

# De monos y humanos: la búsqueda de una estrategia de vacunación antipalúdica basada en péptidos sintéticos

Alberto Gómez, Ph. D.<sup>1</sup>

## Antecedentes

El trabajo del grupo de investigación de la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC), liderado por el doctor Manuel Elkin Patarroyo, se ha centrado principalmente en el estudio de la interacción microbio-huésped a nivel molecular. Sus resultados se pueden consultar en detalle en más de 250 publicaciones científicas disponibles en PubMed <sup>(2)</sup>. Entre éstas, se destaca el reporte publicado en 1987 en la revista *Nature*, sobre la molécula sintética SPf66 que fue postulada como precursora de una eventual vacuna antipalúdica, en la medida en que generó protección total en 40 % del modelo animal experimental, *Aotus trivirgatus* <sup>(3)</sup>.

A esta publicación siguieron varios ensayos clínicos en humanos, partiendo del que fue reportado en 1988 por este mismo grupo, también en *Nature* <sup>(4)</sup>, ampliado cinco años después en *Lancet* <sup>(5)</sup>. Estos ensayos, llevados a cabo en diferentes poblaciones a nivel mundial, resultaron en porcentajes variables de inmunidad en función de la población, la edad de los sujetos inmunizados y el grupo de investigación conductor.

Los trabajos de Manuel E. Patarroyo y su grupo han sido reconocidos por diferentes instancias científicas y no científicas, incluyendo los premios TWAS (1988), Príncipe de Asturias en Ciencia y Tecnología (España, 1994), Robert Koch (Alemania, 1994), *Médecin de l'Année* (Francia, 1995), Medalla Edinburgh (Escocia, 1995) y Alejandro

Ángel Escobar (1978, 1982, 1984, 1986); este último, en 1986, es decir, hace ya 25 años, por su trabajo titulado "Estrategias para el desarrollo de una vacuna antimalárica". También ha sido promovido a la categoría de Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina y le han sido otorgados 26 doctorados *Honoris causa* en diferentes universidades nacionales y extranjeras.

El análisis presentado a continuación, se basa en cuatro artículos científicos recientes:

1. Patarroyo ME, Patarroyo MA. Emerging rules for subunit-based multiantigenic, multistage chemically synthesized vaccines. *Acc Chem Res.* 2007;41:377-86.
2. Patarroyo ME, Cifuentes G, Bermúdez A, Patarroyo MA. Strategies for developing multi-epitope, subunit-based, chemically synthesized anti-malarial vaccines. *J Cell Mol Med.* 2008;5B:1915-35.
3. Rodríguez LE, Curtidor H, Urquiza M, Cifuentes G, Reyes C, Patarroyo ME. Intimate molecular interactions of *P. falciparum* merozoite proteins involved in invasion of red blood cells and their implications for vaccine design. *Chemical Reviews.* 2008;108:3656-705.
4. Patarroyo ME, Bermúdez A, Patarroyo MA. Structural and immunological principles leading to chemically synthesized, multiantigenic, multistage, minimal subunit-based vaccine development. *Chemical Reviews.* 2011 (en imprenta).

Los tres primeros artículos aparecen citados como referencias del cuarto artículo (referencias 172, 171 y 36, respectivamente), que los engloba y complementa.

<sup>1</sup> Profesor titular, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana y Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Medicina, Bogotá, D.C., Colombia

## Desarrollo científico

### A- El modelo experimental

La malaria es una enfermedad que afecta esencialmente a las poblaciones de la franja tropical y subtropical del mundo entero, con una mortalidad anual estimada por los autores en sus artículos más recientes en 2 millones de víctimas y una morbilidad anual estimada en 500 millones de seres humanos. La experimentación científica y el modelado de la respuesta inmunitaria frente a esta parasitosis son, en consecuencia, muy relevantes, pues no se dispone actualmente de una vacuna antipalúdica.

Clásicamente, se han empleado cuatro tipos de aproximaciones experimentales para el desarrollo de vacunas:

- el modelado *in vitro*, por ejemplo, en experimentos que involucran cultivos celulares,
- el modelado *in silico*, en experimentos virtuales que se llevan a cabo en el soporte digital o computador,
- el modelo animal, y
- el modelo humano.

