



VACUNACIÓN EN TUBERCULOSIS: ¿HORA DE CAMBIAR?

Con frecuencia la tuberculosis ha sido relacionada con la pobreza. Se presenta aumento como carga de morbilidad y el creciente número de casos de tuberculosis en coinfección con VIH/SIDA, lo cual sobrepasa las estrategias de control para el manejo de dicha enfermedad. La problemática se complica aún más por la aparición de resistencia a los antituberculosos. En el vigésimo informe, la OMS notificó para el año 2014 la existencia de 9.6 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1.5 millones de muertes por dicha infección. De estas muertes, 890.000 fueron en varones, 480.000 en mujeres y 140.000 en niños (1).

En menores de 15 años de edad se documentaron 490.000 casos de tuberculosis y 64.000 de muertes en VIH negativos. Para la tuberculosis multidrogoresistente (TBM-DR), la resistencia conjunta para isoniazida y rifampicina, fue de 3.5% en casos nuevos y 20.5% en casos tratados previamente (1).

La enfermedad sigue siendo un problema de salud pública, por lo cual se generan actividades de promoción y prevención con el propósito de frenar su propagación. Una de las alternativas para su prevención es la elaboración de vacunas contra el agente etiológico en el humano, el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), microorganismo que pertenece al complejo del cual forman parte *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. canneti*, *M. pinnipedii*, *M. africanum*, *M. microtti*, *M. caprae*, *M. mungi* y *M. orygis*.

La vacuna creada por Albert Calmette y Camille Guérin por atenuación del *Mycobacterium bovis*, fue desarrollada entre 1906-1919 y ensayada por primera vez en humanos en 1921. En la testación se observó que una cepa virulenta del *Mycobacterium bovis*, tras 232 pases sucesivos de cultivo en un medio líquido que contenía "bilis", perdía su virulencia al ser administrada en conejos y cobayas, lo que permitió formular una vacuna experimental. Uno de los problemas que presenta es la amplia variabilidad en el grado de protección que logra inducir, particularmente, cuando se administra a personas de edad adulta (2).

La vacuna de Calmette-Guérin (BCG) es la más utilizada y probablemente la más controvertida. Es administrada en la etapa neonatal (preexposición) para proteger contra las formas más graves de tuberculosis como la meníngea y la miliar. La OMS recomienda su uso en países de alta endemicidad y en aquellos con alta incidencia (1).

Estudios genéticos recientes han demostrado que todas las cepas de BCG estudiadas son deficientes en una región de 9.5 kb denominada RD1, la cual está presente en *M. tuberculosis*. Esta región contiene 9 ORF e incluye a aquellas que codifican los antígenos inmunodominantes ESAT-6 y CFP-10.

Su eficacia contra las formas respiratorias es variable. Se ha determinado que la efectividad de dicha vacuna varía desde 0 hasta el 80% dependiendo de diversos factores tales como cepa vacunal administrada, edad del paciente al momento de la aplicación, exposición previa a micobacterias no tuberculosas presentes en el medio ambiente y desde luego, a la participación de factores genéticos intrínsecos asociados al montaje de la respuesta inmune derivada de la vacunación (3).

Existe acuerdo en considerar que BCG tiene un limitado papel en la disminución de la transmisión. Por ello, la investigación en vacunas tiene como objetivo primordial prevenir las formas respiratorias. Entre los requisitos que debería cumplir una nueva vacuna que eventualmente reemplace a la BCG se pueden citar: [A] Que proteja contra la tuberculosis por reactivación, que es la más frecuente en adultos, [B] Que confiera un mayor período de protección que la BCG y [C] Que no presente efectos secundarios en individuos inmunocomprometidos (4).

Se cuenta con más de veinte propuestas de vacunas, dentro de ellas las vivas basadas en BCG recombinante (rBCG) a las que se les añaden genes que aumentan la inmunidad y las vivas atenuadas, a partir de *M. tuberculosis* con antígenos mayores que

inactivan los genes de virulencia. Los preparados vacunales pueden ser agrupados en: reemplazo, refuerzo y terapéuticos.

[A] En el primer grupo se encuentran las de antígenos de la BCG como las de cadenas de BCG recombinante. La primera desarrollada fue rBCG30, seguida de la VPM1002. Otras en este grupo son las atenuadas como la MTBVAC01, que es una cepa viva atenuada a partir de un aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa Mt103), está basada en la atenuación de cadenas de *M. tuberculosis* y está en ensayo fase I en humanos.

