar problemas serios de salud (fase determinada crónica) como complicaciones cardíacas y alteraciones digestivas. Desafortunadamente, los dos fármacos disponibles son poco eficaces en la fase determinada crónica, tienen graves efectos secundarios, además de estar contraindicados durante el embarazo (1).

Para disminuir la propagación de la infección, la OMS propuso como metas para el 2020: i) interrumpir la transmisión del parásito mejorando el control de la chinche

besucona, ii) mejorar el tamizaje en los bancos de sangre y iii) promover el diagnóstico y tratamiento oportuno de personas afectadas, especialmente las madres infectadas. Un estudio reciente muestra que de cumplirse las metas propuestas por la OMS en la península de Yucatán, se reduciría considerablemente la aparición de nuevos casos. Sin embargo, el control del vector se complica, ya que en las regiones endémicas tanto la fauna silvestre como la doméstica son los reservorios principales del parásito, por lo que resulta casi imposible su eliminación. Por lo tanto, para lograr un mejor control de la transmisión y progresión de la enfermedad de Chagas es urgente contar con estrategias integradas y paralelas como el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas innovadoras que acompañen los esfuerzos en educación de la población de las zonas endémicas, la generación de estudios epidemiológicos, la promoción de medidas sanitarias y mejoras ambientales para interrumpir la transmisión del parásito.



La enfermedad de Chagas se encuentra principalmente en América Latina y en particular en zonas de extrema pobreza, donde se transmite a los humanos por las heces de los insectos triatominos.



Trypanosoma cruzi parasita en la sangre

Vacunas innovadoras contra las enfermedades desatendidas

Las vacunas son la forma más eficaz y económica de prevenir y combatir las enfermedades infecciosas; desafortunadamente, su desarrollo es un proceso largo, costoso y de alto riesgo. Para que una vacuna esté disponible en el mercado, se requieren más de 10 a 20 años de estudios para seleccionar las moléculas o antígenos adecuados, desarrollar la tecnología para su producción y realizar las pruebas pertinentes para determinar la calidad, pureza, estabilidad, eficacia y toxicidad de las mismas. Todos estos pasos se tienen que evaluar primero en modelos preclínicos (en animales de laboratorio) y posteriormente en fases clínicas (en humanos). Después de que se cumplan todas las fases, se demuestre que la vacuna es eficaz y segura y que las agencias de regulación sanitaria aprueben el informe, es posible liberar la

vacuna para su aplicación en la población.

El desarrollo de una vacuna requiere de equipos de trabajo multidisciplinario con el conocimiento y la experiencia para realizar los procesos científicos, técnicos, logísticos y operativos muy complejos. Al tratar de desarrollar vacunas contra las enfermedades desatendidas, el reto es aún mayor. Por ejemplo, no existe el estímulo económico que atraiga el interés de las compañías farmacéuticas, ya que estas enfermedades afectan a la población más pobre. Adicionalmente, los recursos que se destinan para el estudio de la biología y patogenia de los organismos causantes de las enfermedades desatendidas son muy limitados. Por lo tanto, para avanzar en el desarrollo de vacunas contra estas enfermedades se requiere de estrategias empresariales y científicas innovadoras que conjunten esfuerzos de entidades públicas y privadas, académicas, gubernamentales y farmacéuticas para acelerar la transición de los descubrimientos obtenidos en el laboratorio hacia la in-

vestigación traslacional, la biotecnología de producción, la transición a estudios clínicos y eventualmente tener una vacuna disponible para su uso principalmente en el Sector Salud. El desarrollo de la primera vacuna terapéutica contra la enfermedad de Chagas es un ejemplo de la combinación de estas estrategias (2).

