



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Adyuvantes inmunológicos. Determinantes en el balance eficacia-toxicidad de las vacunas contemporáneas

Alexander Batista-Duharte^{a,*}, Miriam Lastre^b y Oliver Pérez^b

^a Centro de Toxicología y Biomedicina, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

^b Departamento de Inmunología, Vicepresidencia de Investigaciones, Instituto Finlay, La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de julio de 2012

Aceptado el 23 de noviembre de 2012

On-line el 17 de enero de 2013

Palabras clave:

Adyuvantes
Vacunas
Eficacia
Toxicidad

R E S U M E N

Para lograr vacunas eficaces y seguras para la prevención de enfermedades infecciosas aún no controladas o re-emergentes, uno de los aspectos de mayor importancia es contar con adyuvantes que permitan inducir una respuesta protectora efectiva con un adecuado perfil de seguridad. El hidróxido de aluminio se ha utilizado como adyuvante en vacunas humanas desde 1926, y solo en los últimos 10 años se han registrado algunos nuevos productos, a pesar de la enorme cantidad de candidatos propuestos, siendo la toxicidad el principal factor que ha limitado su introducción en la clínica. En este trabajo se actualizan los últimos avances en cuanto a mecanismos de acción y toxicidad de los adyuvantes vacunales y se revisan los adyuvantes que han obtenido licencias sanitarias y otros que están próximos a lograrlo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Immunological adjuvants. Determinant factors in the efficacy-toxicity ratio of the contemporary vaccines

A B S T R A C T

To achieve effective and safe vaccines for the prevention of not yet controlled or re-emergent infectious diseases, one of the more importance aspects is to have immunological adjuvants that allow inducing a protective immune response with an appropriate safety profile. Since 1926 the aluminium compounds have been used as adjuvants for human vaccines, and only in the last 10 years some new products have been registered. Although there an enormous quantity of proposed candidates, the toxicity is the main factor that has limited their introduction into the clinic. In this work the mechanism of action are updated, and the toxicity of the immunological adjuvants are revised, especially those that have obtained clinical approval or are close to getting it.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las vacunas constituyen uno de los logros más importantes en la historia de la medicina, pues gracias a su empleo se han controlado varias enfermedades infectocontagiosas. El principal objetivo de la vacunación preventiva es la inducción de una respuesta inmune específica contra un microorganismo patógeno que conduzca a la protección contra la infección o la enfermedad causada por este y que pueda lograrse su total erradicación¹. Al principio las vacunas estaban formadas por microorganismos vivos atenuados o muertos, y esto traía como consecuencia que con cierta frecuencia se desarrollara la enfermedad en vez de la protección, debido a una

reversión de la virulencia, fundamentalmente en personas inmunodeprimidas. Esto propició que surgiera una nueva generación de vacunas basadas en antígenos purificados, sintéticos o recombinantes, los cuales son más específicos pero menos inmunogénicos, por lo que necesitan de componentes, denominados «adyuvantes», que incrementan la potencia, la calidad y la duración (memoria) de la respuesta inmune². Los adyuvantes también contribuyen a lograr una respuesta inmune efectiva en edades muy tempranas, cuando el sistema inmune aún no está suficientemente maduro y es necesario vacunar contra enfermedades que afectan a niños en esas edades³, así como también pueden mejorar el efecto protector de las vacunas en personas inmunodeprimidas y en edades avanzadas²⁻⁴.

En este artículo se hace una revisión de los avances más importantes sobre los mecanismos de acción y de toxicidad de los adyuvantes como componentes esenciales en las vacunas, y se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alexander.batista@medired.scu.sld.cu (A. Batista-Duharte).

analizan las tendencias actuales en la investigación, el desarrollo y el uso clínico de estos productos.

Adyuvantes vacunales. Concepto y breve reseña histórica

Los adyuvantes (del latín *adjuvare*, «ayudar») son sustancias de estructura química muy variada que se utilizan para reforzar la respuesta inmune contra un antígeno administrado simultáneamente⁵. Estos compuestos normalmente se utilizan con varios propósitos: a) como componente esencial de vacunas humanas o veterinarias profilácticas o terapéuticas⁶⁻⁸; b) para la producción de anticuerpos poli y monoclonales⁹; c) como herramientas para estudiar la respuesta inflamatoria en biomodelos experimentales¹⁰, o d) en ensayos toxicológicos para evaluar respuestas de hipersensibilidad¹¹.

Los adyuvantes vacunales se introdujeron en la segunda década del siglo xx, cuando Ramon observó que los caballos que desarrollaban abscesos en el sitio de inyección con toxoide diftérico generaban mayores títulos de anticuerpos específicos que aquellos que no los tenían¹². En 1926, Glenny et al. demostraron la actividad adyuvante de los compuestos de aluminio mediante el uso de una vacuna de toxoide diftérico precipitado en alúmina¹³. En 1936, Freund et al. desarrollaron una emulsión de agua en aceite mineral que contenía micobacterias muertas, conocida hoy como «adyuvante completo de Freund» (ACF), considerado el adyuvante más poderoso, pero demasiado reactogénico para ser usado en vacunas humanas, y tampoco en veterinarias¹⁴. En 1956, Johnson et al. demostraron la actividad adyuvante de la endotoxina lipopolisacárida (LPS) proveniente de *Salmonella typhosa*¹⁵, mientras que, en 1974, Lederer et al. identificaron el muramidipéptido (MDP) como un componente con actividad adyuvante de la micobacteria presente en el ACF¹⁶.