Los genes *phoP* y *fadD25* son inactivados para incrementar la seguridad. También se encuentran las de ingeniería micobacteriana como las vacunas atenuadas mutantes fabricadas a partir de *M. tuberculosis* mutantes, dentro de ellas está la PhoP. Se cuentan las vacunas de micobacterias atípicas compuestas principalmente por cepas de micobacterias, del mismo tipo pero bajas en patogenicidad se incluyen: *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium smegmatis* y *Mycobacterium vaccae* (*Mv*), agente saprófito que tiene amplia cantidad de antígenos comunes al *M. tuberculosis* como las proteínas de choque térmico o Hsp (*heat shock proteins*). En estudio fase III la vacuna de *Mv* ha mostrado ser inmunogénica y confiere protección a los pacientes adultos con coinfección VIH/TB con conteo de CD4+ mayor o igual a 200 células/ μ l, que han sido previamente inmunizados con BCG (5,6).

[B] En las de refuerzo a la BCG están la de vectores virales como la Aeras 402/Crucell Ad35 que es una vacuna con el vector de Adenovirus (Ad35) y que contiene los antígenos 85A, 85B y TB10.4. El Ad35 se seleccionó porque existen pocas personas con este antígeno en países en desarrollo. Las vacunas Ad35 inducen alto nivel de respuesta de tipo celular CD4+, se han realizado dos estudios en adultos que habitaban en el Sur de África y en Estados Unidos, áreas con diferente endemicidad para tuberculosis. Ambos estudios demostraron que la vacuna Aeras 402 indujo una respuesta de células T de tipo CD4+ y CD8+ específica para los antígenos Ag85A, Ag85B, Ag85C y TB10.4, en ambos estudios fue más marcado para la de tipo CD8+. En este grupo está la vacuna Ankara modificada (MVA) 85, un virus de Vaccinia replicado que se ha modificado con el objeto de que exprese el Ag85A.

Fue diseñada para mejorar la inmunidad inducida por la BCG. La vacuna ha mostrado una potente y duradera respuesta de células T, lo que involucra inducción en la producción de múltiples subpoblaciones de linfocitos T CD4+ con expresión de interferón gamma (INF- γ), factor de necrosis tisular (FNT- α), interleucina 2 y 7 (IL-2, IL-7) y el factor estimulador de granulocitos (GM-CSF). Las de refuerzo involucran también a las vacunas asociadas a adyuvantes, dentro de ellas la M72F con los adyuvantes AS01B y AS02A y las Hybrid 1, Hybrid 56, Hybrid 4 + IC31 con IC31 y el CAF01 como adyuvantes (7).

[C] En el último grupo se encuentran vacunas terapéuticas como la RUTI que está formada por fragmentos celulares de *M. tuberculosis* que han crecido en condiciones de estrés metabólico, biotransformados y liposomados que generan una respuesta poliantigénica muy importante, con un componente Th1/Th2/Th3 muy equilibrado y con una producción de anticuerpos intensa. RUTI eleva unas diez veces la población de CD8+ y

de IFN- γ ya diferencia de la BCG; el tratamiento inmunoterapéutico tras la quimioterapia evita la reactivación bacilar como consecuencia de la presencia de bacilos latentes en los tejidos y la inducción de la inmunodepresión local específica (8).

Desde que se describió la secuencia genómica completa de *Mycobacterium tuberculosis* en la cepa H37Rv en junio de 1998 por Cole y cols., se proporcionó una nueva dirección en el uso de herramientas que permitan prevenir y controlar una enfermedad que ya se creía en decadencia pero que se ha convertido en una realidad del presente y en un reto para el futuro. Así las cosas, son muy pocas las vacunas de nueva generación que se encuentran en fase de estudio clínico, una de las principales razones que explican este desfase es que los modelos experimentales existentes solo permiten hacer una evaluación profiláctica inmediata de la vacuna ante un reto con *M. tuberculosis*, pero no permiten derivar conclusiones sobre el efecto protector de esta a largo plazo.

Por ello quedan muchos interrogantes por resolver, por ejemplo: ¿Qué lineamientos van a desarrollar para asegurar la aplicación de principios éticos como la seguridad en poblaciones donde la tuberculosis latente y la infección por VIH es prevalente?, ¿Es posible acortar el tiempo de tratamiento de la tuberculosis mediante la aplicación simultánea de un inmunobiológico?, ¿Cuáles marcadores de la respuesta inmune en la tuberculosis pueden ser usados como factores de protección a fin de determinar la eficiencia de la vacuna?, ¿Se puede asegurar dentro de las políticas gubernamentales en países en desarrollo la aplicación de las vacunas *booster* en adolescentes y adultos?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2015. Geneva: World Health Organization. 2015:7-32.
2. Kaufmann Stefan. Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation. *Seminars in Immunology*. 2013;25:172-181.
3. Iglesias M, Martín C. Vacunación frente a la tuberculosis. Vacunas y otras medidas preventivas. *An Pediatr Contin*. 2011;9(3):186-90.
4. Kaufmann S, Hussey G, Lambert P. New vaccines for tuberculosis. *Lancet*. 2010; 375:2110-19.
5. Principi N, Esposito S. The present and future of tuberculosis vaccinations. *Tuberculosis*. 2015;95:6-13.
6. Velmurugan K y cols. Nonclinical development of BCG replacement vaccine candidates. *vaccines*. 2013;1:120-138.
7. Henson D. Vaccination with a Hybrid 1 (H1) fusion protein combined with a liposomal adjuvant (CAF01) induced antigen specific T-cells 3 years post vaccination in a human clinical trial. (VAC7P.971). *The Journal of Immunology*. 2014; 192 (Supl1):141-6.
8. Kaufmann S y cols. Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies—a state of the art review. *Lancet Respir Med*. 2014;2:301-20.