Avances y retos para el desarrollo de una vacuna terapéutica contra la enfermedad de Chagas

Con el objetivo de desarrollar la primera vacuna terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, en el 2010 se estableció un consorcio internacional entre el Baylor College of Medicine y el Texas Children's Hospital con su Centro de Desarrollo de Vacunas (CDV) en Houston, Texas, EUA, la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY) en Mérida, Yucatán y el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

Se estiman entre 7 y 8 millones las personas infectadas en América Latina, y anualmente se producen 10 mil muertes

(CINVESTAV) en la Ciudad de México. El objetivo de este consorcio internacional es desarrollar una vacuna terapéutica que al administrarse en individuos infectados y en fase indeterminada crónica (preferentemente antes de la aparición de cualquier síntoma cardíaco) potencialmente pueda prevenir o retardar la transición a una fase determinada crónica, donde aparecen las complicaciones cardíacas. Con base a múltiples evaluaciones y resultados preclínicos, usando modelos de inmunización en ratones y perros, plataformas de vacunas en forma de plásmidos (ADN) y en forma de proteínas recombinantes, se seleccionaron dos proteínas del parásito, conocidas como Tc24 y TSA-1. Estas proteínas serán usadas para el desarrollo de dicha vacuna terapéutica.

En este estudio utilizamos proteínas recombinantes que son aquellas que se obtienen a partir de una célula u organismo distinto al de origen. Un ejemplo es la producción de una proteína de la chinche besucona en la bacteria *E. coli*; cuando el

producto se acumula intracelularmente, se deposita como agregados insolubles llamados cuerpos de inclusión, de donde las proteínas pueden ser purificadas.

Brevemente, los estudios preclínicos demostraron que al administrar formulaciones conteniendo el ADN y/o proteínas recombinantes de Tc24 y TSA-1 (de forma individual o en combinación),

los animales infectados con el parásito *T. cruzi* tuvieron una reducción y/o mejoramiento de los síntomas cardíacos, indicando que estas moléculas pueden funcionar como una inmunoterapia.

En el 2011 y con el apoyo de la Fundación Carlos Slim, se lanzó formalmente la iniciativa para avanzar en el desarrollo, la producción y la evaluación preclínica y clí-

“La iniciativa para avanzar el desarrollo, la producción y la evaluación preclínica de una vacuna terapéutica contra la enfermedad de Chagas se enfoca en la creación y fortalecimiento de las capacidades biotecnológicas en México”



