

Una vacuna contra la malaria ha superado importantes ensayos clínicos

Publicado: Miércoles, 24 Noviembre 2021 09:26

Escrito por Michael Greshko



Los prometedores resultados preliminares sugieren que podríamos contar con una nueva herramienta para combatir el nefasto parásito transmitido por los mosquitos.

Cada segundo, siete personas de algún lugar del planeta se topan con uno de los asesinos más prolíficos de la humanidad: un parásito cambiaformas transportado en la saliva de los mosquitos hembra que puede evadir nuestro sistema inmunitario y vivir en nuestros hígados y glóbulos sanguíneos. Cada dos minutos, el parásito se cobra otra víctima de menos de cinco años, provocando dolor y pérdida. Este atroz círculo tiene lugar cada hora de cada día, cada semana, cada año.

Durante más de una década, Halidou Tinto se ha enfrentado a este asesino. Tinto, epidemiólogo, experto en malaria y director regional del Instituto de Investigación de Ciencias de la Salud de Burkina Faso, trabaja en el distrito de Nanoro, a unos 80 kilómetros al noroeste de la capital, Uagadugú. Con la llegada del monzón africano cada verano, los casos de malaria se disparan en Nanoro y en comunidades de todo el país. Burkina Faso, un país de 20 millones de habitantes, registra casi 11 millones de casos de malaria cada año, así como 4000 muertes.

Pero tras meses hablando con familias locales sobre su participación en un nuevo ensayo de vacunas antipalúdicas, años de experiencia realizando ensayos médicos en la zona y décadas de investigación global a sus espaldas, el centro de Tinto en Nanoro alberga otra cosa: esperanza.

En un estudio publicado en *The Lancet* el miércoles, un equipo internacional ha compartido nuevos datos prometedores sobre una posible vacuna. El ensayo en fase II, en el que participaron 450 niños de Nanoro, evaluó la candidata a vacuna antipalúdica R21, que ha estado desarrollándose en el Reino Unido durante más de una década. Los investigadores descubrieron que, tras tres dosis en un periodo de ocho semanas y una dosis de refuerzo 12 meses después, la vacuna R21 tenía una eficacia del 77 por ciento contra la malaria, comparada con una vacuna contra la rabia a modo de control, en lugar de un placebo normal.

La R21 es la primera candidata a vacuna antipalúdica que cruza el umbral del 75 por ciento, una meta establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013. Si se corrobora en ensayos con más participantes, la R21

podría añadir otra herramienta potente al arsenal para combatir la malaria.

«Estamos entusiasmados, pero todavía necesitamos que los ensayos en fase III confirmen la eficacia y la seguridad de la vacuna antes de proseguir», afirma Tinto, uno de los autores principales del estudio.

Un parásito complejo

Hay mucho en juego. En 2019, se estima que hubo 229 millones de casos de malaria en todo el mundo, que mataron a unas 409 000 personas, dos tercios de las cuales eran niños pequeños.

En las dos últimas décadas, se ha avanzado mucho para frenar la malaria, gracias al uso generalizado de mosquiteras, los diagnósticos rápidos y el uso estacional de medicamentos antipalúdicos preventivos. Entre los años 2000 y 2015, con todas estas intervenciones, la incidencia de casos de malaria en poblaciones de riesgo descendió un 27 por ciento. Pero en los últimos años el progreso se ha estancado. Entre 2015 y 2020, los casos descendieron menos de un dos por ciento.

Para volver a lograr avances considerables, la OMS está ansiosa por introducir una vacuna antipalúdica. Se están desarrollando más de 140 candidatas diferentes a vacunas antipalúdicas. Por ahora, ninguna ha sido aprobada formalmente.

Fabricar una vacuna antipalúdica es muy difícil, en parte porque esta enfermedad es compleja. La mayoría de los casos de malaria son causados por el parásito *Plasmodium falciparum*, cuyo genoma contiene más de 5000 genes, muchos más que los 12 del coronavirus que provoca la COVID-19. «Hay mucho interés y entusiasmo sobre las vacunas en este momento, por la COVID-19 ... pero obviamente, estamos trabajando con algo diferente», afirma Mehreen Datto, autora principal del estudio, médica y candidata a doctora en el Instituto Jenner de Oxford que ayuda a dirigir el desarrollo clínico de la R21.

A diferencia de las bacterias y los virus, los parásitos como el *Plasmodium* atraviesan varias etapas vitales en el cuerpo humano, por eso cuesta tanto desarrollar vacunas contra ellos. Cuando un mosquito hembra introduce su probóscide en la piel de una persona para alimentarse de su sangre, los parásitos *Plasmodium* de la saliva del mosquito pueden transferirse al torrente sanguíneo de la persona. En media hora, estos parásitos abandonan el torrente sanguíneo y se establecen en el hígado, donde se multiplican.