En lo que se refiere al paso del modelo animal al modelo humano, se considera que la respuesta inmunológica de los mamíferos tiene suficientes denominadores comunes como para poder estudiar una infección determinada en diferentes especies y luego extrapolar sus resultados a la especie humana. Sin embargo, entre más próximo sea el modelo animal desde el punto de vista filogenético, esta extrapolación será más significativa.

Dicho esto, el trabajo científico en modelos animales parece tener también restricciones éticas asociadas con su mayor o menor parentesco con el *Homo sapiens*. Es claro que el trabajo en primates y otros monos, ha sido más controvertido que, por ejemplo, el trabajo en calamares. Así, el modelo en *Aotus trivirgatus*, reportado como ideal por su cercanía genética e inmunológica con nuestra especie, ha sido duramente criticado por organizaciones defensoras de los ani-

males (esencialmente, debemos insistir, de los animales superiores), y esta sentida percepción de la sociedad debe ser tenida en cuenta en el desarrollo de alternativas experimentales.

### B- El concepto de vacuna

El concepto de vacuna tiene una larga tradición clínica y bastará con citar su principal hito histórico, cuando surgió como alternativa profiláctica. A finales del siglo XVIII, el médico inglés Edward Jenner (1749-1823) propuso, a partir del modelo animal natural de la viruela en las vacas (*cowpox*), la inoculación de derivados solubles de las pústulas causadas *in vivo* en las manos de los ordeñadores que habían adquirido esta zoonosis vacuna. Le siguen los trabajos de Louis Pasteur (1822-1895) y de Robert Koch (1843-1910), que abrieron la puerta a una amplia gama de vacunas que se pueden clasificar hoy en cuatro tipos (inactivadas, vivas atenuadas, toxoides y subunitarias), además de las eventuales vacunas sintéticas, conjugadas, recombinantes o de ADN, que están actualmente en estudio. La mayoría de éstas buscan prevenir enfermedades infecciosas de tres categorías de acuerdo con el microbio infectante:

**Bacterianas:** carbón, brucelosis, cólera, difteria, *Haemophilus influenzae* de tipo b, meningococo, peste, neumococo, tétano, tuberculosis/BCG o bacilo de Calmette-Guérin, fiebre tifoidea y enfermedad de Lyme.

**Virales:** adenovirus, encefalitis, influenza, hepatitis A, hepatitis B, papiloma, sarampión, varicela, poliomiелitis, rabia, rotavirus, rubéola, viruela, varicela, herpes y fiebre amarilla; en estudio, entre otras: HIV, hepatitis C y virus de Epstein-Barr.

**Parasitarias:** en estudio, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis y esquistosomiasis, entre otras.

Las vacunas validadas, desde el siglo XVIII hasta el día de hoy, se pueden ordenar cronológicamente, así: viruela (1796); diarrea crónica intestinal grave (1879); carbón-ántrax (1881); rabia (1882); tétanos y difteria (1890); peste (1897);

tos ferina (1926); tuberculosis (1927); fiebre amarilla y fiebre tifoidea (1937); gripa común/influenza (1945); poliomielitis (1952); encefalitis japonesa (1954); sarampión (1964); paperas (1967); rubéola (1970); varicela (1974); neumonía estreptocócica (1977); meningitis bacteriana (1978); hepatitis B (1981); *H. influenzae* de tipo b (1985); hepatitis A (1992); enfermedad de Lyme (1998); cáncer de cuello uterino/papiloma (2005); influenza A H1N1 (2009).

Como se puede ver, hasta la fecha solamente se han validado vacunas antibacterianas y antivirales, con eficiencias variables. La mayoría de las vacunas virales se acercan al 100 % de efectividad, mientras que las bacterianas pueden presentar protecciones variables en función del germen y del fondo genético del receptor.

En el caso de las vacunas antiparasitarias, no existe actualmente ninguna vacuna validada y en uso. La razón principal de este hecho puede estar asociada a la complejidad antigénica y biológica de estos microorganismos. El gradiente de complejidad microbiano aumenta a medida que se progresa en la escala filogenética desde los virus hasta los parásitos, pasando por las bacterias. De ahí, probablemente, el que la eficiencia de las vacunas antivirales sea mayor que la de las vacunas antibacterianas, y que no se haya logrado aún ninguna vacuna antiparasitaria definitiva.

