

# Vacunas parasitarias: un recuento bibliográfico

## Parasite vaccines: a literature review

Jesús Gregorio Rodríguez Diego <sup>1\*</sup>, Javier Lorenzo Olivares Orozco <sup>1</sup>



<http://opn.to/a/VHUnQ>

<sup>1</sup>Departamento de Producción Agrícola y Animal. Dirección de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco (UAM-X). Calzada del Hueso No. 1100. Colonia Villa Quietud, Delegación Coyoacán, México.

**RESUMEN:** Se realizó una recopilación bibliográfica en bases de datos informativas: Academic Search Complete (EBSCO), Scopus y Web de la Ciencia, desde el año 1965 hasta 2019, con el objetivo de recopilar las principales investigaciones realizadas con vistas a lograr inmunógenos contra los parásitos más importantes que afectan a humanos y animales. Se evidencian los avances obtenidos, fundamentalmente, en *Plasmodium falciparum*, *Giardia lamblia*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii*, *Taenia solium*, *Schistosoma mansoni*, *Rhipicephalus microplus*, entre otros agentes parásitos patógenos. Se concluye que la elaboración de vacunas contra parásitos resulta un gran reto y actualmente se enfoca en nuevos trabajos de biología molecular para seleccionar antígenos más eficaces, así como se consideran estrategias para buscar nuevos adyuvantes que favorezcan la orientación apropiada de la respuesta inmune.

**Palabras clave:** vacuna, *Plasmodium falciparum*, *Giardia lamblia*, *Schistosoma mansoni*, *Leishmania*, *Rhipicephalus microplus*.

**ABSTRACT:** A bibliographic compilation was carried out in informative databases: Academic Search Complete (EBSCO), Scopus and Web of Science, from 1965 to 2019, with the aim of compiling the main researches carried out with a view to achieving immunogens against the most important parasites in humans and animals. The advances obtained are mainly evidenced in *Plasmodium falciparum*, *Giardia lamblia*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii*, *Taenia solium*, *Schistosoma mansoni*, and *Rhipicephalus microplus*, among other pathogenic parasites. It is concluded that the development of parasite vaccines is a major challenge and it is currently focused on new works on molecular biology to select more effective antigens, as well as strategies to search for new adjuvants to support the appropriate targeting of the immune response.

**Key words:** vaccine, *Plasmodium falciparum*, *Giardia lamblia*, *Schistosoma mansoni*, *Leishmania*, *Rhipicephalus microplus*.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades parasitarias son de gran importancia para la salud de animales y humanos. Para su control, se han intentado producir vacunas, pero la mayoría de las tradicionales no han sido totalmente eficaces y aún no se ha logrado, en su totalidad, la obtención de muchos inmunógenos exitosos de avanzada (1).

Los virus y bacterias poseen muchos antígenos que no tienen sus hospederos, lo que hace posible la utilización de vacunas contra microorganismos. En contraste, los protozoos y metazoos parásitos (organismos eucariotas), poseen una complejidad molecular antigénica (2) que hace más complicado seleccionar un

antígeno diferente de los que ya posee el vertebrado (3).

Las vacunas contra parásitos han tenido muchas dificultades en su aplicación por varias razones, pero la principal radica en que las parasitosis naturales provocan una pobre reacción inmunitaria. Además, los parásitos son muy polimórficos y presentan ciclos biológicos con importantes variaciones antigénicas (4). Algunos protozoos, por ejemplo, son capaces de invadir el interior de las células del hospedero y reproducirse dentro de ellas. En esos casos los anticuerpos producidos no pueden llegar hasta los patógenos para eliminarlos, por lo que el sistema inmune tiene que generar una respuesta muy particular, conocida como respuesta celular Th1.

\*Autor para correspondencia: Jesús Gregorio Rodríguez Diego. E-mail: [jesus122001mx@yahoo.es](mailto:jesus122001mx@yahoo.es)

Recibido: 28/08/2019

Aceptado: 15/11/2019

En la misma participan los linfocitos citotóxicos que eliminan a las células infectadas y con esto evitan que los parásitos se sigan reproduciendo. Sin embargo, ha sido muy difícil elaborar una vacuna que induzca este tipo de respuesta inmune (3).

Según Miller (2), los estudios de la biología de los parásitos, y de la respuesta protectora que estos producen, han permitido abrir caminos más certeros a la inmunoprolifaxis de aquellas enfermedades parasitarias que son importantes desde el punto de vista económico o de implicaciones para la salud humana y animal.

El objetivo de este trabajo fue revisar los reportes de producción y evaluación de diferentes tipos de inmunógenos contra los parásitos más importantes de humanos y animales, desde 1965 hasta la fecha.

## DESARROLLO

Se realizó una recopilación bibliográfica en las bases de datos informativas Academic Search Complete (EBSCO), Scopus y Web de la Ciencia, desde el año 1965 hasta 2019, con el objetivo de recopilar las principales investigaciones realizadas con vistas a lograr inmunógenos contra parásitos de humano y animales.

### Inmunógenos tradicionales

La producción de inmunógenos a través de tratamientos térmicos o químicos fue de los primeros intentos realizados. Estos se denominaron vacunas vivas atenuadas y lograban disminuir la virulencia de los patógenos. En cierto modo, estos productos resultaron riesgosos, toda vez que el parásito podía recuperar su poder virulento (3).

### Archezoa

#### *Giardia lamblia*

En este agente, han sido bien caracterizadas la giardina, las proteínas ricas en cistina, las proteínas del citoesqueleto, las lectinas proteicas de superficie y las proteínas solubles de alto peso molecular (5). Los antígenos de alto peso molecular de la membrana del citoesqueleto y del citosol se consideraban buenos candidatos como antígenos vacunales, pues se demostró que eran inmunogénicos. Este patógeno archezoa puede

producir diversas toxinas que se ven influenciadas por las condiciones ambientales dentro del intestino delgado del hospedero, como la secreción de bilis y toxinas. Los antígenos del citosol se valoraron en una vacuna contra *Giardia* puesto que se encuentran en la superficie del parásito y pueden tener actividad antitoxinas (5). La producción de antitoxinas no elimina necesariamente al parásito, pero sí puede minimizar los signos clínicos o impedir que se presente la enfermedad (6).

En estudios realizados por Olson *et al.* (5), los animales inmunizados con un extracto de medio de cultivo usado y poseedor de actividad citotóxica quedaron protegidos contra los signos clínicos de giardosis, pero diseminaron quistes por más tiempo que los animales que recibieron una vacuna con trofozoítos sonificados. La vacunación produjo respuestas de IgG e IgA específicas en el suero y en la mucosa, que fueron significativamente mayores que las producidas en los animales infectados no vacunados.

Esos estudios mostraron que la vacunación tiene el potencial de proteger a los perros y a los gatos contra la infección, contra los signos clínicos y generaron el desarrollo de la vacuna comercial *Giardia Vax*.

De acuerdo con Delgado Chavarria (6), la mencionada vacuna contra *Giardia lamblia* administrada vía subcutánea demostró ser eficaz, toda vez que los cachorros vacunados y desafiados posteriormente no presentaron sintomatología clínica ni eliminaron quistes en las heces. En el trabajo del autor se demostró que las cantidades de IgG y de IgA producidas y secretadas desde la mucosa del intestino al lumen de este órgano fueron suficientes para disminuir la presencia del parásito; además, disminuyó y, en algunos casos, logró evitar la aparición de los signos clínicos como diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal y reacciones de hipersensibilidad provocados por el parásito. A pesar de ser una bacteria perteneciente al Orden Rickettsiales, resulta importante su análisis por las afectaciones que produce en el ganado bovino y por la alta frecuencia en que puede aparecer en coinfecciones con otros parásitos

### ***Anaplasma marginale***

El experimento de Zaraza y Kuttler (7) evaluó una vacuna contra la anaplasmosis utilizando tres variantes: inoculación del parásito atenuado, de agentes muertos con adyuvante y de una cepa virulenta de *A. marginale*. Los animales se mantuvieron en un área enzoótica de anaplasmosis, en Colombia. La inoculación de agentes vivos dio lugar a parasitemias bajas en la mayoría de los casos; sin embargo, el organismo atenuado fue poco agresivo en los animales más jóvenes. Durante el desafío de campo, se observó protección en todos los terneros premunizados con el organismo virulento y en dos de cinco novillas premunizadas con el organismo atenuado. Todos los demás animales vacunados desarrollaron la enfermedad, que fue igual de grave a la observada en el grupo control no vacunado.

