

Principios inmunológicos de la vacunación

*Dra. Eva María Rivas**

La mayoría de las vacunas existentes sirven para la prevención o control de infecciones agudas bacterianas o virales. Para su elaboración es imprescindible conocer la inmunidad natural de cada enfermedad. La meta de la mayoría de las inmunizaciones es imitar la respuesta inmune que provoca la infección natural, evocando mecanismos similares a los que ocurren luego del proceso infeccioso. En algunas enfermedades crónicas (SIDA, malaria, parasitosis), existe un limitado conocimiento sobre las respuestas inmunológicas específicas involucradas en su resolución y el desarrollo de vacunas exitosas para ellas continúa siendo un desafío.

Las vacunas son generalmente utilizadas como una forma de inmunoprolifaxis, de tal manera que confieran protección aún mucho tiempo antes de la exposición al agente infeccioso. El sistema inmunológico específico o adaptativo, con sus linfocitos B y T, es el responsable de generar la inmunidad duradera que sigue a una infección natural o a las inmunizaciones.

La respuesta inmune depende de la estructura antigénica del microorganismo o la de sus productos químicos (toxinas). Luego de la exposición al antígeno, las células B y T proliferan en clones y producen anticuerpos y células efectoras específicas. Esto constituye la respuesta primaria.

Los linfocitos B, a través de su receptor de inmunoglobulina, "reconocen" en la estructura antigénica epitopes tridimensionales o "conformacionales".

Los linfocitos T reconocen antígenos que han sido procesados previamente por la célula presentadora.

En las células presentadoras de antígeno, como el macrófago, las proteínas no replicantes son endocitadas y degradadas a péptidos en los lisosomas (vía endosómica) que luego son presentados a los linfocitos T ayudantes asociados a

moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA) de clase II. Si se trata de agentes replicantes, como los virus, los antígenos virales sintetizados nuevamente en el citoplasma son degradados a péptidos (vía citoplasmática) y se "muestran" a los linfocitos T citotóxicos en la superficie de la célula presentadora, asociados a HLA de clase I. Las vacunas frecuentemente contienen ambos tipos de antígenos y habitualmente inducen los dos tipos de respuesta.

Después del desafío antigénico inicial, la vida media de los linfocitos efectores es reducida; por lo tanto, la generación de clones de células de memoria es esencial para sostener en el tiempo la respuesta inmunológica específica a una infección o inmunización. Luego de una nueva exposición al antígeno, estas células son capaces de desarrollar la respuesta inmunológica secundaria o anamnéstica, caracterizada por ser más rápida y de mayor magnitud que la primaria, a menudo con menor cantidad de inóculo.

La proliferación y diferenciación de linfocitos T y B está dirigida por interleuquinas, proteínas mensajeras producidas para actuar sobre aquellas células que expresan el receptor correspondiente (*Gráficos 1 y 2*).

Sincronización de la respuesta inmunológica

Los diferentes componentes de la respuesta inmunológica luego de la infección o inmunizaciones aparecen sincrónicamente en el tiempo (*Gráfico 3*).

Los linfocitos B productores de anticuerpos y los de memoria están presentes después de la infección. Los últimos son continuamente reclutados por los antígenos persistentes para formar nuevas células secretoras (plasmocitos) que mantienen el nivel de anticuerpos específicos (protectores).

* Servicio de Inmunología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Ciudad de Buenos Aires.

En contraste, la actividad T citotóxica es generada sólo si el agente infeccioso está presente. Para la activación de los linfocitos T de memoria se requiere de una nueva exposición a ese antígeno.

Características de las respuestas T y B a la vacunación

Los antígenos sintetizados a partir de una inmunización tienen las siguientes características:

1. Son el único medio para prevenir específicamente una infección; por ejemplo, la neutralización viral. La medición de estos anticuerpos protectores se utiliza con frecuencia para valorar la respuesta a una vacuna.
2. Los anticuerpos neutralizantes reconocen pocos epitopes de la superficie antigénica y pueden resultar ineficaces si éstos están sujetos a importantes mutaciones. Precisamente, algunos de los agentes infecciosos utilizan esta estrategia como escape a la inmunización, por ejemplo, los virus respiratorios.
3. Los anticuerpos pueden producir la lisis

celular cuando células infectadas expresan antígenos virales (vía complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) y facilitan los mecanismos de remoción y limpieza en los focos de infección.

