

## Vacunas frente a citomegalovirus

Dr. José Uberos Fernández  
Profesor Titular de Universidad acreditado.  
Universidad de Granada

Última revisión: 26 de Noviembre de 2012

El desarrollo de una vacuna efectiva frente a citomegalovirus ha encontrado unas dificultades mayores que otras vacunas frente como rubeola, sarampión o polio. Una de las razones de esta circunstancia es que citomegalovirus expresa un amplio espectro de factores que le permiten evadir la respuesta inmune. Los avances en el desarrollo de una vacuna eficaz también se han visto dificultados por la inexistencia de un modelo animal para la infección por citomegalovirus. A pesar de estos inconvenientes, el conocimiento de la biología de la infección por citomegalovirus y la historia natural de la enfermedad, han permitido identificar varios antígenos que pueden ser útiles en el desarrollo experimental de una vacuna.

Citomegalovirus es una infección ubicua presente en todas las poblaciones del mundo. La tasa de infección varía dependiendo de la edad, raza, etnia, edad y estatus socioeconómico. Pudiendo variar entre 45 – 100% en mujeres en edad reproductiva. En sujetos inmunocompetentes la infección es típicamente subclínica, y datos recientes sugieren que la infección persistente por citomegalovirus se asocia a una esperanza de vida disminuida (1). Citomegalovirus causa enfermedad en recién nacidos infectados congénitamente y en receptores de trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos (2).

Citomegalovirus difunde de persona a persona fundamentalmente a través de los fluidos corporales. La infección comienza en las mucosas y posteriormente se extiende a diversos órganos y tejidos. Las partículas vitales infectivas persisten largos periodos de tiempo en saliva, orina, sangre y leche materna. Tras un periodo prolongado de infección persistente, el virus entra en un estado de latencia en las células hematopoyéticas, activándose en las etapas de intenso estrés y pasando a una fase de actividad. La inmunidad preexistente frente a citomegalovirus parece ser sólo parcialmente protectora frente a la reinfección. Puesto que la reinfección de sujetos seropositivos es habitual y que aproximadamente la mitad de todos recién nacidos infectados congénitamente son hijos de madre seropositiva. Sin embargo, la utilidad de la inmunoglobulina hiperinmune en la prevención de la enfermedad, sugiere que la inmunidad humoral es útil en la protección frente a la infección por citomegalovirus.

Citomegalovirus es el prototipo de los betaherpesvirus humanos. Una característica de los herpesvirus es su especificidad de especie, consiguientemente citomegalovirus humano no puede infectar otras especies animales distintas al hombre. Recientemente citomegalovirus del mono Rhesus se ha establecido como un modelo muy próximo al citomegalovirus humano, por lo que de su estudio se pueden derivar conclusiones útiles a la infección del hombre. Citomegalovirus humano es un virus DNA de 200-300 nm de diámetro que contiene 235 kb y expresa más de 165 genes. Las dos estructuras de mayor interés para el desarrollo de una vacuna son la envoltura y el tegumento. La envoltura contiene glicoproteínas que evaden el efecto neutralizante de los anticuerpos. El tegumento contiene abundantes proteínas fosforiladas que evaden la inmunidad celular. La espectrometría de masa del virus muestra que la envoltura contiene al menos 19 proteínas. El tegumento que es único para los herpesvirus es

fácilmente visualizado entre las capas de la capsida del icosaedro del citomegalovirus y la envoltura. El tegumento contiene entre 14 a 70 proteínas virales, así como RNAm celular y viral enpaquetado en proporción a la concentración de partículas virales en la célula. La proteína del tegumento pp65, codificada por el gen UL83 es la proteína mas abundante del citomegalovirus maduro y esta presente en grandes cantidades en el citoplasma y núcleo de las células infectadas durante los estadios finales de replicación viral. Pp65 es una serina/treonina kinasa autofosforilada. Una delección en el gen UL83 puede originar bajas tasas de replicación y baja infectividad. Después de la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular, la proteína pp65 se transloca al núcleo de la célula infectada, donde contribuye a una transcripción eficiente de los promotores del virus e inhibe los genes que inducen la expresión de interferón.