### **C- Las vacunas sintéticas**

La primera vacuna sintética reportada en la literatura científica dirigida contra un agente infeccioso, el virus bacteriófago MS-2, fue producida a finales de los años 70 del siglo XX en el Instituto Weizmann de Israel (por Ruth Arnon y Michael Sela) y en el Instituto Pasteur de París (por Louis Chedid y Monique Parant)<sup>(7)</sup>. Este hallazgo pionero se basó en un reporte preliminar de Langbeheim, Arnon y Sela, en 1976<sup>(8)</sup>, y fue sucedido por un segundo reporte de la misma naturaleza en 1982, esta vez en el modelo bacteriano de la difteria, resultado también del tra-

bajo en equipo bajo la dirección de Louis Chedid en el Instituto Pasteur, y de Arnon y Sela en el Instituto Weizmann<sup>(9)</sup>.

Estos principios experimentales fueron trasladados a diferentes modelos por los mismos institutos en la primera mitad de la década de los ochenta del siglo XX, incluyendo el efecto de adyuvantes en el modelo del cólera en 1985<sup>(10)</sup>.

A partir de estos hallazgos, y al otro lado del Atlántico, se iniciaron los trabajos del equipo de Manuel E. Patarroyo, cuyos primeros ensayos exitosos en el modelo animal y en el modelo humano fueron reportados, como se mencionó, en 1987 y 1988 en la revista *Nature*, justo después de que el primer ensayo sobre seguridad e inmunogenicidad en el modelo humano de una vacuna sintética antipalúdica contra esporozoítos de *P. falciparum* fuera publicado en 1987 por Herrington *et al.*<sup>(11)</sup>, y cuando James P. Tam publicaba en la revista *Biochemistry* su artículo de referencia sobre el diseño de vacunas sintéticas multipéptido<sup>(12)</sup>.

Esta estrategia de prevención antiinfecciosa tiene, en términos generales, las siguientes virtudes:

- a. Puede ser diseñada *in vitro* a voluntad, con un alto nivel de precisión y reproducibilidad, y puede ser conservada liofilizada a temperatura ambiente, sin requerir cadenas de frío que, generalmente, limitan su aplicación en lugares remotos.
- b. Puede incluir mezclas antigénicas que no se encuentran normalmente en la naturaleza, lo cual puede ser teóricamente práctico contra infecciones de microbios multiantigénicos y cuyo ciclo de vida presenta múltiples estadios, como es el caso de varios parásitos.
- c. Su producción sintética puede ser controlada fácilmente, tanto en calidad como en cantidad, liberándola de eventuales contaminantes.
- d. Su efecto en la respuesta inmunitaria puede ser estudiado en profundidad, desagregando y agregando componentes antigénicos e inmunitarios sin restricción aparente.

- e. Su interacción molecular con receptores anti-génicos y otras proteínas del organismo puede ser analizada en detalle, tanto en modelos *in vitro*, como en modelos *in silico*.
- f. Los péptidos elegidos para representar el microbio en cuestión pueden ser modificados químicamente para potenciar la respuesta inmunitaria en cada uno de sus compartimientos.

#### **D- Desarrollo de una vacuna sintética por el grupo de Manuel E. Patarroyo**

Con base en las virtudes mencionadas, el grupo de la FIDIC ha determinado una serie de péptidos candidatos para ser utilizados en combinación. Su estrategia ha sido la de seleccionar los péptidos más conservados por el parásito, para evitar la incertidumbre de un estímulo inmunitario basado en moléculas muy polimórficas cuya composición a través del tiempo en parásitos diferentes de la misma especie es difícil anticipar, invalidando cualquier estrategia de generación de memoria inmunológica por medio de una vacuna. Por el contrario, los péptidos conservados y muy ligantes, denominados HABP (*High Activity Binding Peptides*), debían ser, en teoría, los mejores candidatos.

