

## Cuaderno N° 71, edición 2021

### Vacunas y biotecnología

En el cuaderno N° 29 te contamos qué son las vacunas y cómo se desarrollan. Aquí hablaremos de los diferentes tipos de vacunas y la enorme contribución de la biotecnología en este campo.

Existen diferentes estrategias para inducir una inmunidad protectora contra los agentes infecciosos y las enfermedades que causan. La elección de una determinada estrategia varía caso a caso y depende, sobre todo, del tipo de patógeno, su ciclo de vida, la variabilidad de sus componentes y de qué tipo de respuesta inmunitaria es necesario inducir para lograr la protección deseada.

Así, hoy podemos encontrar diferentes tipos de vacunas, algunas más tradicionales, otras más modernas, pero todas funcionan muy bien para prevenir las enfermedades para las que fueron diseñadas.

#### Vacunas tradicionales

Dentro de las vacunas más tradicionales, encontramos las que se basan en microorganismos (bacterias o virus) enteros. Han sido las primeras en la historia de la vacunación y hasta el día de hoy constituyen la mayor parte de las vacunas que integran los calendarios de vacunación en todo el mundo. Para que no causen enfermedad, los microorganismos patógenos se debilitan (vacunas atenuadas) o matan (vacunas inactivadas).

- **Vacunas de virus vivos atenuados (o debilitados):** emplean microorganismos vivos cuya virulencia es disminuida o atenuada por sucesivos pasajes en animales de experimentación o cultivos de células de mamífero. De esta manera, los microorganismos son seleccionados por crecer

preferentemente en células animales y muy lentamente en células humanas. Por eso, no provocan la enfermedad en los individuos vacunados, aunque son capaces de inducir una fuerte y duradera respuesta inmune protectora. En el grupo de las vacunas atenuadas se incluyen las de la viruela, fiebre amarilla, polio (Sabin), sarampión, paperas, rubéola, varicela y tuberculosis.

- **Vacunas de virus o bacterias muertos (inactivados):** emplean microorganismos enteros pero muertos o inactivados. Tal inactivación se realiza mediante el tratamiento con calor o sustancias químicas, como el formaldehído. De esta manera, estas vacunas son más seguras y más estables frente a los cambios de temperatura que las anteriores. En este grupo se encuentran las vacunas contra la rabia, polio (Salk) y tos convulsa.

Si bien son muy eficaces, las vacunas tradicionales presentan algunas dificultades ya que no todos los microorganismos se pueden cultivar en el laboratorio y se requieren controles muy estrictos para asegurar la completa inactivación o la atenuación adecuada de los microorganismos.

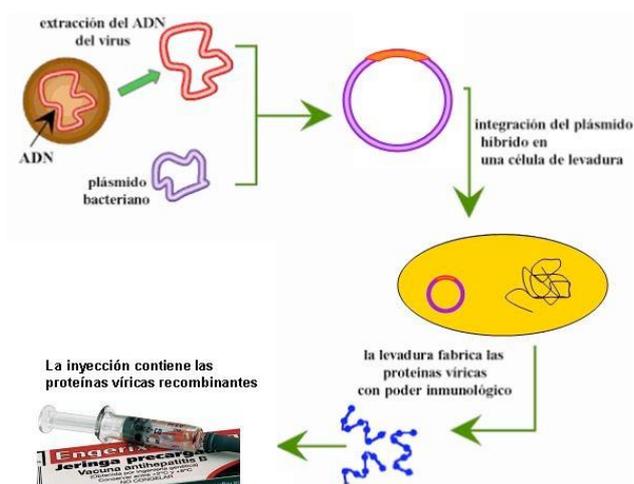
Dentro de las vacunas más tradicionales también hay algunas basadas en ciertas proteínas individuales y que se aplican aisladas, libres del organismo patógeno. Este es el caso de las toxinas bacterianas inactivadas (toxoides) y que resultan muy efectivas para prevenir ciertas enfermedades, como la difteria y el tétano.

#### Vacunas modernas

El advenimiento de la tecnología de ADN recombinante o ingeniería genética ha sido clave en el desarrollo de vacunas. En particular, este conjunto de técnicas ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias basadas en proteínas individuales, vectores virales, incluso de vacunas

“genéticas”, en las que se inmuniza con ADN o ARN. Estas técnicas se apoyan, además, en los métodos que permiten la rápida secuenciación y caracterización de los genomas de los patógenos y sus variantes.