A partir de estos trabajos pioneros comenzaron a proponerse nuevos candidatos a adyuvantes, intentando reducir la toxicidad y manteniendo la capacidad inmunoestimulante, para dar respuesta a las vacunas de nueva generación que comenzaban a surgir, basadas en antígenos purificados, sintéticos o recombinantes, que son más específicos pero menos inmunogénicos. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados hasta hoy, muy pocos adyuvantes han obtenido una licencia sanitaria para el uso en vacunas humanas profilácticas⁶.

Clasificación

Ha sido muy difícil lograr una óptima clasificación de los adyuvantes, debido a la gran diversidad de estos productos y a que en muchos casos aún no se conocen los mecanismos de acción. Una de las primeras clasificaciones de los adyuvantes, hoy en uso, la propuso Edelman¹⁷, según la cual los adyuvantes pueden ser de 3 tipos: inmunoestimulantes activos, proteínas portadoras y adyuvantes tipo vehículo. Otra clasificación basada en la naturaleza de los adyuvantes los divide en adyuvantes de tipo gel, agentes tensoactivos, productos bacterianos, productos basados en aceites y emulsiones, adyuvantes particulados, proteínas de fusión y lipopéptidos, a los que se añaden los inmunomoduladores e inmunoestimulantes como las citocinas y otros compuestos naturales que activan el sistema inmune innato y que no están incluidos en ninguno de los grupos anteriores¹⁸.

Una clasificación basada en el mecanismo de acción es la propuesta por Schijns, quien los categoriza en: a) facilitadores de la señal 1 (presentación de antígenos); 2) facilitadores de la señal 2 (coestimulación), y 3) facilitadores de la señal 3 (polarización a Th1/Th2)¹⁹. Más recientemente, O'Hagan y Valiante clasificaron los adyuvantes en: a) inmunopotenciadores (IP) y b) sistemas de liberación (SL)²⁰. A esta última clasificación Pérez et al. incorporan

los inmunopolarizantes (IPz), para referirse a los adyuvantes que polarizan la respuesta inmune en una dirección requerida para la protección²¹, la cual se corresponde con la señal 3 en la clasificación de Schijns.

Mecanismos generales de acción de los adyuvantes

Según la clasificación funcional de Schijns, los adyuvantes actúan de diferentes maneras²² (fig. 1):

Estimulación de la señal 1

Se basa en el concepto de que la estimulación linfocítica depende de la presentación antigénica en los ganglios linfáticos regionales, por medio de las células presentadoras de antígenos (CPA), fundamentalmente las células dendríticas. Los adyuvantes que tienen un efecto de depósito y que garantizan una lenta y prolongada liberación de antígenos y que además reclutan CPA en el sitio de inoculación, como por ejemplo los geles de aluminio y las emulsiones oleosas, se incluyen dentro de este grupo.

Estimulación de la señal 2

La señal 2 de activación requiere la liberación de citocinas en forma soluble o de moléculas coestimuladoras de membrana en las CPA para potenciar la estimulación de la respuesta inmune específica^{23,24}. Para esto se requiere una activación previa de las CPA, la cual puede efectuarse por 2 vías no excluyentes: a) Señal 0, que consiste en el reconocimiento de estructuras moleculares específicas presentes en los agentes patógenos, denominados PAMP (del inglés *pathogen-associated molecular pattern*), los cuales se unen a receptores de reconocimiento de patrones moleculares denominados PRR (del inglés *pathogen-recognition receptor*), especialmente los TLR (del inglés *Toll like-receptors*), ubicados en la membrana celular o en los endosomas²⁵, o los NLR (del inglés *Nod-like receptors*), ubicados en el citosol²⁶. Este modelo de reconocimiento fue descrito por Janeway y se conoce como «modelo de lo propio y lo extraño»²⁷, por medio del cual varios adyuvantes, como los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gramnegativas y su derivado monofosforil lípido A (MLPA), oligodeonucleótidos que contienen secuencias no metiladas de ADN bacteriano (CpG ODN), entre otros, estimulan las células de la inmunidad innata. b) A través de moléculas endógenas denominadas señales de peligro, que se liberan cuando hay necrosis celular. Es el conocido «modelo del peligro o del daño» descrito por Matzinger²⁸, el cual plantea que para que haya estimulación inmune debe existir un daño celular. Estas moléculas endógenas, que pueden ser proteínas de choque térmico, ácido úrico y ácidos nucleicos, entre otros, también interactúan con los TLR o con los NLR, promoviendo, al igual que los PAMP, la maduración de células dendríticas e induciendo la liberación de citocinas proinflamatorias y otros mediadores que favorecen la respuesta inmune¹⁹. Varios adyuvantes actúan por este mecanismo, como las saponinas, algunas emulsiones y el hidróxido de aluminio, los cuales producen citólisis²⁹⁻³². Existen otros PRR que pueden reconocer algunos adyuvantes y participar en su función inmunopotenciadora, como las lectinas tipo C^{33,34} y los receptores tipo RIG^{35,36}. La tabla 1 muestra varios ejemplos de adyuvantes y otros componentes microbianos que estimulan el sistema inmune innato por medio de su unión a PRR³⁶.

Estimulación de la señal 3

Las células de la inmunidad innata activadas son capaces a su vez de activar a los linfocitos T auxiliares inactivados (Th0), polarizando la respuesta inmune hacia un patrón Th1, Th2, Th9, Tfh,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400999>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400999>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)