Fontalvo-Rivera Dilia
Médico Pediatra.
Estudiante Doctorado Medicina Tropical.
Universidad de Cartagena.
Cartagena. Colombia



TUBERCULOSIS VACCINE: TIME TO CHANGE?

Tuberculosis has been frequently related to poverty. There is an increase as prevalence of morbidity and growing amount of tuberculosis cases in coinfection with HIV/AIDS, which overtake control strategies to control the aforementioned illness. This is worsened by the appearance of resistance to antitubercular agents. The WHO in its twentieth report notified that by 2014 there were 9.6 million new cases and 1.5 million of deaths due to this disease. Of these deaths 890.000 were men, 480.000 women and 140.000 children (1).

490.000 tuberculosis cases and 64.000 deaths with negative HIV were documented in children under the age of 15. For the multidrug-resistant tuberculosis in (TBMDR), the joint resistance to isoniazid and rifampin was 3.5% in new cases and 20.5% in previously treated cases (1).

The illness is still a public health problem; therefore, it generates promotion and prevention activities with the purpose of stopping its spreading. One of the alternatives to prevent the spreading is the elaboration of vaccines against noxae in the human being. The *Mycobacterium tuberculosis* is a microorganism which is a part of the groups composed by: *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. canneti*, *M. pinnipedii*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. mungi* y *M. orygis*.

The vaccine created by Alberte Calmette and Camile Guérin, by attenuating of *Mycobacterium bovis*, was developed between 1906 and 1919 and was tried out for the first time in 1921. In the test, it was observed that after 232 successive culture passes in a fluid with bile, a virulent strain from *Mycobacterium bovis* lost its virulence when it was administrated to rabbits and guinea pigs. This permitted the creation of an experimental vaccine. One of the problems that this vaccine has is the wide variability in the grade of protection which prompts, especially, when it is administered to adult people (2).

The Calmette–Guérin vaccine (BCG) is the most widely used and, probably, the most controversial. It is administered in the neonatal stage (pre-exposure) to protect against more severe forms of tuberculosis like meningeal and miliary tuberculosis. The WHO recommends its use in countries with high endemic and those with high incidence (1).

Recent genetics studies have demonstrated that all studied BCG strains are deficient in a region of 9.5 kb called RD1, which is present in *M. tuberculosis*. The aforementioned region contains 9 ORF and it also includes those encoding the immunodominant antigens ESAT-6 and CFP-10.

Its efficiency against respiratory ways is variable. It has been determined that the effectivity of this vaccine, varies from 0% to 80% depending on many factors like: administered of the strain vaccine, age of the patient at the moment of the application, previous exposure to nontuberculous mycobacteries present in the environment and, of course, the participation of intrinsic genetic factors associated to the assembly of the immune response derived of vaccination (3).

It has been agreed that BCG has a limited role in the diminishing of the transmission. For that reason, the investigation in vaccines has as the main goal to prevent respiratory ways. The requirements that a new vaccine must meet to replace the BCG are: [A] to protect against tuberculosis reactivation, which is the most frequent in adults, [B] to confer a greater period of protection than the BCG and [C] it to not present secondary effects in immunocompromised individuals (4).

There are more than 20 proposed vaccines, within them live vaccines based in BCG recombinant (rBCG) with added gene that increase the immunity and live attenuated vaccine, based on *M. tuberculosis* with bigger antigens that obstruct virulent genes. The prepared vaccines can be grouped into: replacement, substitution and therapeutic.

[A] In the first group, there are the antigens from BCG as the chain of recombinant BCG. The first to be developed was rBcg30, followed by VPM1002. This group also has attenuated live vaccines like MTBAC01, which is a live attenuated strain from an isolation of *Mycobacterium tuberculosis* (Mt103 strain). It is based in the attenuation of *M. tuberculosis* chains and is in phase I of trial in humans.