Sin embargo, estos péptidos conservados –de tamaños que van de 15 a 25 aminoácidos– demostraron ser poco inmunogénicos en el modelo animal, lo que llevó al equipo de investigadores a postular lo que denominaron “el código de silencio inmunológico de los antígenos conservados”, que se dedicaron primero a descifrar aminoácido por aminoácido y, luego, a contrarrestar con sustituciones sintéticas puntuales y estratégicas.

Una de las claves principales de lo que podríamos llamar, por oposición, “la sinfonía inmunológica”, es la capacidad de los péptidos candidatos a alojarse en la cavidad presentadora de las moléculas HLA en el modelo humano, y de las moléculas equivalentes en los modelos animales. Estas moléculas son precisamente las

encargadas de “presentar” los péptidos a los linfocitos T – principales responsables– y, hasta prueba de lo contrario, principales depositarios de la memoria inmunológica. Cualquier estrategia de vacunación debe, entonces, basarse en la interacción de las sustancias candidatas con las moléculas de tipo HLA que se encuentran sobre estas células T que hacen parte de los glóbulos blancos de la sangre.

Gracias a equipos computadorizados de alta tecnología y después de seleccionar péptidos de acuerdo con si eran conservados entre las diferentes cepas del parásito o si no lo eran, y, a la vez, a si interactuaban con la membrana de las células blanco o si no lo hacían, la estructura tridimensional de las interacciones HLA-péptido fue decortificada ordenadamente por el equipo de Manuel E. Patarroyo. En el curso de este trabajo *in silico*, se consolidaron los péptidos candidatos para la producción de una eventual vacuna antipalúdica contra las fases esencialmente eritrocíticas de *P. falciparum* en función de su carácter protector.

#### **E- La respuesta inmunitaria antiinfecciosa**

La complejidad de la respuesta inmunitaria en los organismos superiores parece ser cada vez mayor, si se atiende a la cantidad (que parecería ser infinita) de moléculas mediadoras y subpoblaciones celulares involucradas que han sido descritas a partir de los años 60 del siglo XX.

En los primeros tiempos de la inmunología, todo se resolvía con cinco protagonistas principales: los anticuerpos, los linfocitos T y B, los macrófagos y el complemento. La clasificación temprana del sistema inmunitario era tan simple en aquellos años, que los mecanismos de respuesta se reducían a muy sencillas metáforas bélicas, en torno a enfrentamientos (generalmente, biunívocos) entre antígenos y anticuerpos, en presencia de macrófagos y de linfocitos ayudadores o directamente citolíticos, con la esporádica aparición de protagonistas secundarios como las moléculas del “complemento”, justamente. Los es-

quemados de la respuesta inmunitaria eran fáciles de dibujar en el tablero. Hoy nadie se atrevería a presentar un esquema de respuesta inmunitaria en un texto de inmunología, sin advertir sobre la enorme y eventualmente inconveniente simplificación de que ha sido objeto.

Ahora bien, hemos dicho que uno de los protagonistas principales de lo que llamamos “la sinfonía inmunológica” son las moléculas HLA en el humano, que son, de hecho, muy polimórficas en sí mismas.

La investigación del grupo de Manuel E. Patarroyo que se expone en los cuatro artículos motivo de esta breve reseña, se centra en los principios estructurales e inmunológicos que podrían conducir al desarrollo de vacunas sintéticas multiantigénicas, multiestadio y subunitarias mínimas, con énfasis en la interacción *in silico* de péptidos y bolsillos moleculares de la cavidad externa o extracelular de las moléculas transmembrana del HLA.

Para comprender bien el contexto de esta investigación, conviene leer previamente el reciente artículo de revisión de Elizabeth Nardin, publicado en *Human Vaccines*, sobre la última década de ensayos clínicos sobre las vacunas sintéticas antipalúdicas <sup>(13)</sup>.