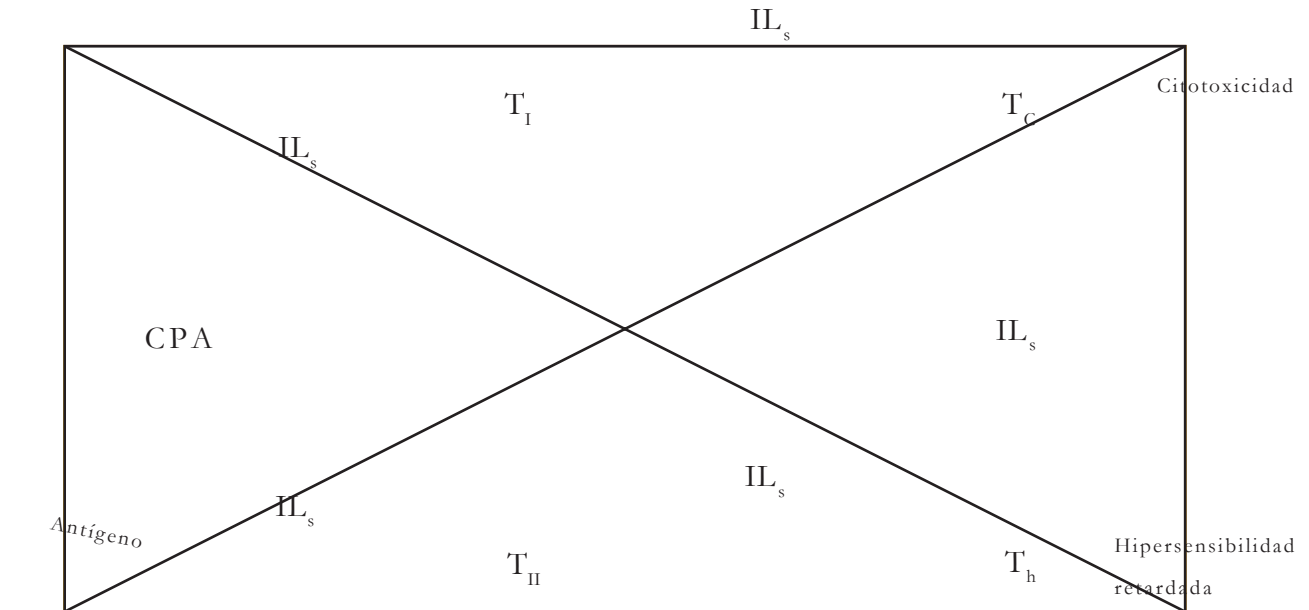
La respuesta celular T reconoce y responde a muchos antígenos de un mismo agente patógeno. Su amplitud y diversidad constituyen mecanismos importantes para identificar a microorganismos que mutan evolutivamente. El complejo de HLA posee un gran polimorfismo, que le confiere una importante variabilidad genética en la población y explica las diferencias en la respuesta a las inmunizaciones entre los individuos.

Requisitos de una vacuna

El conocimiento de la respuesta inmunológica a los diferentes agentes infecciosos permite enunciar cuatro requisitos generales para la elaboración de una vacuna. Estos se cumplen totalmente en las inmunizaciones con virus vivos atenuados:

1. Activación de las células presentadoras

GRÁFICO 1. Procesamiento del antígeno y activación de linfocitos T



CPA = Célula presentadora de antígeno

□ y ■ = HLA clases I y II

⊠ y ⊡ = Péptidos

> = Receptor T

ILs = Interleuquinas

Tc = Linfocito citotóxico

Th = Linfocito helper (ayudante)

- para iniciar el procesamiento antigénico.
- 2. Activación de linfocitos T y B con la formación de gran cantidad de células de memoria.
- 3. Reconocimiento por los linfocitos T de múltiples epitopes, permitiendo superar las variaciones de la respuesta debidas al polimorfismo del HLA poblacional.
- 4. Persistencia del antígeno en los tejidos linfoides donde los linfocitos B de memoria continúan produciendo anticuerpos a lo largo del tiempo.

Las combinaciones de antígenos en vacunas múltiples inducen una respuesta adecuada para cada uno de ellos y facilitan los esquemas inmunitarios.

