

NUEVA GENERACIÓN DE VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS ¿MEJORAR BCG O REEMPLAZAR BCG?

Carlos Martín Montañés
Universidad de Zaragoza
<http://genmico.unizar.es>

La actual vacuna contra la tuberculosis BCG (Bacilo de Calmette y Guerin), es una vacuna viva atenuada que fue desarrollada tras pases sucesivos en el laboratorio, a partir de una cepa de *Mycobacterium bovis* patógena. La atenuación de BCG es debida a la pérdida de más de cien genes, algunos de ellos implicados en virulencia, pero otros son importantes antígenos reconocidos por el sistema inmunitario. La protección que BCG confiere contra las formas graves de tuberculosis infantil hace que sea recomendada por la OMS y actualmente se administran más de 2 millones de dosis semanales, siendo la vacuna más utilizada en todo el mundo y con más de 85 años de experiencia en producción y uso.

La falta de protección de BCG contra las formas respiratorias de tuberculosis no evita su transmisión entre humanos, lo que implica la necesidad de desarrollar nuevas vacunas con el objetivo de poder erradicar la enfermedad. Dos son las estrategias actuales puestas en marcha por iniciativas internacionales, por un lado el aumentar la eficacia de la actual BCG utilizando antígenos de *M. tuberculosis* administrados como vacunas subunidades, bien vehiculadas con potentes coadyuvantes o bien con vectores virales. La otra estrategia consiste encontrar nuevas vacunas más inmunógenas, capaces de prevenir las formas respiratorias de tuberculosis con el objetivo de reemplazar a la actual BCG. Para esta última estrategia, de reemplazar a BCG, las vacunas vivas empiezan a mostrar resultados esperanzadores.

El desarrollo de la ingeniería genética aplicada al bacilo de la tuberculosis en los últimos 20 años hace posible el diseño de nuevas vacunas vivas basadas en la eliminación de determinados genes. La interrupción del gen *phoP* en una cepa de *M. tuberculosis* hace que ésta pierda su virulencia *in vitro* y en modelo murino (Perez *et al* 2001). El gen *phoP* regula importantes circuitos de virulencia del bacilo entre ellos la síntesis de lípidos complejos (Gonzalo *et al* 2006). La primera generación de vacunas basada en la mutación de un único gen, *phoP*, fue evaluada dentro del Proyecto Europeo TBVAC (Williams *et al* 2005), confiriendo una atenuación en modelo murino mayor que la actual vacuna BCG y siendo además su grado de protección superior a BCG en cobaya (Martin *et al* 2006).

Actualmente estamos trabajando en la construcción de una nueva generación de vacunas consistente en la eliminación de dos genes de virulencia, entre ellos el gen *phoP*, sin marcadores de resistencia a antibióticos, con objeto de aumentar su seguridad para su ensayo en humanos, según las recomendaciones de Ginebra 2004 (Kamath *et al* 2005). Las vacunas vivas basadas en la inactivación de *phoP* son candidatos potenciales para sustituir a la actual BCG.

Bibliografía

Gonzalo Asensio *et al* 2006. The virulence-associated two-component PhoP-PhoR system controls the biosynthesis of polyketide-derived lipids in *M. tuberculosis*. *J Biol Chem* 281:1313-6.

Kamath *et al* 2005. New live mycobacterial vaccines: the Geneva consensus on essential steps towards clinical development. *Vaccine* 23:3753-61.

Martin *et al* . 2006. The live *M. tuberculosis phoP* mutant strain is more attenuated than BCG and confers protective immunity against tuberculosis in mice and guinea pigs. *Vaccine* 24:3408-19.

Perez *et al* 2001. An essential role for *phoP* in *M. tuberculosis* virulence. *Mol Microbiol* 41:179-87.

Williams *et al* . 2005. Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 85:29-38.