#### **F- La propuesta explícita del artículo publicado por Patarroyo, Bermúdez y Patarroyo en la revista *Chemical Reviews***

Este artículo, sometido a *Chemical Reviews* el 15 de julio de 2010 y en vía de ser publicado en las próximas semanas, retoma una gran parte del trabajo de los últimos 25 años de este grupo de investigación y está ordenado en nueve secciones:

1. Introducción,
2. Principios para desarrollar vacunas sintéticas multiantigénicas, multiestadio y subunitarias mínimas,
3. Restricciones genéticas de la respuesta inmunitaria a estas vacunas en el modelo animal de *Aotus trivirgatus*,

4. Hacia el desarrollo de una vacuna de inmunogenicidad estéril,
5. Características estructurales de la interacción péptido-HLAII,
6. Mecanismos estructurales e inmunológicos utilizados por *P. falciparum* para evadir la presión inmunitaria protectora,
7. Modelado molecular de la interacción péptido-HLADR-TCR,
8. Conclusiones, y
9. Referencias bibliográficas.

Uno de los aspectos más relevantes de la propuesta de Patarroyo, Bermúdez y Patarroyo, después de su elaboración sobre las características estructurales de los ¿HBPs?, es el que tiene que ver con las restricciones genéticas de la respuesta inmunitaria (sección 3). Este concepto se basa en hallazgos previos en éste y otros modelos microbianos, que demuestran que el fondo genético del huésped, y en particular su tipo HLA de clase II, es determinante para la producción de anticuerpos y otros mediadores de la inmunidad <sup>(14,15)</sup>.

Para desarrollar este concepto en el modelo de la malaria en el mono *A. trivirgatus*, los investigadores acometieron inicialmente la tipificación molecular de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CHM-II) de 110 monos, concluyendo una homología genética variable entre los genes de los monos y los genes humanos, entre 88 y 100 %, dependiendo de la molécula. También, en la medida en que la presentación de los péptidos sobre las moléculas de clase II se hace al receptor de los linfocitos T (*T-Cell Receptor*, TCR), los investigadores reportan 80 a 100 % de homología entre los receptores humanos de linfocitos T humanos y los de *A. trivirgatus*, lo cual resulta sorprendente si se tienen en cuenta las necesarias diferencias en el repertorio de respuesta inmunitaria en ambas especies, sometidas a ambientes disímiles a través de su propia filogenia. Además, calcularon las frecuencias de diferentes alelos de clase II en la población de monos, mostrando que ninguno de los alelos tenía frecuencias de población superiores a 30 %

(en un rango de 5 a 30 %), y concluyeron que la máxima eficiencia protectora de un péptido particular que presente restricciones específicas de alelo, no debe pasar de 30 % de la población. Este mismo fenómeno se podría reproducir en teoría en el modelo humano y permitiría explicar las bajas tasas de protección inducidas por las vacunas sintéticas hasta el momento.

El resto de esta sección está dedicado a demostrar la importancia de la interacción molecular entre los péptidos HABP candidatos y las moléculas HLA del humano.

Dos observaciones críticas deben hacerse en este punto:

1. la interacción y constantes de afinidad de la asociación química péptido-HLA se obtienen del modelo *in vitro* con base en moléculas HLA purificadas, y no a partir de cultivos celulares que incluyan su procesamiento citoplásmico, que reproducirían mejor las condiciones reales *in vivo*, y
2. no hay un solo experimento en esta sección, ni en el resto del artículo, que demuestre la presencia *in vivo* o *in vitro* de ninguno de los péptidos candidatos sobre las moléculas de membrana de las células presentadoras de antígeno humanas o provenientes de *A. trivirgatus*, a pesar de que los experimentos de inmunización con los péptidos muestran un efecto biológico constante en la inducción de anticuerpos y protección transitoria, que deberían ser evaluados en periodos más amplios.

La generación de anticuerpos en el modelo animal y su puesta en evidencia a través de técnicas de ELISA o Western blot, no garantizan la generación de una memoria inmunológica que, tal y como los investigadores afirman, está centrada en las células T y, en consecuencia, está restringida por la interacción *in vivo* entre el receptor de los linfocitos T y el complejo péptido-molécula de clase II. De hecho, en la sección 4.2, los investigadores refieren cómo “pequeñas modificaciones realizadas en diferentes partes de un

mismo péptido HABP inducen diferentes respuestas inmunes”. El procesamiento intracelular de los péptidos sintéticos inmunizadores podría alterar su estructura y su capacidad de asociación con las moléculas presentadoras de clase II. Este punto debería ser tratado con mayor profundidad, teniendo en cuenta la revisión citada de Nardin, que contiene una importante serie de resultados obtenidos con base en experimentos de respuesta inmunitaria celular *in vitro* e *in vivo*.