The genes PhoP and fadD25 are inactivated to increase safety. Also, there are mycobacterium that come from genetic engineering like mutant attenuated vaccines which are fabricated with mutant *M. tuberculosis*, (among them is PhoP). This group also has nontuberculous mycobacteria, mainly composed by mycobacterias strains, of the same type but with low pathogenicity that include: *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium vaccae* (Mv), a saprophyte agent that has a high amount of common antigens to *M. tuberculosis* as heat-shock proteins. The Mv vaccine has proved, in phase III of study, that its immunogenicity is able to confer protection to adult patients that have HIV/TB coinfection with counting of CD4+ greater than or equal to 200 cells/ μ l that have been previously immunized with BCG (5,6).

[B] Viral vectors like Aeras 402/Crucell Ad35 strengthen the role of BCG which is a vaccine with Adenovirus (Ad35) vector that contains the antigens 85A, 85B and TB10. The Ad35 was selected because there are few people with this antigen in developing countries.

The Ad35 vaccines induce high-level response of CD4+ cells. Two studies have been carried out in adults who lived in Southern Africa and United States, areas with different endemic for tuberculosis. Both studies showed that the Aeras 402 vaccine induces a T-cell response type CD4+ and CD8+ specifically, for the antigens Ag85A, Ag85B, Ag85C and TB10.4, the vaccine was higher for type CD8 in both studies. The modified Ankara vaccine (MVA) 85 is in this group, it is characterized by a Vaccinia virus replicated that has been modified with the purpose of express the Ag85A antigen.

This vaccine was designed to improve the induced immunity by BCG. The vaccine has shown a powerful and lasting T-cell response. For that reason, it involves induction in the production of multiple T-lymphocyte subsets CD4+ with interferon-gamma (INF- γ), tissue necrosis factor (FNT- α), interleukin 2 and 7 (IL-2, LI-7) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). The reinforcement vaccines also involve the vaccines related with adjuvants, among them M72F with the adjuvants AS01B, AS02A and Hybrid 1, Hybrid 56, Hibryd 4 + IC31 with IC31 and CAF01 as adjuvants (7).

[C] Therapeutic vaccines like RUTI are in the last group. RUTI is composed of cell fragments from *M. tuberculosis* that have grown under conditions of metabolic stress, biotransformed and liposome that produce a very important antigenic poly response with balanced components like Th1/Th2/Th3 and with strong production of antibodies. Moreover, RUTI raises about ten times the population of CD8+ and IFN, the differ-

ence between these and BCG is the immunotherapeutic treatment after drug-therapy which prevents the bacillary reactivation as a result of the latent bacilli and local specific immunosuppressive induction in the tissues.

Since complete genomic sequences of *Mycobacterium tuberculosis* were described in H37Rv strain in July 1998 by Cole, et al., a new direction was provided in the use of tools to prevent and control a disease believed in decline but that has now become a reality and a challenge for the future generations. That being said, there are few vaccines of new generation in clinic study phase, one of the main reasons that explain this fact is that experimental models just permit to do a prophylactic immediate evaluation of the vaccine in front of a challenge with *M. tuberculosis*, but it does not allow to draw long-term conclusions about its protective effect.

Thereby, there are many questions to answer, for example: What rules would need to be developed for the safe application of ethical principles like safety in populations where latent tuberculosis and HIV infection are prevalent? Is it possible to reduce the time of tuberculosis treatment by simultaneous application of an immunobiologic? What mechanism can be used as protection factors to determine the vaccine's efficiency? Does it ensure that among the government policies in developing countries the application of booster vaccine in young and adult people?

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2015. Geneva: World Health Organization. 2015;7-32.
2. Kaufmann Stefan. Tuberculosis vaccines: tTime to think about the next generation. Seminars in Immunology. 2013; 25: 172-181.
3. Iglesias3. Iglesias M, Martín C. Vacunación frente a la tuberculosis. Vacunas y otras medidas preventivas. An Pediatr Contin. 2011;9(3):186-90.
4. Kaufmann4. Kaufmann S, Hussey G, Lambert P. New vaccines for tuberculosis. Lancet. 2010; 375:2110-19.
5. Principi5. Principi N, Esposito S. The present and future of tuberculosis vaccinations. Tuberculosis. 2015; 95: 6-13.
6. Velmurugan6. Velmurugan K y cols. Nonclinical development of BCG replacement vaccine candidates. vaccines. 2013;1:120; 1:120-138.
7. Henson7. Henson D. Vaccination with a Hybrid 1 (H1) fusion protein combined with a liposomal adjuvant (CAF01) induced antigen specific T-cells 3 years post vaccination in a human clinical trial. (VAC7P.971). The Journal of Immunology. 2014;192; 192 (Suplemento 1):141-6.
8. Kaufmann8. Kaufmann S y cols. Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies—a state of the art review. Lancet Respir Med 2014;2: 301-20.

Fontalvo-Rivera Dilia
Médico Pediatra.
Estudiante Doctorado Medicina Tropical.
Universidad de Cartagena.
Cartagena. Colombia