- **Vacunas de subunidades:** mediante técnicas de ingeniería genética los genes que codifican para las proteínas (antígenos) de interés se pueden introducir y expresar en bacterias, levaduras o células de mamíferos de laboratorio. Luego de insertado el gen de interés, la bacteria, levadura o célula recombinante comienza a producir dichas proteínas en grandes cantidades, las cuales son recolectadas y purificadas para utilizarlas como vacunas (Figura 1).



**Figura 1.** Desarrollo de vacunas de subunidades. En el desarrollo de este tipo de vacunas, se insertan dentro de plásmidos bacterianos (en violeta), segmentos del ADN del virus que codifican para las proteínas que provocan respuesta inmune (en rojo). El nuevo plásmido se inserta dentro de levaduras, las cuales comienzan a sintetizar las proteínas víricas de interés (en color azul). La vacuna que se administra a los pacientes contiene estas proteínas recombinantes (por ejemplo, las que constituyen la “cáscara” del virus), las cuales provocarán la respuesta inmune. Un ejemplo de este tipo de vacunas, lo constituye la anti-hepatitis B.

La vacuna contra la hepatitis B fue la primera vacuna puesta en el mercado producida por este método. Esta vacuna se desarrolló aislando el gen

del virus que codifica para la proteína (antígeno) llamada HBsAg que provoca la respuesta inmune protectora. El gen que produce esta proteína se introdujo por ingeniería genética en levaduras y el antígeno se produce en grandes fermentadores. Otra vacuna de este tipo es la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano.

Además de bacterias, levaduras o células de mamífero en cultivo, también se está investigado la posibilidad de producir vacunas en plantas, ya sean inyectables (proteínas recombinantes purificadas a partir de las plantas transgénicas) u orales (administración oral de extractos de las plantas transgénicas).

- **Vacunas basadas en vectores virales:** utilizan virus no patógenos a los cuales se les incorporan, mediante ingeniería genética, genes de los agentes patógenos que codifican para los antígenos que desencadenan la respuesta inmune de interés. Cuando se inocula con los virus recombinantes que llevan los genes del patógeno, algunas partículas virales entran a las células del organismo y hacen que éstas fabriquen las proteínas (antígenos) que desencadenan la respuesta protectora. En otros casos, el vector viral puede replicar lentamente y completar su ciclo, llevando en su superficie al antígeno vacunante.

Usando vectores virales se han desarrollado vacunas para prevenir el Ébola y la COVID19 (ver cuaderno N° 74), y hay otras en investigación para el Zika, HIV y la gripe.

- **Vacunas “genéticas” o de ácido nucleicos:** Son vacunas que emplean fragmentos de ARN o ADN del patógeno. Cuando estos ácidos nucleicos ingresan a las células de las personas, sirven de molde para producir los antígenos de interés, los que inducen una respuesta inmune específica y protectora. La gran ventaja de este tipo de vacunas

es que son muy fáciles de producir y modificar, en comparación con las basadas en microorganismos o proteínas aisladas.

Actualmente ya hay vacunas de ARN contra la COVID19 que se están empleando en todo el mundo (ver cuaderno N° 74), y la misma estrategia se está usando para desarrollar vacunas contra la gripe, HIV, rabia, citomegalovirus y Zika.

En cuanto a las vacunas de ADN, se está usando para inmunizar caballos contra el virus del Nilo Occidental y para desarrollar vacunas contra diferentes enfermedades, incluyendo la COVID19 y la malaria.

## Actividades

### Objetivos:

- Rever los conceptos introducidos en la sección teórica.
- Relacionar el texto con temas vinculados a la salud y la prevención de enfermedades.
- Conocer la utilidad de la ingeniería genética para el desarrollo de productos útiles para la salud humana.

### Destinatarios y conceptos relacionados:

El tema abordado en este cuaderno puede aplicarse, con diferentes niveles de complejidad a alumnos de 12-17 años. Es posible incluirlo al estudiar conceptos vinculados con: salud, higiene, transmisión de enfermedades, microorganismos, sistema inmunológico, respuesta inmune primaria y secundaria, la inmunidad pasiva e inmunidad activa, el origen y desarrollo de la vacunación, la prevención y tratamiento de enfermedades, biotecnología e ingeniería genética.

### Consideraciones metodológicas:

Este tema ofrece la posibilidad de enseñar nociones básicas y fundamentales como salud y prevención,

y comprender los beneficios que puede ofrecer la biotecnología en estos aspectos.

Con los alumnos más pequeños es posible trabajar el tema vacunación a partir de su importancia como método preventivo, más allá de los detalles técnicos de su preparación.