La investigación en vacunas con citomegalovirus se inicia en la década de los 70, donde se ensayan cepas atenuadas tras cultivo en fibroblastos. Aunque estas vacunas eran inmunógenas, tenían escasa eficacia clínica en la prevención de la enfermedad natural en la población general, sin embargo la vacuna de Towne era moderadamente eficaz en colectivos de riesgo como trasplantados renales o receptores seronegativos de trasplantes, en estas poblaciones no se evitaba la infección pero se evitaba el desarrollo de una infección grave. La primera vacuna recombinante frente a citomegalovirus (ALVAC) utiliza el vector canarypox para vehiculizar genes pp65 y gB de la cepa Towne. Ambas vacunas se mostraron poco inmunógenas. La tercera generación de los candidatos a vacuna frente a citomegalovirus están actualmente en fase de ensayo clínico, algunas de ellas se desarrollan a continuación (1):

**Subunidades gB adyuvadas con MF59.** El MF59 es una emulsión de escualeno en agua. El antígeno gB contiene las cadenas N-terminal de 676 aminoácidos y C-terminal de 131 aminoácidos de Towne gB. La vacuna gB/MF59 es bien tolerada, con poca reactogenicidad. Se ensayan 30,50 y 100 mcg de gB en dos regímenes de vacunación 0, 1, 2, 4 o 6 meses. Seis meses después de la inmunización final el título de anticuerpos neutralizantes era un 25% mayor que los sujetos control. El primer ensayo clínico en mujeres seronegativas de 14 a 40 años utiliza 20 mcg de gB adyubado con 13.25 mcg de MF59 en pauta 0, 1 y 6 meses. En el grupo vacunado se documentan 18 infecciones por citomegalovirus frente a 31 del grupo que recibe placebo. 42 meses después de la vacuna la eficacia de la vacuna se estima en el 50%.

**Vacuna DNA expresando gB y pp65.** Los candidatos a estas vacunas son plásmidos que expresan gB y pp65. La codificación de gB esta truncada en los primeros 713 aminoácidos del dominio extracelular de gB. La pp65 incluye la molécula completa con el sitio con actividad kinasa inactivado. La respuesta a la vacuna fue determinada in vitro por la respuesta de interferón. La vacuna se mostró poco inmunógena.

**Alfavirus expresando gB, pp65 - IE1.** La tercera vacuna que esta en fase desarrollo clínico utiliza dos partículas de alfavirus que expresan la cadena de gB truncada en el aminoácidos 162 o la proteína de fusión pp65. La proteína gB incluida en esta vacuna tiene un cambio no intencionado en el aminoácido 156 que pasa de isoleucina a valina. La vacuna se estudio en un ensayo en fase I. Se administran tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. La respuesta de anticuerpos neutralizantes se midió in vitro mediante la infección con la cepa Towne de fibroblastos de pulmón. A las cuatro semanas de la vacunación el 93% de los sujetos tenían anticuerpos neutralizantes. A los 6 meses de la tercera dosis el 75% de los que recibían dosis altas de vacuna y el 53% de los que recibían dosis bajas tenían buenos niveles de aticuerpos

neutralizantes.

**Vacuna peptídica de pp65.** El cuarto tipo de vacuna que recientemente ha completado sus ensayos de fase I utiliza un epitopo de pp65<sub>405-503</sub>, se ensayó la presencia o no del adyuvante CpG; aunque los efectos adversos fueron considerablemente mayores entre los voluntarios que recibieron la vacuna adyuvada. La respuesta inmunológica generada con esta vacuna ha sido poco satisfactoria.

La conclusión mas importante que se puede extraer de los cuatro candidatos a vacuna frente a citomegalovirus, es que la vacuna es factible y que la vacuna gB/MF59 induce niveles de anticuerpos neutralizantes satisfactorios. Además debe considerarse una vacuna que induzca tanto una buena respuesta humoral como celular. En el caso de la vacuna gB/MF59 es fundamental incrementar la duración de la respuesta inmune.

Dr. José Uberos Fernández

Hospital Clínico San Cecilio, Granada

## **REFERENCIAS**

- (1) Lilja AE, Mason PW. The next generation recombinant human cytomegalovirus vaccine candidates - Beyond gB. *Vaccine* 2012 Nov 19;30(49):6980-90.
- (2) Sampedro Martínez A, Aliaga Martínez L, Mazuelas Teatino P, Rodríguez-Granger J. Diagnostico de infección congénita. *Enf Infec Microbiol Clin* 2011;29, Supplement 5(0):15-20.