De esta manera, la “compartimentalización estructural e inmunogenética de la respuesta inmune” referida más adelante (sección 4.6), así como la definición de “motivos (peptídicos) ligantes” (sección 4.7), deben considerarse más allá del modelo de interacción química *in silico* e *in vitro* de péptidos y proteínas HLA purificadas, e incluir modelos celulares *in vitro*, o bien en modelos animales *in vivo*, en los que la complejidad del procesamiento intracelular sea tenida en cuenta.

La sección 5.3 trae una referencia importante al respecto, en el modelo de la presentación de la ovalbúmina en el ratón: “[...] La misma molécula de clase II puede leer el mismo péptido utilizando dos registros funcionales totalmente diferentes [...]. Sin embargo, el primero es incapaz de activar un hibridoma T, mientras que la respuesta T de este mismo hibridoma puede ser activada por el segundo. Estos datos sugieren que un mismo péptido puede unirse a [una misma] molécula de clase II, al tener diferentes registros de asociación induciendo respuestas inmunes totalmente diferentes”.

Esta diversidad o, mejor, esta versatilidad en la presentación antigénica de las moléculas de clase II debe ser tenida en cuenta, en especial, si se considera que, tal y como lo refieren los investigadores en su revisión de las moléculas HLA (sección 3.1), éstas presentan un alto grado de polimorfismo (cerca de 400 alelos en el humano, solamente en lo que tiene que ver con el gen *HLADRb1*). La diversidad de la población, uni-

da a la versatilidad referida, podría ser clave en la siguiente fase de evaluación de los péptidos HABP candidatos.

Un buen ejemplo de la versatilidad de las moléculas de clase II es presentado en la sección 7.2 y en la figura 10, en donde se demuestra que el HLA-DR4 (variante 0403) parece ser un muy buen presentador de péptidos derivados de *P. falciparum*, por cuanto los monos que portan una molécula de clase II equivalente no sólo presentan bien seis péptidos diferentes, sino que generan altos títulos de anticuerpos, y 4/6 desarrollan una protección total frente al reto experimental con el parásito vivo. Debe resaltar-se aquí que los monos protegidos respondieron con dos tipos de receptores T, en función de la utilización de los genes *Vb6* y *Vb12* del receptor de los linfocitos T.

La versatilidad inmunogénica de los complejos HLA-péptido se ve complementada *in vivo* por una evidente redundancia en el repertorio inmunológico de las células T, en la medida en que un mismo péptido puede estimular diferentes poblaciones de linfocitos T. Para apoyar esta percepción, veamos lo que refieren los investigadores en la sección 6.3.2, en la que se presenta el caso de tres monos (440, 446 y 510) entre ocho tabulados (tabla 5) que fueron protegidos por la inmunización de tres péptidos diferentes (15536, 9236 y 13844), cuya protección no se asoció a producción de anticuerpos cuando estos fueron medidos por tres técnicas comunes (IFA, ELISA y Western blot). Estos tres monos fueron los únicos que produjeron simultáneamente grandes concentraciones de citocinas, como el interferón, y, a la vez, interleucina 4, lo cual haría pensar, efectivamente, en una estimulación de tipo policlonal, que los investigadores revelan posteriormente con base en los experimentos presentados en la figura 10.

En la sección de conclusiones, se relaciona lo que los investigadores denominan el “decálogo de principios prácticos dirigidos a inducir inmuni-

dad protectora total”, que resume lo tratado por ellos en el artículo. Este decálogo hace énfasis en la interacción química *in vitro* e *in silico* de los péptidos con moléculas del sistema inmunitario, más que en la demostración de su eficiencia en el complejo mundo de la inmunología celular. Ya en la sección 4.2, titulada “Evidencia inmunológica”, los investigadores habían mencionado esta limitación en los siguientes términos: “[...] decidimos [...] trabajar con los anticuerpos de los monos *Aotus*, inducidos después de inmunización con HABPs nativos o sus análogos modificados, en vez de las más difíciles y todavía no muy bien definidas respuestas inmunes celulares”.