Otro intento de vacunación contra *A. marginale* y *A. centrale* fue realizada por Kuttler (8). Para ello, utilizó terneros esplenectomizados y sin esplenectomizar que fueron preinmunizados con cepas de *A. marginale* virulento y de *A. marginale* y *A. centrale* atenuadas en bovinos adultos, con el fin de comparar la respuesta protectora a estas infecciones. La cepa virulenta produjo reacciones significativamente más graves en el ganado adulto y becerros esplenectomizados y una respuesta más leve en el otro grupo. Sin embargo, estos animales fueron relativamente más resistentes a las tres infecciones. No hubo diferencias detectables entre las reacciones causadas por las cepas atenuadas en ganado adulto y terneros intactos; no obstante, entre los terneros esplenectomizados, las infecciones por *A. marginale* atenuada evidenciaron una respuesta más leve, medida por la caída relativa en el volumen globular aglomerado y el porcentaje de parasitemia.

## **Protozoa**

### ***Plasmodium spp.***

Entre los primeros intentos de vacunación contra el agente figuró la inmunización realizada en mono Rhesus con suspensiones concentradas de eritrocitos del primate infectados con *Plasmodium knowlesi* o con parásitos liberados

de sus eritrocitos. La vacunación con el material antigénico no confirió protección, en tanto la inoculación subcutánea de las vacunas, combinadas con adyuvante de Freund, produjo resultados variables. La inyección intramuscular de los parásitos muertos y el adyuvante confirió una fuerte inmunidad ante el desafío. Los animales protegidos mostraron un marcado aumento en los niveles de gammaglobulina sérica, pero también se logró niveles elevados en algunos de los animales que no estaban protegidos, por lo que se concluyó que gran parte de la globulina adicional era inespecífica y no era protectora (9).

Zuckerman *et al.* (10) también incursionaron en el campo de la inmunoprofilaxis contra el agente en cuestión. Para ello, vacunaron ratas destetadas con un producto preparado a partir de la trituración de eritrocitos parasitados con *P. berghei*, logrando la liberación del parásito mediante tratamiento con saponina. Las ratas vacunadas y las del grupo control se retaron con una cepa viva del protozoo. Las infecciones en los animales vacunados fueron más leves y se redujo el periodo patente comparado con los controles; además, se redujeron las parasitemias máximas, el recuento acumulado de parásitos y las tasas de mortalidad.

A finales de la década de 1980 se inició la investigación de dos candidatos de vacuna basados en el antígeno principal de la superficie del esporozoíto de *Plasmodium spp.*, llamado proteína del circumsporozoíto. El primero de esos productos se desarrolló en el Instituto Walter Reed de Investigación de la Armada de Estados Unidos (vacuna RTS,S) y el segundo, en el Instituto Nacional de Inmunología de Colombia (vacuna SPf66). Ambos inmunógenos generaron niveles similares de protección (alrededor de 40 a 50 %). La RTS,S resultó ser el candidato vacunal contra la malaria más prometedor en ese momento porque demostró ser capaz de generar protección en bebés de 6 a 12 semanas de nacidos y en niños de 5 a 17 meses de edad (3).

### ***Toxoplasma gondii***

Nakayama (11) trabajó sobre un intento de vacunas contra *T. gondii* mediante la preparación de organismos enteros y alterados por ultrasonido, que administró a ratones con o sin

adyuvantes de Freund. Estas vacunas no demostraron ser efectivas contra un desafío posterior con la cepa RH letal del protozoo. Por otro lado, la inmunización pasiva de ratones con antisueros de conejo y de cerdo tampoco protegió a los ratones contra una exposición al agente. La transferencia pasiva de células de exudado peritoneal de ratones inmunes a no inmunes fue inefectiva, aunque los estudios celulares indicaron que los macrófagos inmunes podían inhibir el crecimiento y la multiplicación de los trofozoitos del parásito.

### ***Theileria parva***

Un intento de inmunógeno contra este protozoo se trabajó utilizando preparaciones de ganglios linfáticos de animales infectados contentivos de macroesquizontes (ME) en dosis de  $10^8$ ,  $10^9$  y  $10^{10}$  ME por grupo y se realizó vacunación, por vía intravenosa, a un grupo de animales sanos. Solo uno de los 51 inoculados murió de la enfermedad después de la vacunación. Los vacunados se desafiaron 5-6 semanas más tarde con la garrapata *Rhipicephalus appendiculatus* infectada con *T. parva*. La supervivencia de los animales fue de 20 % con  $10^8$  ME y de 57 % con  $10^9$  ME. Dos hospederos que recibieron  $10^{10}$  ME mostraron completa protección. Después de la vacunación de otros 10 animales con dos dosis de  $10^9$  MS con un intervalo de tres semanas entre las inoculaciones, el 80 % sobrevivió al desafío de garrapatas cuatro semanas después. En este último experimento no se produjeron muertes posvacunales y las reacciones secundarias fueron mínimas. Después del reto con garrapatas, 20 de los 22 animales del grupo control murieron de theileriosis (12).

### ***Babesia bigemina***

En relación con este protozoo, Löhr (13) ensayó un candidato vacunal a partir de bovinos donadores que habían sido esplenectomizados y desafiados con el agente. El experimento se conformó con dos grupos; en el primero, la mayoría de los animales vacunados sobrevivieron. Los tres animales del grupo control murieron después del reto. El autor concluyó que la premunidad contra *B. bigemina* es seguida por una inmunidad que dura por lo

menos seis meses y, a partir de entonces, se desaparece gradualmente con el tiempo, en dependencia de la respuesta inmune del hospedero, pero puede durar hasta 12 meses.

Löhr (13) concluyó que se requiere un periodo mínimo de contacto entre el hospedero y el parásito para la adquisición de inmunidad contra el mismo. Los títulos de anticuerpos por aglutinación fueron generalmente más altos en los animales protegidos. Esos títulos permanecieron altos durante un largo periodo después de que los animales perdieran su estado de portador.

### ***Eimeria* spp.**

La inmunogenicidad de *E. acervulina* en pollos mediante la inoculación de ooquistes esporulados, sometidos previamente a diferentes niveles de radiación gamma, fue evaluada por Ali *et al.* (14). Los autores demostraron que los niveles altos de dosis (más de 16000 rad) atenuaban la reproducción de los parásitos, de modo que se expulsaban pocos o ningunos ooquistes. Los niveles bajos de dosificación (7000 rad o menos) permitieron la reproducción y el desarrollo de una baja infectación. El rango intermedio de niveles (9100 a 13700 rad), indujo la atenuación al mismo tiempo que aseguró una respuesta inmunogénica eficiente. La investigación concluyó que se requería una dosis de 100,000 ooquistes o más, por ave y que el desarrollo de una vacuna irradiada era efectiva para producir inmunidad.

En Cuba, se produjeron cuantiosas pérdidas anuales por la presentación de brotes de coccidiosis aviar con elevada morbiletalidad a lo que se sumó la pérdida por concepto de tratamiento; sin embargo, la coccidiosis persistió como un problema. Por tanto, se llegó al criterio de una solución basada en la inmunoprofilaxis. Con esta óptica se desarrolló una vacuna contra la coccidiosis aviar ("KUVERT") a partir de cepas autóctonas de *Eimeria acervulina*, *E. máxima*, y *E. tenella*, entre otras, aisladas de patios privados en diferentes regiones del territorio. La evaluación comparada de la inmunoprofilaxis con la quimioprevención evidenció que la vacuna puede sustituir a los coccidiostáticos para lograr un control efectivo de la enfermedad garantizando parvadas con

uniformidad en su conformación, peso corporal, significativamente superior que en las parvadas tratadas con la droga (15). Esta vacuna no tuvo salida productiva.