Estrategias para aumentar o potenciar la respuesta inmunológica a una vacuna

- Las vacunas no replicantes aumentan su potencia antigénica con los adyuvantes. Estos le permiten sostener más tiempo el antígeno en el lugar de la inyección y lograr la activación máxima de las células presentadoras e inducir la respuesta inflamatoria local. El adyuvante más utilizado es el hidróxido de aluminio.
- La combinación de polisacáridos con proteínas como transportadores permite generar una respuesta T y B más efectiva.

- La incorporación de proteínas o péptidos en construcciones poliméricas (liposomas, micelas, proteínas autoensambladas) genera partículas de tamaño superior en las que se exhibe una mayor densidad de epitopes en la estructura inmunogénica.

Las vacunas con virus atenuados estimulan la producción de interferones que pueden inhibir la efectividad antigénica de otra inmunización de iguales características. Esta dificultad se resuelve con la administración simultánea de las mismas o espaciándolas por lo menos cuatro semanas.

Factores epidemiológicos de la enfermedad ayudan a determinar el momento apropiado para la inmunización. Algunas vacunas requieren dosis de refuerzo para sostener la inmunidad a través del tiempo. El momento adecuado para las dosis adicionales está determinado por el conocimiento teórico y la experiencia epidemiológica.

Perspectivas globales para el desarrollo de nuevas vacunas

Los desafíos biológicos actuales están relacionados tanto con las características evolutivas de los agentes infecciosos como con el conocimiento más profundo del sistema inmunológico humano.

GRÁFICO 2. Presentación del antígeno al linfocito B y su activación

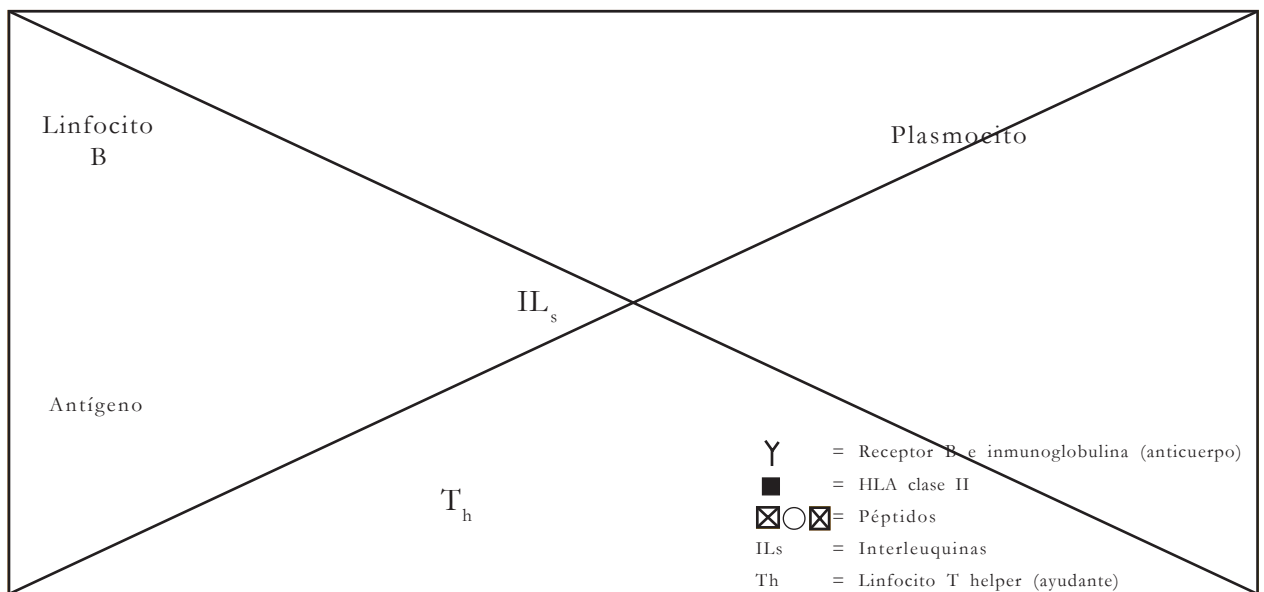
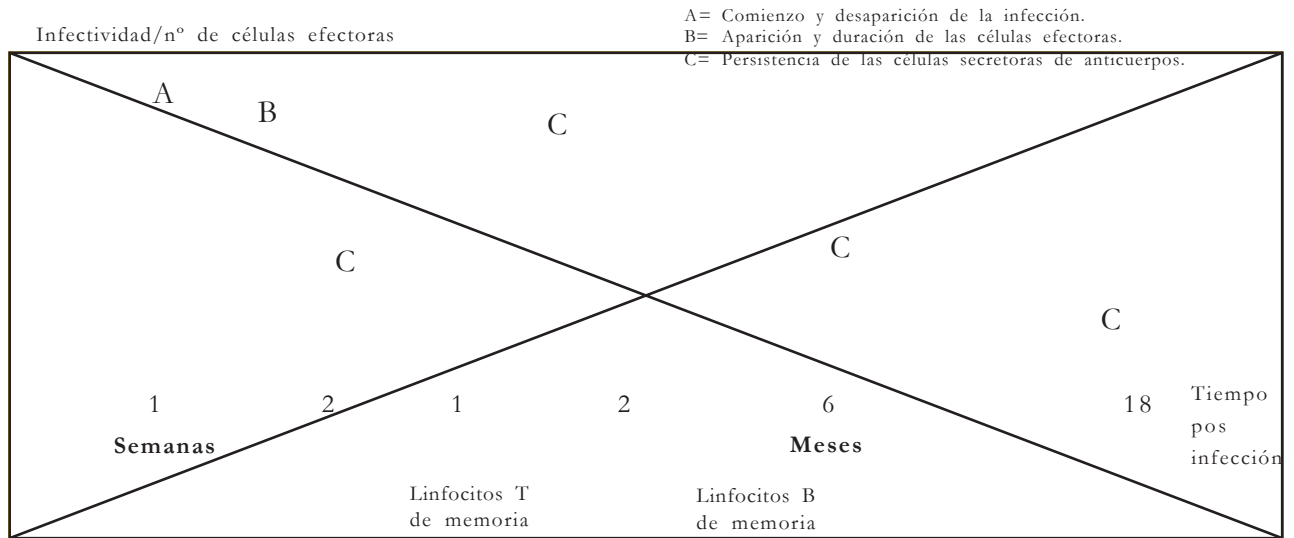