A continuación, los parásitos regresan al torrente sanguíneo, donde se multiplican rápidamente en un círculo vicioso: entran en un glóbulo rojo, se reproducen en su interior y después revientan la célula infectada. Algunos de estos parásitos maduran más y, una vez dentro de un mosquito que bebe la sangre de una persona infectada, los *Plasmodium* atraviesan las paredes del intestino del insecto y entran en sus glándulas salivales, comenzando el ciclo de nuevo.

En cada lugar del cuerpo humano, el *Plasmodium* se multiplica, lo que significa que la mejor forma de detener una infección es pararla cuanto antes, preferiblemente antes de que empiece a infectar los glóbulos rojos. Pero

¿cómo?

Diseñando una nueva vacuna

Durante décadas, los investigadores se han centrado en la etapa vital del Plasmodium que entra en el torrente sanguíneo humano, que se llama esporozoíto. En 1983, se descubrió que los esporozoítos están recubiertos de una proteína que provoca una respuesta intensa por parte del sistema inmunitario. En 1987, investigadores de la farmacéutica estadounidense GlaxoSmithKline desarrollaron una vacuna antipalúdica de prueba basada en esta proteína, que se llama proteína del circumsporozoíto (CSP, por sus siglas en inglés).

La idea de GlaxoSmithKline consistía en diseñar proteínas transportadoras que contuvieran fragmentos de la CSP y que se autoensamblaran en masas esféricas microscópicas —de nombre técnico «partículas similivíricas»— que pudieran inyectarse en el cuerpo humano, donde desencadenarían una respuesta inmunitaria. Si más adelante aparecieran patógenos recubiertos de la misma proteína, el sistema inmunitario estaría listo para la pelea. Esta técnica ya se emplea para fabricar vacunas hoy en día. Si te han vacunado contra el virus de los papilomas humanos (VPH) o la hepatitis B, habrás recibido una vacuna basada en una partícula similivírica.

En el caso de la malaria, los investigadores fijaron un fragmento de la CSP en una proteína extraída de la superficie del virus de la hepatitis B, que los investigadores ya sabían que se agrupaba en partículas esféricas. Cuando estas proteínas se fabrican en masa en levadura modificada genéticamente, se pegan en partículas salpicadas de fragmentos de la proteína del Plasmodium que fomentan que el cuerpo fabrique anticuerpos contra la CSP.

Esta vacuna, llamada RTS,S, es la candidata a vacuna antipalúdica más probada. (GlaxoSmithKline la produce a nivel comercial con el nombre de Mosquirix.) Durante casi tres décadas, investigadores, filántropos como la Fundación Gates y GlaxoSmithKline han intentado sacar adelante la RTS,S. Los ensayos han demostrado que es segura, y en 2015 la Agencia Europea del Medicamento le dio una recomendación positiva, pero no la aprobó (principalmente porque no se comercializa en la UE). Desde 2019, la RTS,S ha sido administrada a más de 650 000 niños en Ghana, Kenia y Malawi, mediante programas piloto apoyados por la OMS.

Los ensayos con la RTS,S han demostrado que las zonas de alta transmisión donde los niños pueden contraer la malaria hasta seis veces al año, la vacuna impedía unos 4500 casos de malaria por cada 1000 niños vacunados. Los modelos sugieren que por cada 200 niños vacunados con la RTS,S, se salva la vida de un niño.

«Para ponerlo en perspectiva, [la RTS,S tiene] casi la misma eficacia que una mosquitera y se ha observado un descenso drástico en la morbimortalidad por malaria con las mosquiteras», afirma Mary Hamel, epidemióloga de la OMS que gestiona el Programa de Implementación de la Vacuna contra la Malaria de la organización. «Esto es algo que podría añadirse a eso».

Pero respecto a otras vacunas —como las eficaces vacunas anticovidicas—, los resultados de la RTS,S son más bien modestos. Los ensayos descubrieron que en el primer año después de la vacunación, por cada nueve

Una vacuna contra la malaria ha superado importantes ensayos clínicos

Publicado: Miércoles, 24 Noviembre 2021 09:26

Escrito por Michael Greshko

personas no vacunadas que contraían la malaria, cuatro personas vacunadas la contraían, lo que se traduce en una eficacia de aproximadamente un 55 por ciento. Cuatro años después de la vacunación, la eficacia se desplomaba a un 36 por ciento.