## Helmintos

### *Taenia* spp.

Wikerhauser *et al.* (16) realizaron tres intentos preliminares de inmunizar a terneros contra la cisticercosis bovina mediante inyección intramuscular de oncósferas homólogas o heterólogas, eclosionadas artificialmente. En los dos primeros experimentos se vacunaron cinco terneros con oncósferas de *Taenia saginata*, dejando otro grupo control. Los animales inmunizados fueron desafiados posteriormente por vía oral con huevecillos del cestodo. Tres de estos terneros mostraron completa protección contra el desafío y en los otros dos se encontraron uno y dos cisticercos, respectivamente, en el lugar de inyección. Los cinco controles albergaron 1154, 1680, 820, 960 y 1820 cisticercos vivos, respectivamente. En el tercer experimento, se vacunaron tres terneros con las oncósferas incubadas de *T. hydatigena*, quedando otros tres como grupo control. Todos fueron, posteriormente, confrontados oralmente con los huevecillos de helminto. En las autopsias de los terneros vacunados, no se encontraron larvas del parásito; en tanto, dos de ellos mostraron estar libres de las larvas de *T. saginata* y en el tercer ternero, solo se encontraron siete ejemplares de este parásito. En los tres terneros control se encontraron 446, 30 y 105 ejemplares de *Cysticercus bovis*, respectivamente. Se mostró inmunidad, pero el sistema de vacunación no resultó de aplicación práctica.

### *Ancylostoma* spp.

Un intento de vacuna polivalente de larvas irradiadas por rayos X contra *Ancylostoma* spp. fue realizado por Miller (17). El autor concluyó que los perros vacunados resistían mejor la acción patógena del helminto ante desafíos posteriores del mismo, pero algunos problemas de comercialización, entre ellos la duración de almacenamiento de la vacuna y el continuo uso de antihelmínticos por parte de los veterinarios, dieron al traste con el producto,

### *Dictyocaulus filaria*

Casarosa *et al.* (18) ensayaron una vacuna contra *Dictyocaulus filaria* en corderos de 45 días de edad consistente en la administración oral de larvas infestivas irradiadas con Co60. Esta vacuna se introdujo exitosamente en el mercado, pero los mismos problemas de comercialización ocurridos con la de *Ancylostoma* (16), descontinuaron su uso.

## Artropoda

### *Chrysomya bezziana*

Este insecto es una plaga endémica del ganado y una amenaza para la producción ganadera en grandes áreas de África, Oriente Medio, Asia meridional, sudoriental, Australia y su control resulta difícil. Por tal motivo, Sukarsih *et al.* (19) exploraron la posibilidad de confeccionar una vacuna contra la plaga y para ello desarrollaron ensayos *in vitro* e *in vivo*. Los autores demostraron que las larvas de primer estadio del díptero, la membrana peritrófica del tercer estadio y el cardias son fuentes de material capaces de inducir reacciones inmunológicas en las ovejas que conducían a reducciones significativas en el crecimiento de las larvas. Los ensayos *in vitro* después de la vacunación con membrana peritrófica también evidenció mortalidad larvaria. Valorados en conjunto, estos efectos conducen a una reducción del 82 % en el peso de las larvas recuperadas *in vitro* y una reducción del 45 % *in vivo*. La evidencia preliminar sugirió que el mecanismo de protección puede ser complejo.

## Inmunógenos de avanzada

Hasta el año en curso, se han logrado algunos avances significativos en el desarrollo de vacunas contra las enfermedades causadas por parásitos (3).

## Archezoa

### *Giardia lamblia*

Serradell *et al.* (20) realizaron una valoración de la composición del agente patógeno basándose en que está constituido por una capa densa de proteínas de superficie específicas (PSE) en la

fase de trofozoíto que protege al parásito dentro del intestino del hospedero y que no solo lo hace resistente a la digestión proteolítica, al pH y temperaturas extremas, sino que también estimula las respuestas inmunes innatas del mamífero de una manera dependiente de TLR-4. Los autores muestran que estas propiedades pueden explotarse para proteger y para la utilización de antígenos en vacunas adyuvadas en administración oral. Las partículas similares a virus quiméricos decoradas con PSE y que expresan antígenos de superficie como el virus de la influenza hemaglutinina (IH) y la neuraminidasa (NA), están protegidas de la degradación y activan las células presentadoras de antígeno *in vitro*. Las PSE pseudotipadas, administradas por vía oral, generan respuestas inmunes potentes. Esta plataforma de vacuna versátil tiene los atributos para enfrentar el desafío final de generar vacunas orales seguras, estables y más eficientes que las actuales.

## Protozoa

### *Leishmania* spp.

Stager *et al.* (21) demostraron, por primera vez, que una proteína de superficie aislada hidrófila recombinante B1 (rHASP B1) específica de *Leishmania donovani* podía conferir protección contra el desafío experimental. La protección inducida por ella no requirió de adyuvante y se logró el control de la carga parasitaria en el bazo (un órgano en el que los parásitos generalmente persisten y son refractarios a una amplia gama de intervenciones inmunológicas y quimioterapéuticas). Tanto la inmunohistoquímica realizada como el ensayo de inmunospot ligado a enzimas, indicaron que la inmunización con rHASP B1 dio como resultado la producción de IL-12 por las células dendríticas, aunque un análisis de las respuestas del isotipo Ab a rHASP B1 sugirió que esta respuesta no era suficiente para inducir una respuesta polarizada Th1. Tanto los ratones vacunados como los controles infectados mostraron frecuencias equivalentes de células T CD4 específicas de rHASP B1 que producen IFN- $\gamma$ . La protección inducida por la vacuna se correlacionó con la presencia de células T CD8 productoras de IFN- $\gamma$  específicas de rHASP B1.

Por lo tanto, los autores concluyeron que contaban con un nuevo candidato vacunal para la leishmaniasis visceral, que parece operar a través de un mecanismo similar al previamente asociado con la vacunación con ADN.

Más recientemente, la Red de Investigación Cooperativa de Enfermedades Tropicales de España se enfrascó en el desarrollo de una vacuna contra la leishmaniosis visceral que se espera llegue pronto a la fase de ensayos clínicos. Dicha vacuna está formada por tres moléculas diferentes, las cuales, cada una por separado, ya han demostrado ser eficaces en modelos animales; adicionalmente, en este inmunógeno se usa el adyuvante GLA-SE para potenciar la capacidad protectora de los tres antígenos. Esta es una vacuna cuya novedad es que combina dos moléculas del parásito con una del insecto vector (3).

Por otro lado, en el centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán, se comenzó el desarrollo de un producto contra la leishmaniosis cutánea basada en el antígeno conocido como NH36 o hidrolasa de nucleósidos, que resultó eficaz en modelos murinos y preclínicos contra la infección con los parásitos *L. mexicana* y *L. chagasi*. Se mostró que ambos candidatos generan protección en modelos animales (3).

### *Eimeria* spp.

Chapman (22) es del criterio de que la única alternativa práctica importante a la quimioterapia para el control de la coccidiosis es el desarrollo de una vacuna genéticamente modificada contra las especies de *Eimeria*. No obstante, el autor señala la importancia de que en el futuro, la coccidiosis debe controlarse mediante la adopción de un enfoque integrado en el que los medicamentos y las vacunas se utilicen estratégicamente para prevenir esta enfermedad. Además de la inmunización, una posible ventaja de la aplicación de ciertas vacunas es que su uso podría repoblar una granja avícola con organismos sensibles a las drogas.