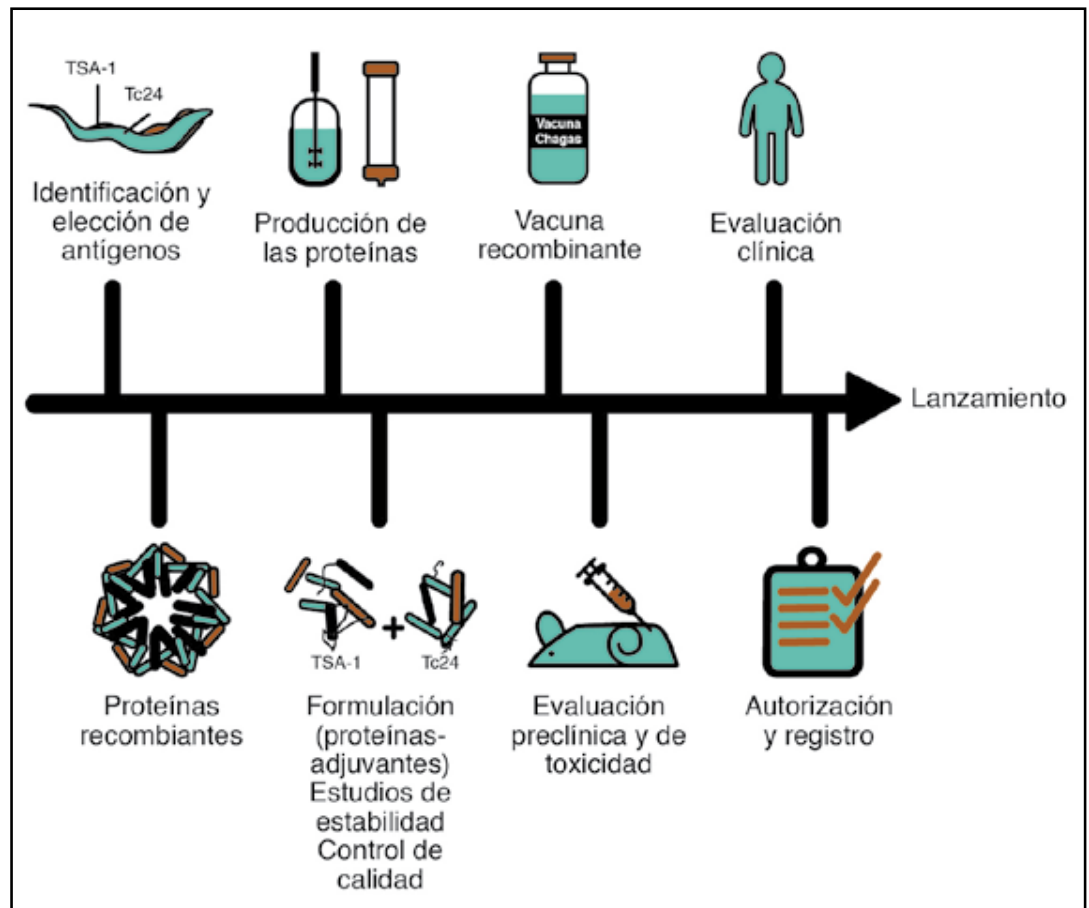
Equidad de género

Comisión de equidad de género IBT

El logro de la equidad de género requiere la participación de todos

igualdaddegenero.unam.mx

Figura 1. Proceso para el desarrollo de una vacuna terapéutica contra la enfermedad de Chagas



El Dr. Jaime Ortega López y la M. en C. Claudia Ivonne Flores Pucheta realizan su trabajo de investigación en el Departamento de Biotecnología y Bioingeniería del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). La Dra. Maria Elena Bottazzi es Co-directora del Centro de Desarrollo de Vacunas en el Baylor College of Medicine y el Texas Children's Hospital en Houston, Texas, EUA.

Referencias:

- 1 Organización Mundial de la Salud. 2019. La enfermedad de Chagas (trypanosomiasis americana). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).
- 2 Dumonteil E, Bottazzi ME, Zhan B, Heffernan MJ, et al. (2012), Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease: rationale and prospects. *Expert review of vaccines* 11, 1043-1055.

nica de una vacuna terapéutica contra la enfermedad de Chagas. Para el desarrollo de la vacuna se seleccionó una plataforma basada en proteínas recombinantes usando como antígenos candidatos Tc24 y TSA-1. Adicionalmente, el consorcio internacional tiene como objetivo incrementar la creación y el fortalecimiento de las capacidades biotecnológicas en México (2).

Como resultado de los esfuerzos del consorcio internacional, ambas proteínas se han logrado expresar con altos rendimientos en un sistema de expresión bacteriana; la proteína Tc24 de forma soluble y la proteína TSA-1 en cuerpos de inclusión (Figura 1). Para la molécula Tc24, se ha desarrollado un proceso de producción escalable, robusto y reproducible y se han concluido todas las pruebas de estabilidad y de caracte-

rización necesarias para su producción en condiciones de buenas prácticas de manufactura (GMP) que permita iniciar las pruebas de la fase clínica. Las pruebas pre-clínicas realizadas hasta la fecha en los modelos animales han demostrado que estos antígenos, formulados como vacunas terapéuticas, son efectivos induciendo, no solo una respuesta inmune deseable y segura, sino también efectiva, reduciendo las complicaciones de la enfermedad de Chagas crónica.

Para el 2020, como primera instancia, se ha escogido la vacuna conteniendo el antígeno Tc24 para realizar la primera transferencia tecnológica y avanzar su desarrollo en México. Esto incluirá la producción a escala piloto en condiciones de buenas prácticas de manufactura (GMP), la realización de un estudio de toxicidad en la Unidad

de Investigación Preclínica (UNIPREC) de la UNAM, la entrega de un paquete regulatorio a COFEPRIS para su revisión y eventualmente su aprobación y el inicio de un estudio de seguridad o de fase 1 en una población saludable en México. Esperamos que las experiencias de la iniciativa para el desarrollo de una vacuna terapéutica contra la enfermedad de Chagas sirva como ejemplo y reafirme que la inversión en el área de biotecnología es esencial para que México esté a la vanguardia. Las vacunas y los biofármacos desarrollados en México ofrecen la oportunidad de aumentar el poder económico del país, crear la autosuficiencia y reducir los costos de salud en enfermedades desatendidas como la enfermedad de Chagas.

Contacto: jortega@cinvestav.mx, bottazzi@bcm.edu