

Reseñas

PERSPECTIVAS DE UNA VACUNA CONTRA LA MALARIA EN SU FASE HEMATICA¹

Los resultados de recientes estudios con antígenos de *Plasmodium falciparum* en fase hemática indican que tales antígenos pueden provocar una inmunidad parcial de mayor o menor intensidad en los monos nictopitecos *Aotus trivirgatus*. Se trata de un descubrimiento alentador, pues el desarrollo de una inmunidad clínica tras la supresión medicamentosa de las infecciones por *P. falciparum* en los monos *Aotus* parece ser semejante a la que se observa en el huésped humano. Gracias al cultivo continuo de *P. falciparum* en eritrocitos humanos (Trager y Jensen, 1976), hoy en día se pueden utilizar las fases hemáticas de esta especie como fuente de antígeno para estudios de inmunización y, de esa forma, los escasos simios experimentales disponibles se pueden reservar para la evaluación de diversos antígenos y pautas de inmunización.

Naturalmente, la estabilidad antigénica de los parásitos mantenidos en cultivo continuo puede ser distinta de la de los parásitos obtenidos directamente de seres vivos. Las observaciones hechas en nuestro laboratorio indican que los parásitos *viables*, obtenidos de un cultivo continuo de tres meses de duración, pueden provocar una inmunidad en monos *Aotus* comparable a la que se observa con parásitos obtenidos de otros

monos (Rieckmann *et al.*, 1978). La inmunidad provocada por parásitos cultivados *no viables* (Reese *et al.*, 1978) podría ser menor de la que despiertan los parásitos obtenidos de manera directa del huésped simio (Mitchell *et al.*, 1977; Siddiqui, 1977; Siddiqui *et al.*, 1979; Welde *et al.*, 1979). No hace mucho que se ha observado que tres cepas mantenidas en cultivo continuo durante un año provocaban modificaciones en la superficie de los eritrocitos infectados (pérdidas de las "protuberancias") (Langreth *et al.*, 1979) y, aunque aún no se ha determinado la importancia que esta modificación puede tener en lo que respecta a la antigenicidad de los parásitos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que un cultivo continuo prolongado de parásitos pueda alterar la capacidad inmunógena de los antígenos maláricos.

Las preparaciones antigénicas utilizadas en estos estudios contenían material eritrocítico del huésped y, en la mayor parte de los casos, los antígenos se obtuvieron a partir de suspensiones de parásitos en las que predominaban los esquizontes sobre otras fases evolutivas. En las preparaciones antigénicas que terminen por utilizarse para la vacunación del hombre será preciso eliminar los contaminantes eritrocíticos. Como los parásitos intracelulares no parecen ser más inmunogénicos que los extracelulares, tal vez fuera preferible proseguir los estudios de inmunización con merozoítos liberados espontáneamente de los eritrocitos, mejor que tratar de liberar y separar los

¹ Por Karl H. Rieckmann. Traducción del Apéndice 3, "Prospects for malaria blood stage vaccine", de *Malaria*. New York, Academic Press, 1980. Vol. 3. Págs. 321-324.

parásitos extracelulares de sus células huésped. Aún no se ha conseguido recoger merozoítos cultivados en cantidad y calidad suficientes, y libres de residuos eritrocíticos. Cuando esto se consiga, en monos *Aotus* se tratará de comprobar con toda certeza que los merozoítos, y no el material eritrocítico parasitado contaminante, son los causantes de la protección limitada que se observa tras la inmunización con diversas preparaciones antigénicas.

Recientemente se han evaluado diversos coadyuvantes utilizados con antígenos parasitarios, y se puede pensar que probablemente en el futuro para determinar la eficacia de diversas preparaciones antigénicas se utilizarán coadyuvantes distintos del complejo de Freund, y menos tóxicos que este. Aunque tales investigaciones han sido útiles, se puede pensar que en los estudios con el hombre terminarán por utilizarse antígenos purificados o fracciones antigénicas, que no exijan la administración simultánea de coadyuvantes. Con todo, si se siguen necesitando coadyuvantes para la protección contra la malaria, es lo más probable que se llegue a disponer de una mejor selección de coadyuvantes más perfeccionados y que en esos momentos se pueda elegir entre ellos el más adecuado.