### *Cryptosporidium parvum*

La vacunación se ha propuesto como una estrategia ventajosa contra la criptosporidiosis de

terneros ya que, además de la protección contra la enfermedad, también previene la diseminación de oocistos en el medio externo (23). Los antígenos expuestos en la superficie del parásito a través de glicosilfosfatidilinositol (GPI) están implicados en la unión e invasión de la célula hospedera y representan candidatos vacunales, por lo que Tomazic *et al* (23) emplearon un enfoque de vacunación inversa para identificar el proteoma anclado por GPI de *C. parvum* utilizando herramientas bioinformáticas y caracterizar antígenos de vacunas novedosas previamente no reconocidos. Los autores pudieron determinar 14 proteínas unidas a GPI, de las cuales se caracterizaron adicionalmente CpH1, CpSUB2 y GP60. La secuenciación y la comparación de los alelos GP60, CpH1 y CpSUB1 de diferentes aislamientos geográficos amplificadas, mostraron un alto grado de similitud. Los tres antígenos recombinantes fueron expresados e inmunotransferidos utilizando sueros de 12 terneros infectados con el protozoo muestreados entre los 1-11 y 12-28 días después del nacimiento. Se detectaron reacciones de anticuerpos específicos contra los antígenos estudiados en todos los terneros, lo que demuestra su inmunoreactividad, expresión y el reconocimiento *in vivo* en una etapa temprana de la infección del hospedero. En esta investigación, además del reconocido inmunógeno GP60, el enfoque de vacunación inversa presentado reveló los candidatos vacunales adicionales CpH1 y CpSUB1 para su inclusión en una formulación de vacuna de subunidad (23).

### ***Plasmodium falciparum***

Este agente patógeno es de los más estudiado en cuanto a la inmunoprofilaxis, debido a que su frecuencia e infección conlleva efectos clínicos graves; además que, en muchas ocasiones, se ha reportado resistente a los fármacos utilizados para controlar la enfermedad (3).

Durante la evaluación de la vacuna de merozoitos de *P. falciparum*, se demostró que los anticuerpos contra ese estadio están fuertemente correlacionados con la inmunidad protectora que inhibe el desarrollo de los parásitos (24). En el trabajo de Reiling *et al.* (24) se confirmó que los anticuerpos contra los merozoitos del agente fijan el complemento para inhibir la replicación en la

etapa sanguínea en la inmunidad natural inducida por la vacuna; sin embargo, no confirmaron los objetivos específicos de estos anticuerpos funcionales y su importancia en la inmunidad protectora.

Mediante el uso de modelos estadísticos, se proyectó que la combinación de tres antígenos diferentes dirigidos por anticuerpos fijadores de complemento, podría aumentar el efecto protector potencial a más de 95 %, e identificar antígenos que son comunes en las combinaciones más protectoras. Estos resultados respaldan las interacciones anticuerpo-complemento contra los antígenos de merozoito como mecanismos inmunes contra la malaria e identifican antígenos específicos de esos estadios para una evaluación adicional de candidatos vacunales (25).

Por otro lado, Nagaoka *et al.* (26) observaron que los anticuerpos contra un antígeno de superficie de merozoito de 170 kDa (PfMSA180) del protozoo está potencialmente involucrado en la invasión de eritrocitos y asociados con la protección contra la malaria sintomática. Los autores utilizaron el PfMSA180 sintetizado por el sistema libre de células germinales de trigo para producción de anticuerpos en conejos. El análisis de resonancia superficial mostró que PfMSA180 interactúa específicamente con la proteína asociada a la integrina eritrocitaria humana (CD47), lo que sugiere que el antígeno en cuestión desempeña un papel importante durante la invasión de merozoitos en los eritrocitos. Se demostró que las respuestas de anticuerpos específicos de PfMSA180 adquiridas naturalmente están asociadas con inmunidad protectora en una población tailandesa expuesta a la malaria. Los resultados obtenidos apoyan la posibilidad de utilizar la región C-terminal de unión a eritrocitos conservada de dicho antígeno como un candidato vacunal contra la malaria en etapa sanguínea.

Douglas *et al.* (27) son del criterio de que el diseño y la priorización de la vacuna contra la malaria se ha visto obstaculizado por la falta de un óptimo mecanismo de protección. Los autores demostraron una fuerte asociación entre la protección y las respuestas de anticuerpos neutralizantes de merozoitos después de la vacunación de primates no humanos contra el homólogo 5 de la proteína de unión a

reticulocitos (PfRH5) de *P. falciparum*. Utilizaron regiones mutantes de IgG1 humana, produjeron anticuerpos monoclonales quiméricos (ACm) anti-PfRH5 neutralizantes y no neutralizantes de merozoito y realizaron una transferencia pasiva-P. Se retaron monos *Aotus nancymaae*. Los seis animales que recibieron el ACm c2AC7 de unión a PfRH5 neutralizante sobrevivieron al desafío sin tratamiento, en comparación con los que recibieron ACm c4BA7 de unión a PfRH5 no neutralizante y los que recibieron un ACm de control de isotipo. Esos resultados abordaron la controversia sobre si el anticuerpo neutralizador de merozoitos puede causar protección contra las infecciones de la etapa sanguínea del protozoo.

El trabajo de Durojaye *et al.* (28) abordó un enfoque de vacunación inversa para el desarrollo y diseño de un potente candidato vacunal contra *P. falciparum*, al explorar la inestabilidad de la proteína 1 de membrana de eritrocitos y usar una combinación de predicciones de epítomos de células B y células T, seguido de acoplamiento molecular y simulaciones a través del enfoque de dinámica molecular. La secuencia de aminoácidos de la proteína de eritrocitos del protozoo (PfEMP1) se descargó de la base de datos NCBI y se examinó para determinar los segmentos más inmunogénicos. Este enfoque *in silico* incluyó la predicción de la presencia de alérgenos, las características fisicoquímicas de la proteína, la localización subcelular, el porcentaje de identidad de secuencia con el homólogo humano y de rata y la eficiencia de unión al complejo de histocompatibilidad mayor humano (CHMH) clase I y II. Se predijo que la PfEMP1 era una proteína inestable con un índice de inestabilidad de 42,50. Los resultados del alineamiento de la secuencia con los homólogos humanos y de rata dieron una identidad porcentual del 20,07 % y 19,81 %, respectivamente. Se predijeron cuatro potentes epítomos de células B a partir de la secuencia de proteínas. Los péptidos son: KEDNEDEEEEGE, PDASPFGGGQPR, GNEEDPPDDDYI y KILNNTSNGSLE en las posiciones 726, 1897, 1385 y 2694, respectivamente. Los LLDQLNIKY e IPHSAGEPL interactuaron con los alelos HLA-A0101 y HLA-B0702 de la clase I de CHM con la energía de enlace más alta. Se

realizó el acoplamiento molecular de antígenos candidatos con el receptor CHC clase I y la secuencia TIPFGIALALSSIAF mostró la energía de unión más alta, con una puntuación de 17,28 Kcal / mol. La visualización y la simulación de los resultados revelaron cuatro epítomos de células B. El péptido con la mayor afinidad por el transportador asociado con el procesamiento de antígenos también se reveló junto con los mejores epítomos de células T de unión. El TIPFGIALALSSIAF demostró ser el mejor candidato para la vacuna, con el mejor puntaje de energía de unión contra el CHMH clase I. Estos resultados *in silico* deben ser validados.

Más recientemente, se ha planteado la posibilidad de desarrollar vacunas de ADN. Estas serán elaboradas introduciendo en un plásmido (una molécula de ADN que está presente en bacterias que se replica y transmite independientemente del ADN cromosómico a los genes que codifican para los antígenos del parásito). El plásmido purificado se podría inocular directamente a los individuos (transfección). Este proceso permitirá la producción y presentación de los antígenos al sistema inmune. La estrategia favorecería las respuestas celulares Th1 que, como ya se mencionó, son muy apropiadas para el control de infecciones producidas por patógenos intracelulares (3).

