

## Desarrollo de una nueva vacuna contra la malaria

### *Desenvolvimento de uma nova vacina contra a malária*

### *Development of a new vaccine against malaria*

Reseña de la conferencia del Dr. Manuel E. Patarroyo en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. 25 de febrero de 2013

**Rafael J. Garcia-Villanova**

Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. España

El Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), constituido entre sus facultades de Medicina y Farmacia, invitó al Dr. Patarroyo a impartir una conferencia sobre los avances en su investigación sobre la nueva versión de su vacuna contra la malaria. En un Salón de Actos que se llenó al completo de estudiantes, profesores, investigadores y periodistas, el decano de nuestra facultad, Antonio Muro, catedrático de Parasitología y anterior director del CIETUS, presentó al conferenciante. El decano puso de relieve los conocidos datos de prevalencia de malaria, en la actualidad restringida a las regiones tropicales y subtropicales de tres continentes, África, Asia y América, y con el 90 % de los registros globales de muerte por esta enfermedad concentrados en el África subsahariana. Erradicada en los países del sur de Europa hacia mitad del pasado siglo, vaticinó un posible retorno por causa del cambio climático, que volvería a proveer las condiciones ambientales para la vida de las varias especies de mosquitos transmisores, todos del género *Anopheles*. Resaltó, por apenas conocido, los ya más de 220 casos registrados en Grecia y el único caso español, de momento, declarado en la provincia Zaragoza. Naturalmente, sin contar los contraídos en desplazamientos a países endémicos.

Gran divulgador y comunicador, comenzó el Dr. Patarroyo haciendo historia de su dedicación casi obsesiva y altruista a la búsqueda de la vacuna definitiva en su Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC). Y habló de sus éxitos y de sus fracasos. Hacía muchos años que se convenció de que no sería una vacuna biológica la que conduciría a la prevención definitiva del paludismo. En efecto, la frecuente mutación en el organismo humano de la especie mayoritariamente responsable, el parásito *Plasmodium falciparum*, hacía ineficaces los muchos intentos. El parásito, que invade los hepatocitos y eritrocitos, se adhiere a la superficie

de estos últimos produciendo unas proteínas que facilitan su adherencia al endotelio. La naturaleza de estas proteínas cambia con enorme velocidad, lo que hace que su poder antigénico resulte inútil ya que los anticuerpos producidos en las siguientes semanas resultan ineficaces frente a los nuevos antígenos. Igual ha ocurrido en su terapia con los fármacos derivados de la cloroquina y con otros ensayados más recientemente. Por ello, hace más de 25 años que concluyó que sería una vacuna obtenida mediante síntesis química, basada en un diseño molecular que previera todos los posibles mutantes del parásito. A comienzo de los años 1980 sintetizó la SPf66, que fue probada por la OMS entre 1986 y 1988 en Gambia, Tanzania y Tailandia con desigual éxito: un 30-60 % en adultos, aunque podía llegar al 77 % en niños. Actualmente la OMS no reconoce a ninguna como eficaz, pero esta ha sido la de mayor tasa de éxito. Más recientemente, el español Pedro Alonso ensaya otra de los laboratorios GlaxoSmithKline con resultados esperanzadores.



Continuó con la idea de una vacuna de síntesis química, pero ahora su diseño partiría de una estrategia diferente. Decide entonces lo que expuso como "una lógica y racional metodología para el desarrollo de cualquier vacuna, un método lógico universal para hacer vacunas": 1º Identificar la secuencia de aminoácidos de los péptidos responsables de la invasión de malaria para inducir una respuesta inmune; 2º Reconocer la estructura tridimensional de estos péptidos; 3º Deducir las reglas matemáticas que determinan su configuración. Ello ha supuesto descender al nivel estructural y atómico en la comprensión de los mecanismos implicados en la interacción entre parásito, anticuerpos y fármaco.

Como es sabido, son sólo las hembras del parásito las que se alimentan de sangre para poder madurar los huevos, y así se produce la inoculación; entre humanos puede también transmitirse por transfusión sanguínea o por vía placentaria al feto. En 1984, observando el suero infestado con malaria, investigó los anticuerpos producidos por el antígeno del parásito en la membrana de los eritrocitos. Y años más tarde su equipo analizó y elucidó mediante RMN la estructura del péptido de *P. falciparum* EBA-175, que muestra alta capacidad de unión a los eritrocitos. Estudió también sus análogos y ya en los primeros años de este siglo describe la estructura del péptido que se correlaciona con una inmunidad protectora. Y publica (2004) que acortando y modificando la región  $\alpha$ -helicoidal del péptido 1513 MSP-1 se puede inducir protección inmune. Para todo ello ha revisado antes cómo y donde se unen los péptidos que inmunizan contra el virus de la gripe, y entonces estudia cómo distorsionar la estructura del esqueleto del péptido de la malaria para que quepa en las moléculas MHC clase II, que hacen a los péptidos inmunogénicos y protectores. En 2010 concluye que una modificación de los puentes de H establecidos con los aminoácidos que son necesarios para la unión a la célula infestada, permite inducir inmunidad estéril contra el parásito. Finalmente, en 2011 sintetiza y describe funcional, inmunológica y espacialmente los péptidos de los esporozoítos (la fase en la que el parásito pasa del mosquito al hombre) que serán los componentes de la vacuna completamente efectiva, según afirma.

Inquietado por su anterior fracaso relativo, se apresuró a afirmar que esta vez "deberá combatir hasta no dejar ni un sólo individuo de *Plasmodium* en la sangre del 99,9 % de individuos participantes en el ensayo". De momento, afirma que ha demostrado una eficacia del 90 % en monos y que una vez obtenidas tasas de eficacia mayores, al tiempo que máximas de seguridad toxicológica, comenzará los ensayos en humanos previsiblemente en 2014. Considera que los ensayos en

monos son fundamentales porque tienen un sistema inmunitario idéntico al humano, y otras vacunas han fracasado por no haberlos realizado. Se quejó de la paralización impuesta por denuncias recogidas en la prensa norteamericana sobre irregularidades y tráfico ilegal de monos, hechas por grupos ecologistas. El propio gobierno colombiano, que hace muchos años autorizó el uso de *Aotus trivirgatus* (los llamados micos o monos lechuza) salvajes de la Amazonía, atiende en la actualidad una denuncia de Perú y Brasil que entienden que los empleados de las estaciones experimentales han capturado también estos animales en las selvas peruana y brasileña sin autorización. Se trata de la cuarta paralización por denuncias y calcula que ello ha supuesto al menos tres años de retraso en el desarrollo. Alega que no hay maltrato en los ensayos, sino que "se les estudia, se les vacuna y se les trata", y se pregunta si no existen intereses ocultos de empresas farmacéuticas que desarrollan paralelamente otras vacunas. Al igual que hizo con la anterior, que donó a la OMS, promete no explotar su patente y donarla "a la humanidad", y así podría tener un coste, afirma, de "tan solo diez céntimos de euro por vacuna".

Y se duele de que entretanto cada año se produzcan 300 millones de casos nuevos, con 1,5 millones de muertes equivalentes a la explosión de seis bombas atómicas. La enfermedad sume en el subdesarrollo a los países endémicos, ya de por sí pobres, sin poder salir de él, al limitar la productividad de sus habitantes y aumentar los gastos de atención sanitaria y de lucha contra el vector: "para África es de unos doce mil millones de dólares al año", concluyó.