Se entiende bien, en este sentido, su último párrafo de conclusiones, cuando se refieren al alcance de su propio trabajo de manera comparativamente discreta frente a lo que se ha mostrado en la prensa nacional e internacional: “[...] En esencia, podemos decir que los vacunólogos estamos en nuestra infancia temprana y que la química está comprometida a jugar un rol clave en el desarrollo de las vacunas para el bienestar de humanos y animales”.

Finalmente, debemos resaltar que el artículo presenta 312 referencias bibliográficas asociadas al tema expuesto, con una gran proporción (96/312) de artículos propios del grupo de la FIDIC. No se menciona ninguno de los trabajos del trío pionero en vacunación sintética: Michael Sela, Ruth Arnon y Louis Chedid, de los Institutos Weizmann y Pasteur.

### **Impacto social**

Es claro que el trabajo sistemático del grupo de la FIDIC, liderado por Manuel E. Patarroyo, ha logrado precisar cada vez mejor los mecanismos de interacción molecular microbio-huésped, esencialmente en el modelo de la malaria.

La búsqueda de una vacuna antipalúdica es relevante en la teoría, aunque en la práctica no se hayan logrado protecciones en el modelo hu-

mano que se consoliden en porcentajes mayores del 50 %. Sin embargo, frente a una inmunidad natural a la malaria, proteger, por ejemplo, y en el peor de los casos, a un 3 % adicional de la población general con una vacuna <sup>(16)</sup>, podría significar salvar anualmente cerca de 60.000 vidas y proteger la salud de 15 millones de seres humanos. Bajo el principio ético de que cada ser humano es imprescindible, y en la medida en que los sistemas de salud deberían atender a cada uno con los recursos que sean necesarios, el propósito del equipo de investigadores dirigido por Manuel E. Patarroyo está bien justificado y es muy loable.

El hecho de que el trabajo de este equipo de investigadores colombianos haya generado apasionadas controversias científicas y no científicas, puede explicarse fácilmente, por cuanto la divulgación de su trabajo se viene haciendo en dos lenguajes diferentes y –yo diría– completamente opuestos, lo cual ha causado una muy desafortunada confusión general:

- a. En primer lugar, el lenguaje de las publicaciones científicas, centradas más en los contenidos que en los titulares, a través de la revisión y validación rigurosa por pares científicos de la más alta categoría.
- b. En segundo lugar, en el lenguaje del periodismo –centrado más en los titulares que en los contenidos–, a través de diaristas que, con pocas excepciones, tienen un nivel de formación científica que no va más allá de los conceptos básicos de las ciencias naturales.

La diferencia semántica de estos dos lenguajes es evidente desde los títulos y titulares de ambos tipos de publicaciones. En el caso de las cuatro publicaciones científicas analizadas en este documento, sus títulos proyectan discreta y principalmente el proceso experimental (es decir, los medios) y no el fin:

1. *Emerging rules* [...] for synthesized vaccines,
2. *Strategies for developing* [...] chemically synthesized anti-malarial vaccines,

3. Intimate molecular interactions [...] *and their implications* for vaccine design y
4. Structural and immunological principles leading to chemically synthesized [...] *vaccine development*.

En el caso de los artículos periodísticos, un fin sobredimensionado parece ser el único objetivo.

El paso a paso para lograr el fin, es decir la suma de discretos procesos experimentales, se torna invisible sistemáticamente, como si la investigación hubiera ya concluido: "Patarroyo *halla la fórmula para crear* vacunas contra todas las enfermedades"; "Desarrollos científicos para *la gloria* de Colombia"; "Patarroyo *halló los principios* químicos para crear diversas vacunas sintéticas". "Crear" *versus* "desarrollar", "gloria" *versus* "implicaciones", "fórmula" *versus* "estrategias" o "reglas emergentes". Las intenciones de ambos lenguajes son explícitas, y sus diferencias son claras y contundentes. El mismo investigador líder de la FIDIC se expresó frente a periodistas españoles en los siguientes términos:

"[...]Se trata de un decálogo de principios, de reglas, que cuando se aplican permiten producir vacunas contra las distintas enfermedades que existen en el mundo. Podremos así cubrir prácticamente las 517 enfermedades infecciosas".