### *Toxoplasma gondii*

De acuerdo a Portillo *et al.* (29), todavía no existe una vacuna profiláctica o terapéutica contra la enfermedad de Chagas. Por otro lado, la quimioterapia actual es bastante tóxica y tiene una eficacia limitada en la fase crónica de la enfermedad. Se conoce que la superficie del parásito está fuertemente recubierta por glucoproteínas, como las mucinas ancladas con glucosilfosfatidilinositol (GPI) (tGPI-mucins), que exhiben glucótopos  $\alpha$ -galactopiranosil ( $\alpha$ -Gal) altamente inmunogénicos terminales que no se reducen y que están completamente ausentes en los humanos. Aunque los glucoconjugados son los principales antígenos de glucocalix del parásito, permanecen completamente inexplorados como candidatos potenciales a la vacuna contra la enfermedad. Los autores investigaron la eficacia del glicótopo

inmunodominante de *T. cruzi*, Gal $\alpha$ 3LN, unido covalentemente a una proteína transportadora (albúmina sérica humana (HSA), como inmunógeno profiláctico, utilizando el *knockout*  $\alpha$ 1,3-galactosiltransferasa Ratón ( $\alpha$ 1,3GalT-KO), que imita la respuesta inmunitaria humana. Los animales vacunados con Gal $\alpha$ 3LN-HSA se protegieron completamente contra el desafío letal del protozoo induciendo una fuerte respuesta humoral mediada por anticuerpos anti-Gal. Además, los ratones  $\alpha$ 1,3GalT-KO vacunados con Gal $\alpha$ 3LN-HSA mostraron una reducción significativa (91,7-99,9 %) en la carga de parásitos en todos los tejidos analizados, inflamación cardíaca, necrosis de miocitos e infiltración de células T. El trabajo constituyó un estudio de prueba de concepto para demostrar la eficacia de una glicovacuna profiláctica a base de  $\alpha$ -Gal para la enfermedad de Chagas aguda experimental.

Ramakrishnan *et al.* (30) utilizaron una estrategia (CRISPR / Cas9) para crear una cepa de *T. gondii* con potencial biótico afectado, que genera ooquistes que no producen esporozoitos. La cepa se inoculó en gatos y se evitó totalmente la expulsión de oocistos cuando se retaron los animales con cepa salvaje del agente. Eso les hizo pensar a los investigadores que esa mutante podría constituir una vacuna atenuada viva que bloquea la transmisión.

Diambra *et al.* (1) opinan que los inmunógenos desarrollados hasta ahora contra el protozoo no son efectivas en muchos casos. De hecho, los intentos científicos tradicionales con un enfoque en genes o proteínas individuales no han tenido éxito; por lo que los investigadores aplicaron un enfoque de red reguladora de genes para analizar los datos transcriptómicos del parásito. Mediante un procedimiento de optimización, las transiciones fenotípicas entre las etapas asociadas con el ciclo de vida de *T. gondii* se integraron en la dinámica de una red reguladora de genes. A través de esta metodología pudieron reconstruir un sistema capaz de emular el ciclo de vida del patógeno. El análisis de la red comunitaria reveló que los nodos de la misma se pueden organizar en siete comunidades que permiten asignar funciones putativas a 338 genes previamente no caracterizados, 25 de los cuales se predicen como nuevos factores patogénicos. Además,

identificaron un pequeño circuito genético que impulsa una serie de transiciones fenotípicas típicas del ciclo de vida del patógeno. Estos nuevos hallazgos pueden contribuir a la comprensión de la patogénesis del agente y encontrar una solución al control.

Por otro lado, la centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán, en colaboración con el Departamento de Biotecnología y Bioingeniería del Cinvestav, IPN mexicano, el Colegio de Medicina de Baylor (Estados Unidos), y con el apoyo del Instituto Carlos Slim para la Salud, están desarrollando más candidatos vacunales contra la enfermedad de Chagas. Los resultados obtenidos resultan prometedores y se podrían iniciar ensayo clínicos en poco tiempo (3).

## Helmintos

### *Schistosoma mansoni*

Zouain *et al.* (31) identificaron una fracción antigénica soluble del adulto de *Schistosoma mansoni* designada PIII, capaz de provocar proliferación celular *in vitro* y disminuir la formación de granuloma *in vitro* e *in vivo*. En el estudio se investigaron algunas actividades biológicas de un componente antigénico de PIII (P24). La inmunización de ratones con este antígeno indujo un grado de protección significativo ante la infección de confrontación y una disminución significativa en la formación de granuloma hepático. La incubación previa de las células del bazo de ratones inmunizados con P24 indujo un aumento significativo de los niveles de interleucina (IL -10), pero no de interferón- $\gamma$ , en los sobrenadantes celulares. Los ratones inmunizados con diferentes antígenos del helminto y P24, mostraron niveles indistinguibles de IgG2a en respuesta a antígenos parasitario, mientras que los niveles de IgG1 aumentaron significativamente. Los resultados indican que P24 podría mediar en la inmunidad protectora antiparasitaria y regular negativamente la hipersensibilidad granulomatosa provocada por los huevos de *S. mansoni*, en buena medida por su capacidad para inducir una mayor producción de IgG1 e IL-10.

Más recientemente en Brasil, un consorcio liderado por la Fundación Oswaldo Cruz desarrolló una vacuna contra la esquistosomosis,

a partir de la Sm14 que es una proteína de 14 kDa que une ácidos grasos (FABP), involucrada en funciones de absorción, transporte y compartimentación de estas biomoléculas, y ha resultado ser el antígeno candidato para el desarrollo de una vacuna eficaz frente a *S. mansoni*, que formulado con el adyuvante glucopiranosil lípido A (GLA-SE) (32), ha demostrado dar resultados óptimos en las pruebas de protección. La misma fue elaborada con proteína recombinante y su producción es factible a nivel industrial. Ha sido aprobada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil y en 2012 se completó el ensayo clínico de fase I con resultados que garantizan la seguridad de la vacuna para uso en seres humanos (3) y en 2018 se encontraba en ensayo de fase 3 (32).

#### ***Taenia solium***

La vacuna TSOL18 contra el cestodo consiste en una proteína recombinante del mismo. Esta fue producida en la Clínica Veterinaria de la Universidad de Melbourne, Australia. Ese inmunógeno ha demostrado proteger contra la cisticercosis en cerdos con una eficiencia cercana a 100 %. Su evaluación se llevó a cabo en estudios experimentales en México y en condiciones naturales de campo en Perú y Camerún (3) y ya está disponible en el mercado (33).

#### ***Filaria* spp.**

El plan de eliminación de la onchocercosis ha enfrentado numerosos desafíos. Una vacuna profiláctica - terapéutica de múltiples epítomos dirigida a las etapas infecciosas L3 y microfilarias del ciclo de vida de *Filaria* resultará invaluable para lograr la eliminación del agente patógeno causal (34). Con ese objetivo, Shey *et al.* (34) utilizaron un enfoque inmunoinformático para diseñar un péptido vacunal de subunidades de múltiples epítomos del helminto. El estudio ofreció la opción de epítomos lineales de proteínas de células B y células T que podrían ser candidatos potenciales a nuevas vacunas. La conservación de las proteínas seleccionadas y los epítomos predichos en otras especies de nematodos parásitos sugiere que la quimera generada podría ser efectiva en la protección cruzada. La estructura 3D fue predicha, refinada

y validada utilizando herramientas bioinformáticas. La simulación inmune predijo niveles significativamente altos de IgG 1, T-helper, células T-citotóxicas, INF- $\gamma$  e IL-2. En general, el péptido supuesto recombinante construido demostró una antigenicidad superior a la vacuna candidata actual.