La inexistencia de modelos animales que puedan complementar el sistema *Aotus-P. falciparum* está demorando las perspectivas de obtener una vacuna de fase hemática. Por consiguiente, debe concederse gran prioridad a la búsqueda de modelos animales baratos y fácilmente disponibles que permitan evaluar la eficacia de los antígenos de la malaria humana (Jiang, 1978). Además, deben proseguirse las investigaciones destinadas a mejorar la cría en cautividad de modelos de simios, como el nictopiteco *Aotus*. Hasta hace poco tiempo se consideraba muy difícil la cría de esos monos. Sin embargo, en la pequeña colonia de *Aotus* mantenidos en nuestras instalaciones, durante los últimos dos años se ha alcanzado un promedio de un nacimiento

vivo (con una supervivencia del 95%) por pareja parental y año. A pesar de este progreso, los *Aotus* seguirán siendo relativamente escasos durante los próximos años y será preciso utilizarlos con la máxima prudencia en la evaluación de posibles vacunas. En consecuencia, la obtención de antígenos presuntamente útiles dependerá sobre todo de la existencia de métodos *in vitro* para evaluar antígenos o fracciones antigénicas químicamente determinados y reducir al mínimo la cantidad de antígenos que en último término se hayan de ensayar en el modelo de simio. Para la evaluación, caracterización y purificación de antígenos se pueden sistematizar diversos procedimientos, como los ensayos de inhibición de la proliferación (Campbell *et al.*, 1979; Reese y Motyl, 1979), los procedimientos de hibridación celular (Melchers *et al.*, 1978), los análisis inmunoelectroforéticos (Deans y Cohen, 1979), y los sistemas de reticulocitos libres de células (Eggitt *et al.*, 1979). Casi se puede asegurar que si no se intensifican los esfuerzos por poder utilizar métodos distintos de la evaluación *in vivo* de las preparaciones antigénicas, son bastante remotas las perspectivas de conseguir una vacuna adecuada para su uso en el hombre.

En el Apéndice 1 de *Malaria*, Diggs ha descrito los problemas que se habrán de resolver antes de que las vacunas problema puedan ensayarse en voluntarios humanos. Cohen y Mitchell (1978), McGregor (1979) y Powell (1979) han hecho una revisión de las condiciones generales a que debieran atenderse tales estudios. Los estudios en seres humanos para determinar la inocuidad y la eficacia inmunoprolifáctica de una posible vacuna solo pueden iniciarse después de una cuidadosa evaluación preclínica de la toxicidad y la eficacia de una preparación antigénica perfectamente normalizada. En primer lugar, los estudios clínicos se habrán de realizar con voluntarios no inmunes en centros de investigaciones clínicas sobre la malaria, donde la exposición a la infección

pueda controlarse y vigilarse en buenas condiciones. Cuando se haya determinado la duración de la protección después de una exposición única o múltiple a cepas homólogas o heterólogas de *P. falciparum*, se habrá obtenido una información importante que será crucial para la planificación y diseño de ulteriores estudios preclínicos y de ensayos prácticos. La gran disminución del número de centros clínicos de malaria de estos últimos años influirá de manera negativa en nuestras perspectivas de obtener una vacuna antimalárica, por lo que convendría hacer todo lo posible para invertir esa tendencia.

Por lógica, el siguiente paso para la obtención de una posible vacuna antimalárica sería la evaluación de una preparación antigénica en condiciones de campo bien determinadas desde el punto de vista epidemiológico. Los ensayos prácticos deben incluir tanto a individuos no inmunes que se trasladen a las zonas endémicas como a antiguos residentes de esas zonas, que probablemente han adquirido una inmunidad parcial de mayor o menor grado a esa enfermedad. La respuesta que los adultos y los niños vayan a dar a la vacunación se puede prever en cierta medida mediante estudios preclínicos con animales de diversas edades, tomados de una colonia de cría de *Aotus*, que se hayan expuesto y que no se hayan expuesto a la malaria, así como por medio de estudios clínicos con voluntarios no inmunes y parcialmente inmunes. Lo mejor sería que la actividad antimalárica de una vacuna que se vaya a utilizar en un ensayo de

campo sea tan intensa como para evitar el comienzo de la enfermedad clínica tras exponer al sujeto a la infección. El grado de parasitemia observado por lo general tras la inoculación de prueba de monos *Aotus* inmunizados con preparaciones antigénicas brutas sería demasiado elevado para evitar la aparición de síntomas agudos de malaria en sujetos no inmunes o incluso parcialmente inmunes. Mientras no se consiga reducir de manera considerable el índice de morbilidad malárica, gran número de colectividades se resistirán a la administración de una vacuna contra la malaria por *P. falciparum*. Del mismo modo, para que las preparaciones de *P. vivax* o de *P. malariae* puedan considerarse útiles habrán de suprimir los parásitos hasta un grado inferior al de la parasitemia relativamente reducida que se suele observar durante el curso de una infección por *P. vivax* o de una cuartana.