## Conclusión

Como lo mostró recientemente el periodista Pablo Correa en el diario *El Espectador*, la respuesta del público en general, y lo que es más significativo, la respuesta de un importante sector de científicos nacionales, parece condicionarse más por la prensa diaria que por los artículos disciplinarios de fondo. En ambos casos convendría adentrarse más en los contenidos que en los titulares. Sólo de esta manera se podrá percibir mejor el resto del iceberg, y se logrará dimensionar adecuadamente la importancia científica de uno de los investigadores más prolíficos y más reconocidos en Colombia.

## Referencias

- Palabras clave: Patarroyo, Colombia / El total de publicaciones arrojado a la fecha en PubMed pasa de 270, pero debe atenderse a que hay otros investigadores colombianos con el mismo apellido (9 de abril de 2011).
- Patarroyo ME, Romero P, Torres ML, Clavijo P, Moreno A, Martínez A, Rodríguez R, Guzmán F Cabezas E. Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides. *Nature*. 1987;328(6131):629-32.
- Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, Moreno A, Guzmán F, Romero P, Tascón R, Franco A, Murillo LA, Pontón G, Trujillo G. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*. 1988;332(6160):158-61.
- Valero MV, Amador LR, Galindo C, Figueroa J, Bello MS, Murillo LA, Mora AL, Patarroyo G, Rocha CL, Rojas M, Aponte JJ, Sarmiento LE, Lozada DM, Coronell CG, Ortega NM, Rosas JE, Alonso PL, Patarroyo ME. Vaccination with SPf66, a chemically synthesized vaccine, against *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. *Lancet*. 1993;341(8847):705-10.
- Véase información para el público general accesible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Vacuna> (9 de abril de 2011).
- Arnon R, Sela M, Parant M, Chedid L. Antiviral response elicited by a completely synthetic antigen with built-in adjuvanticity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(11):6769-72.
- Langbeheim H, Arnon R, Sela M (). Antiviral effect on MS-2 coliphage obtained with a synthetic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73(12):4636-40.
- Audibert F, Jolivet M, Chedid L, Arnon R, Sela M (). Successful immunization with a totally synthetic diphtheria vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(16):5042-6.
- Jacob CO, Arnon R, Sela M. Effect of carrier on the immunogenic capacity of synthetic cholera vaccine. *Mol Immunol*. 1985;22(12):1333-9.
- Herrington DA, Clyde DF, Losonsky G, Cortesia M, Murphy JR, Davis J, Baqar S, Felix AM, Heimer EP, Gillesen D, Nardin EH, Nussenzweig RS, Nussenzweig V, Hollingdale MR, Levine MM. Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Nature*. 1987;328(6127):257-9.
- Tam JP. Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(15):5409-13.
- Nardin E. The past decade in malaria synthetic peptide vaccine clinical trials. *Hum Vaccin*. 2010;6(1):27-38.
- Gómez A, Bourgault I, Gomard E, Picard F, Levy JP. Role of different lymphocyte subsets in human anti-viral T cell cultures. *Cellular Immunology* 1989;118:312-27.
- Gómez A, Moreno N. Proliferative responses of lymphocytes from malaria patients and healthy controls to isolated *Plasmodium falciparum* schizont antigens. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88(1):21-8.
- Esta es la eficiencia de protección más baja obtenida con la molécula SPf66, de acuerdo con el reporte de su aplicación en población infantil de Gambia publicado por D'Alessandro et al (1995) en la revista *Lancet* 346(8973): 462-467. Se han reportado eficiencias de protección por la molécula SPf66, de 35 a 38% en Colombia, de 55% en Venezuela, de 60% en Ecuador y de 26 a 31% en Tanzania, sin considerar los porcentajes de inmunidad natural en cada población. Véase: Patarroyo *et al.* (2011) *Chemical Reviews* (en imprenta).
- Véase: <http://www.comast.es/noticias/dossier/29Mar11.pdf> (Marzo 29 de 2011).
- Véase: <http://www.elespectador.com/impreso/vivir/articulo-260153-esquiva-promesa-del-doctor-patarroyo> (Marzo 31 de 2011).