#### ***Trichinella* spp.**

Ren *et al.* (35) desarrollaron un intento de vacuna para interrumpir la transmisión del agente de animales a humanos. Los autores consideraron que una proteína de 31 kDa de *T. spiralis* que contiene un dominio de serina proteasa similar a la tripsina, podría ser un antígeno dirigido a lograr una respuesta de anticuerpos protectores. Los investigadores estudiaron la expresión y localización de la molécula Ts31 en varias fases ontogénicas del helminto usando qPCR y ensayo de inmunofluorescencia (IF). La unión específica entre Ts31 y las células del epitelio intestinal (CEI) se analizó mediante transferencia de Far-Western, ELISA e IF, y la localización celular de los sitios de unión se examinó mediante microscopía confocal. Se vacunaron ratones por vía subcutánea con proteína Ts31 recombinante (rTs31), se determinó la IgG específica de suero mediante ELISA y se evaluó la protección inmune inducida por inmunización con rTs31, la inhibición de IgG anti-rTs31 en la invasión de IL1 de las CEI y la muerte mediada de larvas de recién nacidos. Los resultados mostraron que Ts31 se expresó en diferentes etapas del ciclo de vida y se localizó principalmente en la cutícula del parásito. La rTs31 fue capaz de unirse especialmente al citoplasma de las CEI. La inmunización de ratones con rTs31 provocó una respuesta humoral y protección significativas, demostrada por la reducción del 56,93 % de los helmintos adultos a los seis días después de la infestación y una reducción del 53,50 % de las larvas musculares a 42 posinfestación, después del desafío larvario. Los anticuerpos anti-rTs31 impidieron la penetración de *T. spiralis* de los enterocitos en un patrón dependiente de la dosis y su destrucción. Estos resultados indujo a proponer que Ts31 podría ser una molécula objetivo candidata a la vacuna contra la infección por este nematodo.

Por otro lado, Qi *et al.* (36) identificaron la DNase II-1 específica para adultos de *T. spiralis* (TsDNase II) mediante inmunoproteómica en proteínas superficiales y de excreción - secreción de helmintos adultos y larvas infestivas intestinales. De esta manera, perseguían investigar las respuestas sistémicas, mucosas y la protección inmune obtenida por la vacunación oral con la vacuna de ADN TsDNase II administrada mediante la cepa atenuada *Salmonella typhimurium* (stracycySL1344). La vacunación oral con dicha vacuna desencadenó una respuesta IgA evidente y una respuesta de IgG, en ratones. Las citocinas Th1 (IFN- $\gamma$ ) y Th2 (IL-4, 10) se incrementaron en las células del bazo y los ganglios linfáticos mesentéricos de los ratones vacunados. Mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta se reveló que la TsDNase II nativa está presente en la cutícula del nematodo después de la segunda muda, lo que confirma aún más que es específica del helminto maduro sexualmente y se expresa desde la fase pre adulta. La inmunización oral de ratones con TsDNase II exhibió una reducción de 53,85 % de adultos después del desafío larvario. Los resultados mostraron que la inmunización oral de ratones produjo una respuesta inmune Th1 / Th2 intestinal y sistemática, y una protección inmune significativa contra el desafío.

Zhang *et al.* (37) son del criterio que la inmunización contra el agente con un solo antígeno generalmente provoca efectos protectores más bajos que cuando se utilizó helmintos enteros inactivados, extracción cruda y antígenos de excreción- secreción. Además afirman que, en el futuro de las vacunas de *T. spiralis* deberá centrarse en la evaluación de la eficacia protectora de los antígenos ligados administrados por nanopartículas que podrían provocar una respuesta inmune de tipo Th2 en el cerdo.

### ***Fasciola hepatica***

Los estudios relacionados con la producción de una vacuna contra el trematodo se ha dificultado debido a que el parásito es un organismo muy complejo, con un ADN casi tan grande como el de su hospedero y existen muchos mecanismos de interferencia con este (38). Malgorzata *et al.* (39) encontraron que las cisteína proteinasas del

helminto son candidatos importantes para antígenos de vacunas debido a su papel en las relaciones hospedero-parásito. Los autores descubrieron que una cisteína proteinasa recombinante clonada de *F. hepatica* (CPFhW) adulto puede proteger a las ratas contra las infecciones del agente, cuando se administra por vía intramuscular o intranasal en forma de ADNc. También observaron una protección considerable ante el desafío después de la vacunación de la mucosa con cuerpos de inclusión que contienen CPFhW recombinante producido en *Escherichia coli*. En el estudio se utilizó la vacunación oral, que puede ser el método deseado capaz de prevenir infestaciones en el sitio de entrada de las metacercarias. Para proporcionar la encapsulación de antígenos y proteger el antígeno vacunal contra la degradación en el tracto intestinal, se utilizan sistemas transgénicos basados en plantas. En la investigación, se logró una protección significativa después de la administración oral de los híbridos de CPFhW y HBcAg producidos en una planta. El nivel más alto de protección (65,4 %) se observó en animales inmunizados con plantas transgénicas que expresan la enzima CPFhW madura flanqueada por conectores ricos en Gly e insertados en el epítipo c / e1 de HBcAg truncado. Las ratas inmunizadas mostraron respuestas claras de IgG1 e IgM a CPFhW durante cuatro semanas consecutivas después del desafío.

Más recientemente, Rasouli *et al.* (40) compararon los extractos de excreción-secreción y somático de *F. hepatica* y *F. gigantica* para detectar mapas de proteínas de esas especies. En la técnica de electroforesis bidimensional aparecieron manchas de proteínas, tanto para los productos de excreción-secreción como para el extracto somático. El análisis cuantitativo mostró 40 y 28 puntos de proteína para la secreción excretora de *F. hepatica* y *F. gigantica*, respectivamente. Para el extracto somático, se reconocieron 19 y 12 puntos de proteína para

*F. hepatica* y *F. gigantica*, en ese orden. Los autores concluyeron que la tasa de expresión de algunas proteínas fue mayor en *F. hepatica*, mientras que la expresión de otras proteínas fue alta en su congénere. La expresión de la enzima proteasa fue mayor en *F. gigantica*. Estos datos

podrían considerarse para la diferenciación bioquímica de especies de *Fasciola* y, posteriormente, para diseñar y preparar antígenos para el diagnóstico / desarrollo de vacunas.

### ***Haemonchus contortus***

Sobre este strongílido, de los más importantes en rumiantes, las investigaciones de González-Sánchez *et al.* (41) recientemente demostraron que un antígeno recombinante (rHc23) induce una protección significativa en los ensayos de vacunación con desafíos de dosis única y diferentes adyuvantes. Los corderos se vacunaron con 100 µg de rHc23 / dosis + inmunoestimulante bacteriano (BI) (LPS de *Escherichia coli* + extracto de *Propionibacterium acnes*) (días - 2, 0, 7 y 14) y se sometieron a una infección por goteo con dos dosis [6x, 1000 infecciosas larvas (L3) o 6x, 2000 L3]. Los corderos vacunados mostraron una respuesta de anticuerpos significativa contra rHc23 y el extracto soluble de *H. contortus* evaluado por ELISA y Western blot. Los recuentos de huevos fecales por gramos (hpg) de heces se redujeron significativamente a lo largo del experimento de corderos vacunados y tratados con BI. Todos los animales vacunados mostraron una producción total de huevos y cargas de helmintos abomasales (mediana, promedio) inferiores a los de los corderos de animales no vacunados o tratados con BI, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los autores citados concluyen que las variaciones individuales intragrupo no permitieron obtener resultados concluyentes y se necesita más investigación, que incluya adyuvantes y grupos más grandes de animales para validar el valor potencial de rHc23 como candidato para desarrollar una vacuna recombinante para la hemoncosis de corderos.

### **Artropoda**

#### ***Rhipicephalus microplus***

Un inmunógeno exitoso contra el ixodido lo constituye la vacuna GAVAC, que está basado en la estrategia de “antígenos ocultos”, obtenido de una sección del intestino de la garrapata (Bm86) *R. microplus* del bovino, que interfiere durante el contacto directo del parásito con su hospedero.

Ese producto provoca una respuesta de anticuerpos en el rumiante que le brinda protección al impedir que las hembras ixodidas adultas se alimenten debido al deterioro del sistema digestivo que sufren estas.

El empleo de este inmunógeno podría formar parte de un riguroso programa de manejo integrado para el control de la garrapata, que involucra a todo el hato de la finca el cual posea, a su vez, un estricto programa de inmunización que debe realizarse en las fechas establecidas y con los refuerzos en las edades correspondientes (42).