La OMS reconoció que una vacuna más eficaz podría salvar más vidas, así que estableció una meta audaz en 2013. Para 2030, la agencia sanitaria proclamó que quería una vacuna antipalúdica con una eficacia del 75 por ciento.

Aquí entra la R21, la candidata a vacuna de los ensayos de Burkina Faso. La R21 funciona de forma similar a la RTS,S: se fija un fragmento de la proteína del Plasmodium a una proteína de la hepatitis B y se fabrica una partícula esférica que estimula el sistema inmunitario.

Pero gracias a las mejoras en las técnicas de fabricación de vacunas, la partícula de la R21 es más eficaz. Resulta que hay menos proteína de Plasmodium en el exterior de la partícula de la RTS,S de la que podría haber en teoría. Por cada proteína de hepatitis B que tiene un fragmento de la CSP del Plasmodium, cuatro no lo tienen. Sin embargo, en la R21 cada proteína tiene un fragmento del Plasmodium, lo que proporciona a la superficie de esta partícula similitud muchos más lugares que los anticuerpos pueden reconocer y a los que fijarse.

Los estudios de laboratorio de la R21 comenzaron en Oxford entre el 2010 y el 2012, y los primeros «ensayos de exposición» de la vacuna comenzaron varios años más tarde, con voluntarios sanos en Oxford, Londres y Southampton (el Reino Unido) que accedieron a que los infectaran de malaria para probar la seguridad de la vacuna. Los resultados preliminares fueron lo bastante prometedores como para que el Instituto del Suero de India, uno de los mayores fabricantes de vacunas del mundo, se involucrara. En 2018, el instituto adquirió la licencia de la vacuna de Oxford y accedió a producir de 200 a 300 millones de dosis de R21 al año si se registraba formalmente.

Dos años después, en mayo de 2019, comenzó el ensayo en fase II con 450 participantes en Burkina Faso, en un distrito sanitario centrado en Nanoro. Tinto y sus colegas estaban muy bien preparados: habían administrado uno de los centros de ensayos para la vacuna RTS,S.

Combatiendo una enfermedad ignorada

Hamel, la epidemióloga de la OMS, ha alabado los resultados de la R21. Con todo, al igual que los autores del estudio, recomienda precaución hasta después de los ensayos en fase III en 4800 personas, que comenzarán en cinco centros en Burkina Faso, Kenia, Malí y Tanzania. Según Tinto, es probable que los resultados se publiquen a finales de 2023 o principios de 2024. Dato añade que el equipo de la R21 podría empezar el proceso de aprobación a finales de 2022, si los legisladores africanos se plantearan conceder autorizaciones de uso en emergencia como las emitidas para las vacunas anticovidicas.

Una cuestión clave es la protección que otorga la vacuna R21 contra la malaria en diferentes entornos de transmisión. En Burkina Faso, los casos de malaria se disparan durante la estación lluviosa del país, de junio a

Una vacuna contra la malaria ha superado importantes ensayos clínicos

Publicado: Miércoles, 24 Noviembre 2021 09:26

Escrito por Michael Greshko

noviembre. En otras partes de África, la transmisión persiste durante todo el año. En el ensayo de la R21, los investigadores programaron las tres dosis de forma intencionada —cada una administrada con cuatro semanas de diferencia— justo antes del auge de la estación lluviosa de Burkina Faso, para sincronizar los niveles elevados de anticuerpos desencadenados por la vacuna con el pico de la temporada de malaria.

Para Hamel, los dos últimos años —pese a los retos de la COVID-19— han demostrado lo eficaces que podrían ser las vacunas contra la malaria. Los programas piloto respaldados por la OMS para la vacuna RTS,S continúan, a pesar de las interrupciones causadas por la pandemia en los sistemas sanitarios locales. Es más, los estudios generales de programas de vacunación infantiles en África han demostrado que, en hogares donde los niños no duermen con regularidad bajo mosquiteras, aproximadamente un 70 por ciento de los niños están vacunados. Si se distribuyera una vacuna antipalúdica a escala y se administrara con otras vacunas infantiles, muchos niños que actualmente no pueden acceder a otras medidas contra la malaria tendrían la protección de una vacuna antipalúdica.

La COVID-19 también ha subrayado cuánto progreso podría lograrse cuando la comunidad global actúa con urgencia para abordar una crisis médica. Hamel desearía que ese sentido de urgencia —y los fondos y apoyo logístico resultantes— también existiera para la malaria. «Creo que el mayor obstáculo es la complacencia», afirma. «Si este año fuera el primero con 265 000 muertes de niños de menos de cinco años por la malaria, diríamos que es una emergencia y la abordaríamos. Pero nos hemos acostumbrado a ella».

Michael Greshko, en nationalgeographic.es/