GRÁFICO 3. Secuencia del proceso infeccioso y respuesta inmunológica



Reproducido de: Lancet 1990; 335:523-526.

Los mecanismos de adaptación de los microorganismos infecciosos constituyen verdaderas estrategias de escape para evitar su destrucción por la respuesta inmunológica. Las mutaciones génicas, o la imitación de antígenos del huésped intentan la perpetuación del patógeno y eludir la reacción inmunológica.

El hábitat donde se inicia la infección puede dificultar el logro de una vacuna exitosa. A diferencia de las infecciones sistémicas, en la que hay diseminación de los gérmenes y toxinas circulantes (sarampión, tétanos), los patógenos que infectan las mucosas provocan una enfermedad localizada en el epitelio y tejidos adyacentes (cólera), un obstáculo para el desarrollo de inmunizaciones efectivas.

El primer paso en el diseño de una nueva vacuna es identificar las proteínas inmunogénicas de un agente patógeno y decodificar su estructura molecular.

Los permanentes avances de la ingeniería genética aplicados a programas de inmunoprolifaxis han logrado mejorar no-

tablemente la efectividad y seguridad de las inmunizaciones, garantizando la activación de la memoria inmunológica y la ausencia de efectos colaterales indeseables. ■

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Fainboim L, Satz I, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 4ª ed. Buenos Aires: 1999: caps. 2, 3, 4 y 5.
- Moxon R. The scope of immunization. Lancet 1990; 335:448-451.
- Ada G. The immunological principles of vaccination. Lancet 1990; 335:523-526.
- Brown F. From Jenner to genes. The new vaccines. Lancet 1990; 335:587-590.
- Stiehm R, Kline M, Shearer W. Active and passive immunization in the prevention of infectious diseases. En: Immunologic disorders in infants and children. 4th ed. New York: Saunders Company, 1996: 916-955.
- Rowlands D. Vacunas: tendencias futuras. En: Roit I, Brostoff J. Inmunología Clínica. St. Louis: Mosby/Doyma, 1994:26-1-26.8.
- Gaur S, Keserwala H, Frenkel L, Gupta M et al. The clinical immunology and infectious diseases. Pediatr Clin N Am 1994; 41(4):745-782.