Los resultados con el inmunógeno Gavac, realizados en países como Brasil, Colombia, Venezuela y Cuba, muestran una serie de ventajas en su uso (42):

- Reducción en la resistencia a los acaricidas, al tener que hacer menos uso de ellos, ya que los baños logran espaciarse hasta por varios meses.
- Disminución del porcentaje de animales enfermos por hemoparásitos.
- Reducción en el gasto por la compra y aplicación de acaricidas y medicamentos para tratar los animales.
- Reducción significativa de los animales muertos.
- Se ha logrado una estabilidad enzoótica a la babesiosis y la anaplasmosis
- Hay un efecto muy positivo sobre la contaminación del medio ambiente al reducir el uso de los químicos y sobre la salud de las personas, ya que muchos tienden a ser irritantes.

### **CONSIDERACIONES FINALES**

En resumen, las vacunas vivas atenuadas se han utilizado frecuentemente contra las protozoosis importantes, como babesiosis y coccidiosis (43), así como para *Theileria annulata*, pero a pesar del alto nivel de inmunidad inducido, existen consideraciones comerciales y sanitarias que limitan los proyectos a largo plazo de muchas. Entre los obstáculos figuran: el rápido vencimiento de las vacunas atenuadas, la posible inestabilidad del carácter

genético de la atenuación, con el consiguiente riesgo de convertir en portadores a algunos de los animales vacunados, el riesgo de introducir patógenos contaminantes en las vacunas y la baja rentabilidad de las vacunas atenuadas puesto que no pueden ser patentadas rápidamente (43).

Por tanto, la búsqueda de vacunas alternativas que aseguren una adecuada protección de la población susceptible y reduzcan los riesgos y costos que implican la producción y uso de vacunas convencionales es prioritaria para las campañas de erradicación de enfermedades de interés veterinario. Los conocimientos derivados de la biología molecular, la ingeniería genética y la inmunología permiten diseñar estrategias para el desarrollo de nuevos productos de composición definida, que combinan seguridad y eficacia. Es así que existen numerosos ejemplos de desarrollos biotecnológicos que demuestran que en países en vías de desarrollo es posible articular la inversión estatal con la industrial para generar servicios y productos biotecnológicos de impacto productivo y social. (44).

Los vectores virales constituyen un tipo de vacuna recombinante que se obtiene por ingeniería genética. Son virus (que no causan enfermedad) genéticamente modificados capaces de expresar *in vivo* el gen de interés. El virus es el que vehiculiza el gen de interés que codifica para la proteína que se quiere expresar. Estas proteínas (antígenos), derivan de los microorganismos patógenos que causan la enfermedad a prevenir o controlar y fueron previamente caracterizadas como las principales inductoras de la respuesta inmune protectora. En la producción de vacunas vectorizadas, los poxvirus han sido evaluados exitosamente para la prevención de enfermedades de interés en salud humana; por ejemplo, la malaria y otras enfermedades (44).

El desarrollo de vectores virales basados en poxvirus y su disponibilidad constituye el punto de partida para el diseño y evaluación de diversos candidatos vacunales. Son sistemas que no se encuentran disponibles comercialmente, ya que pertenecen a laboratorios o empresas que restringen las condiciones o derechos para su utilización por terceros (44).

Según Calamante (44), las vacunas vectorizadas por poxvirus (CNPV, MVA y

FWPV) inducen respuestas inmunes humorales y celulares protectoras, sin infectar productivamente en el animal blanco de vacunación. Estas constituyen una plataforma de elección cuando es necesaria la expresión de antígenos protectores que son glicoproteínas contra patógenos donde la inducción de una potente respuesta celular se correlaciona con protección. La implementación en INTA de Argentina de los tres sistemas de vectores poxvirales permite seleccionar el más adecuado para el desarrollo de vacunas de nueva generación para aves y mamíferos, teniendo en cuenta la enfermedad a prevenir y la plataforma de producción disponible en el laboratorio adoptante. Esta plataforma constituye una alternativa interesante para el desarrollo de vacunas que contribuyan a controlar y prevenir enfermedades que afectan a la salud animal

Con relación a la Acuicultura, la producción intensiva ha provocado un incremento de la incidencia de las enfermedades causadas por parásitos y otros agentes. Para controlar estas enfermedades los métodos de prevención utilizando vacunas son uno de los más utilizados. Actualmente solo varias enfermedades causadas por bacterias (boca roja, forunculosis y vibriosis) se han podido controlar utilizando vacunas tradicionales (bacterias inactivadas). Gracias a la aplicación de las nuevas tecnologías de ADN recombinante, la producción de antígenos por vacunas ADN y por plantas y el uso de nuevos vectores virales por genética reversa junto con los estudios sobre respuestas inmunológicas a los patógenos de las especies cultivadas, se esperan nuevos productos en este campo (45).

Sin duda, elaborar vacunas contra parásitos resulta un gran reto. Actualmente se consideran también estrategias para buscar nuevos adyuvantes que favorezcan la orientación apropiada de la respuesta inmune y seleccionar antígenos más eficaces. Los avances recientes en el conocimiento del genoma humano y de los parásitos permiten llevar a cabo, mediante análisis bioinformáticos, predicciones acertadas acerca de la inmunogenicidad de los antígenos, con lo que se espera reducir los tiempos y los experimentos requeridos para seleccionar a los mejores antígenos para el desarrollo de las vacunas. Sin embargo, el tema más preocupante

es que varias parasitosis son endémicas de países en vías de desarrollo, por lo que a las compañías farmacéuticas les resulta poco atractivo invertir en investigación y producción de estas vacunas, ya que únicamente serían útiles para una población que en su mayoría no tiene los recursos para adquirirlas, lo que no resulta rentable para estas compañías. Por ello, es imprescindible fomentar alianzas a partir de una filosofía que trata de aludir a la estructura del ADN, pero en este caso como una “triple hélice”: gobierno, universidades e iniciativa privada. La finalidad es fortalecer la capacidad científica y transferir los resultados de estas investigaciones para el desarrollo, la producción y la eventual distribución de una nueva generación de vacunas contra estas enfermedades desatendidas en América Latina y demás países en vías de desarrollo (3).

## REFERENCIAS

1. Diambra L. Gene target discovery with network analysis in *Toxoplasma gondii*. *Sci Reports*. 2019;9(1):646.
2. Miller HRP. Respuesta inmunitaria contra el parasitismo interno *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 1990;9(1):331-344.
3. Cruz Chan JV, Rosado Vallado ME, Dumonteil E. Desarrollo de vacunas contra parásitos. *Rev Ciencia*. 2017;68(1):81-85.
4. Arredondo JL, Flores ME, Galán JF. Programa de actualización continua para el infectólogo. 1 ed. México. Editorial intersistemas S.A de C.V.1998.
5. Olson ME, Ceri H, Morck DW. *Giardia Vaccination*. *Parasitology Today*. 2000;16(5):213-217.
6. Delgado Chavarria IV. Evaluación de la efectividad de la vacuna *Giardia Vax* en cachorros de *Canis domesticus*. Tesis para optar por el título de: Licenciada en Medicina Veterinaria y Zootecnia 2007; San Salvador.
7. Kuttler KL. Comparative efficacy of different immunization systems against anaplasmosis. *Trop Anim Health and Prod*. 1971;3 (2):77-82.
8. Kuttler KL. Comparative response to preimmunization using attenuated *Anaplasma marginale*, virulent *A. marginale* and *A. centrale* in different age groups. *Trop Animal Health and Product*. 1972;4(4):197-203.
9. Targett GAT, Fulton JD. Immunization of rhesus monkeys against *Plasmodium knowlesi* malaria. *Exp Parasit*. 1965;17(2):180-193.
10. Zuckerman A, Hamburger J, Spira D. Active immunization of rats with a cell-free extract of the erythrocytic parasites of *Plasmodium berghei*. *Exp Parasit*. 1967;21(1):84-97.
11. Nakayama I. Effects of immunization procedures in experimental toxoplasmosis. *The Keio J Med*. 1965;14(2):63-72.
12. Pirie HM, Jarrett W H, Crighton GW. Studies on vaccination against East Coast fever using macroschizonts. *Exp Parasit*. 1970;27(3):343-349.
13. Löhr KF. Immunity to *Babesia bigemina* in Experimentally Infected Cattle. *The J Protozool*. 1972;19(4):658-660.
14. Ali NA, Binnerts W, Klimes B. Immunization by Irradiated *Eimeria acervulina*. *The J Protozool*. 1972;19(1):177-180.
15. Gómez E, Rodríguez Diego J G. Desarrollo de una vacuna contra la coccidiosis aviar. Resultados de la Ciencia en Cuba - Premios resultados.redciencia.cu > premios > n\_acc > resumen 1995. (consultado 18/10/2019).
16. Wikerhauser T, Žuković M, Džakula N. *Taenia saginata* and *T. hydatigena*: Intramuscular vaccination of calves with oncospheres. *Exp Parasit*. 1971;30(1):36-40.
17. Miller TA. Pathogenesis and immunity in hookworm infection. *Transactions of the Royal Soc of Trop Med and Hyg*. 1968;62(4):473-489.
18. Casarosa L, Macchioni G, Marconcini A. Vaccination against *Dictyocaulus filaria* in sheep with oral administration of 3rd stage larvae irradiated with Co60. *Experimental studies with 45-day-old lambs*. *Arch Vet italiano*. 1968;19(5):321-336.
19. Sukarsih H, Partoutomo S, Satria E, Wijffels G, Riding G, Eisemann C, et al. Vaccination against the Old World screwworm fly (*Chrysomya bezziana*). *Parasite Immun*. 2000;22(11):545-552.
20. Serradell MC, Rupil LL, Martino RA, Prucca CG, Carranza PG, Saura A, et al. Efficient oral vaccination by bioengineering virus-like