Es indudable que si se llegase a disponer de una vacuna antimalárica inocua y eficaz se habría conseguido un arma poderosa que permitiría mejorar la lucha contra la infección malárica. Sin embargo, es muy improbable que tal vacuna llegue a reemplazar a las medidas antimaláricas tradicionales o que constituya la solución definitiva a los muchos problemas con que nos enfrentamos en el control de la malaria y la erradicación de esta. El entusiasmo en cuanto al posible valor de una vacuna antimalárica siempre se ha de ver limitado por la evaluación objetiva de lo que en realidad puede conseguirse en muchas de las áreas maláricas del mundo.

BIBLIOGRAFIA

Campbell, G. H., J. E. Mrema, T. R. O Leary, R. C. Jost y K. H. Rieckmann. *In vitro* inhibition of growth of *Plasmodium falciparum* by *Aotus* serum. *Bull WHO* 57 (Suppl. 1):219-225, 1979.

Cohen, S. y G. H. Mitchell. Prospects for immunization against malaria. *Curr Top Microbiol Immunol* 89:97-137, 1978.

Deans, J. A. y S. Cohen. Localization and chemical

- characterization of *Plasmodium knowlesi* schizont antigens. *Bull WHO* 57(Suppl. 1):93-100, 1979.
- Eggitt, M. J., L. Tappenden y K. N. Brown. Synthesis of *Plasmodium knowlesi* polypeptides in a cell free system. *Bull WHO* 57 (Suppl. 1):109-113, 1979.
- Jiang, J. *Plasmodium*: Experimental animals for human malaria and research needs. *Exp Parasitol* 46:339-352, 1978.
- Langreth, S. G., R. T. Reese, M. R. Motyl y W. Trager. *Plasmodium falciparum*: Loss of knobs on the infected erythrocyte surface after long-term cultivation. *Exp Parasitol* 48:213-219, 1979.
- McGregor, I. A. Basic considerations concerning field trials of malaria vaccines in human populations. *Bull WHO* 57 (Suppl. 1):267-271, 1979.
- Melchers, F., M. Potter y N. L. Warner. Lymphocytic hybridomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 81:1-246, 1978.
- Mitchell, G. H., W. H. G. Richards, G. A. Butcher y S. Cohen. Merozoite vaccination of duroucouli monkeys against *falciparum* malaria. *Lancet* 1:1335-1338, 1977.
- Powell, R. D. Malaria vaccine development. *Bull WHO* 57(Suppl. 1):273-275, 1979.
- Reese, R. T. y M. R. Motyl. *In vitro* inhibition of *Plasmodium falciparum* growth with immune sera from monkeys and man. *63rd Annu Meet Fed Am Soc Exp Biol* Abstract No. 5540. Pág. 1275, 1979.
- Reese, R. T., W. Trager, J. B. Jensen, D. A. Miller y R. Tantrayahi. Immunization against malaria with antigen from *Plasmodium falciparum* cultivated *in vitro*. *Proc Nat Acad Sci USA* 75:5665-5668, 1978.
- Rieckmann, R. H., J. E. Mrema y G. H. Campbell. Malaria immunity induced by infection with cultured parasites of *Plasmodium falciparum*. *J Parasitol* 64:750-752, 1978.
- Siddiqui, W. A. An effective immunization of experimental monkeys against a human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Science* 197:388-389, 1977.
- Siddiqui, W. A., D. W. Taylor, S. C. Kan, K. Dramer, S. R. Richmond-Crum, S. Kotani, T. Shiba y S. Kusumoto. Immunization of experimental monkeys against *Plasmodium falciparum*; use of synthetic adjuvants. *Bull WHO* 57 (Suppl. 1):199-203, 1979.
- Trager, W. y J. B. Jensen. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193:673-675, 1976.
- Wellde, B. T., C. L. Diggs y S. Anderson. Immunization of *Aotus trivirgatus* against *Plasmodium falciparum* with irradiated blood forms. *Bull WHO* 57 (Suppl. 1):153-157, 1979.