- particles with protozoan surface proteins. *Nature Communications* 2019;10(1):361.
21. Stager S, Smith DF, Kaye PM. Immunization with a recombinant stage-regulated surface protein from *Leishmania donovani* induces protection against visceral leishmaniasis. *J Immunol* 2000; 165 (12): 7064-7071.
  22. Chapman HD. Practical use of vaccines for the control of coccidiosis in the chicken. *World's Poultry Sci J.* 2014;56(1):18-20.
  23. Tomazic M L, Rodriguez A E, Lombardelli J, Poklepovich T, Garro C, Galarza R, *et al.* Identification of novel vaccine candidates against cryptosporidiosis of neonatal bovines by reverse vaccinology. *Vet Parasit.* 2018;264:74-78.
  24. Reiling L, Boyle M J, White M T, Wilson D W, Feng G, Weaver R, *et al.* Targets of complement-fixing antibodies in protective immunity against malaria in children. *Nature Comm* 2019;10(1):610.
  25. Durojaye OA, Joshua PE, Cosmas S, Njoku UO, Okagu IU, Difa AC, *et al.* A reverse vaccinology approach in the identification of potential vaccine candidates from *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein. *Pharmacology.* 2018;3:23-36.
  26. Nagaoka H, Sasaoka C, Yuguchi T, Kanoi BN, Ito D, Morita M, *et al.* PfMSA180 is a novel *Plasmodium falciparum* vaccine antigen that interacts with human erythrocyte integrin associated protein (CD47). *Sci Reports.* 2019;9(1):5923.
  27. Douglas AD, Baldeviano GC, Jin J, Miura K, Diouf A, Zenonos ZA, *et al.* A defined mechanistic correlate of protection against *Plasmodium falciparum* malaria in non-human primates. *Nature Comm.* 2019;10 (1):1953.
  28. Durojaye OA, Joshua E, Cosmas S, Njoku UO, Okagu IU, Difa AC, *et al.* A reverse vaccinology approach in the identification of potential vaccine candidates from *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1. *Pharmacology.* 2018;3(30):23-36.
  29. Portillo S, Zepeda BG, Iniguez E, Olivas J J, Karimi NH, Moreira OC, *et al.* A prophylactic  $\alpha$ -Gal-based glycovaccine effectively protects against murine acute Chagas disease. *Vaccines.* 2019;4(1):13.
  30. Ramakrishnan C, Maier S, Walker RA, Rehrauer H, Joekel DE, Winiger RR, *et al.* An experimental genetically attenuated live vaccine to prevent transmission of *Toxoplasma gondii* by cats. *Sci Reports.* 2019;9(1):1474.
  31. Zouain CS, Gustavson S, Oliveira SC, Azevedo V, Alves JB, Goes AM. The role of IL-10 and IgG1 in the protection and granulomatous response in *Schistosoma mansoni* P24-immunized mice. *Vaccine.* 2000;19(9-10):1218-1224.
  32. Martínez-Ortiz Ollero T, Nogal Ruiz JJ. Sm14/gla-se: primera vacuna frente a *Schistosoma mansoni*. Trabajo fin de Grado 2018. Facultad de Farmacia Universidad Complutense.
  33. Organización Mundial de la Salud. Teniasis y cisticercosis 2018. <https://www.who.int> > ... > Centro de prensa > Notas descriptivas > Detail (consultado 10/10/2019).
  34. Shey RA, Ghogomu SM, Esoh KK, Nebangwa ND, Shintouo M, Nongley NF, *et al.* In-silico design of a multi-epitope vaccine candidate against onchocerciasis and related filarial diseases. *Sci Reports.* 2019;9(1):4409.
  35. Ren HN, Guo KX, Zhang Y, Sun GG, Liu RD, Jiang P. Molecular characterization of a 31 kDa protein from *Trichinella spiralis* and its induced immune protection in BALB/c mice 11 Medical and Health Sciences 1107 Immunology. *Parasites and Vectors.* 2018;11(1):625.
  36. Qi X, Han Y, Jiang P, Yue X, Ren HN, Sun GG. Oral vaccination with *Trichinella spiralis* DNase II DNA vaccine delivered by attenuated *Salmonella* induces a protective immunity in BALB/c mice. *Vet Res.* 2018;49(1):119.
  37. Zhang N, Li W, Fu B. Vaccines against *Trichinella spiralis*: Progress, challenges and future prospects. *Transboundary and Emerging Dis.* 2018;65(6):1447-1458.
  38. Importantes avances para la obtención de una vacuna contra la '*Fasciola hepatica*' en ovino. [www.oviespana.com](http://www.oviespana.com) > servicio-diario-de-noticias > en-portada > impo.(consultado 10/10/2019).
  39. Kesik-Brodacka M, Lipiec A, Kozak LM, Jedlina L, Miedzinska K, Mikolajczak M, *et al.* Immune response of rats vaccinated orally

- with various plant-expressed recombinant cysteine proteinase constructs when challenged with *Fasciola hepatica* metacercariae. PLoS Neglected Trop Dis. 2017;11(3):1-18.
40. Rasouli A, Farahnak Ali, Zali H, Rezaeian M, Golestani A, Molaei R, Mohammad B. Protein Detection of Excretory-Secretory Products and Somatic Extracts from *Fasciola hepatica* and *F. gigantica* Using Two-Dimensional Electrophoresis. Iranian J Parasitol. 2019;14 (3):379-386.
41. González-Sánchez ME, Ndombasi-Bokuy M, Cuquerella M, Alunda JM. Immunization with recombinant rHc23 partially protects lambs against trickle infections by *Haemonchus contortus*. BMC Vet Res. 2019;15:333.
42. Sequeira JF. Prueba de campo de Gavac: vacuna contra garrapatas *Rhipicephalus microplus*. Bol Parasit. 2014;15(1):ISSN 1659-0295.
43. Murray PK. Molecular vaccines against animal parasites. Vaccine. 1989;7:291-299.
44. Calamante G. Desarrollo de vacunas de nueva generación Desarrollo de vacunas de nueva generación <http://ria.inta.gob.ar/contenido/desarrollo-de-vacunas-de-nueva-generacion-para-uso-veterinario?!=es> 2018 (consultado 10/10/2019).
45. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development Adv Virus Res. 2017;97:187-243.

Los autores de este trabajo declaran no presentar conflicto de intereses.

Los autores de este trabajo declaran presentar una participación igualitaria en la concepción, ejecución y escritura de la investigación.

Este artículo se encuentra bajo licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional \(CC BY-NC 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)