Con alumnos de nivel medio y superior es posible profundizar en las diferentes técnicas de preparación de vacunas, tradicionales y por ingeniería genética, y relacionarlo con el modo de acción del sistema inmunológico, la inducción de la respuesta inmune primaria y la eficacia de la respuesta inmune secundaria en la prevención de la enfermedad específica.

Otra noción interesante para transmitir, que se desprende del texto al considerar la importancia de conocer el genoma del agente causante de una enfermedad para el desarrollo de vacunas por ingeniería genética, es la importancia de la conservación de las cepas causantes de las enfermedades (en laboratorios y en las condiciones adecuadas), como punto de partida o como fuente de información para la preparación de nuevas vacunas. En este mismo sentido, es interesante la noción de microorganismos como “aliados” de la investigación y de la biotecnología.

Es interesante plantear en la clase el tema de la relación entre la ciencia básica y la ciencia aplicada. En este sentido, se sugiere fomentar el debate sobre las nuevas aplicaciones de la biotecnología en el área de la salud y la percepción pública que estos generan. Es interesante analizar con los alumnos el hecho de que la biotecnología aplicada a la salud genera, habitualmente, menos controversia que la biotecnología aplicada a la alimentación, y cuáles son los motivos de esto.

**Actividad 1. Comprensión de los conceptos**

Se sugiere realizar la siguiente actividad que ayudará a rever y comprender el tema abordado, colocando V o F en las afirmaciones:

1. Se denominan vacunas tradicionales a las obtenidas mediante:

- a) el empleo de organismo genéticamente modificados,
- b) el empleo de virus o bacterias patógenas causantes de la enfermedad,
- c) la administración de células infectadas de pacientes enfermos,
- d) la muerte o debilitamiento de los microorganismos patógenos.

*Rta.* Las opciones b) y d) son verdaderas.

2. Algunas desventajas que presentan las vacunas tradicionales son:

- a) aplicación del microorganismo vivo, y sus posibles efectos secundarios,
- b) se necesita conocer el genoma del organismo patógeno causante de la enfermedad,
- c) a pesar de ser más seguras, las vacunas de microorganismos muertos poseen una efectividad inferior respecto a las de organismos vivos atenuadas.

*Rta.* Las opciones a) y c) son verdaderas.

3. Las nuevas vacunas están constituidas por:

- a) Plásmidos en los que se introduce la pequeña fracción del material genético del patógeno contra el que se pretende inmunizar.
- b) Bacterias recombinantes con genes “inofensivos” de organismo patógenos.
- c) Microorganismos patógenos cuya virulencia ha sido atenuada al eliminar los genes de virulencia de un agente infeccioso manteniendo la habilidad de provocar una respuesta inmune.
- d) Subunidades de proteínas del patógeno producidas en bacterias o levaduras.

*Rta.* Todas son verdaderas.

4. La vacuna contra la hepatitis B que se utiliza en el plan de vacunación de Argentina es del tipo:

- a) inactivada
- b) de ADN
- c) de virus vivo recombinante
- d) de subunidades

*Rta.* La opción d) es verdadera.

**Actividad 2. Comprensión de esquemas**

Se propone analizar con los alumnos el siguiente esquema que esquematiza un virus con su genoma correspondiente. El segmento coloreado en rojo corresponde a los genes que le otorgan la virulencia correspondiente a este organismo.



**Genes de virulencia**

A partir de esta figura se propone que los alumnos diseñen y dibujen el proceso para la fabricación de una vacuna atenuada mediante técnicas de ingeniería genética, y el procedimiento para la fabricación de una vacuna de virus vivo recombinante.

*Nota para el docente:* se recomienda el desarrollo de esta actividad en forma grupal, para analizar el esquema y el desarrollo de la nueva vacuna. Se puede solicitar que cada grupo diseñe otro tipo de vacuna y lo presente al resto de la clase. El virus a utilizar para la fabricación de la vacuna debe contener el mismo genoma original, excepto por los genes que provocan la virulencia (en color rojo), los cuales son extraídos mediante técnicas de ingeniería genética (con enzimas adecuadas que

corten en los lugares específicos). El virus modificado con el que se realizará la vacuna atenuada, debe tener el mismo aspecto que el original, salvo por el segmento de genoma coloreado en rojo. El virus vivo recombinante incluirá otros segmentos que representen genes de agentes patógenos que codifican para los antígenos que desencadenan la respuesta inmune.

## Material de consulta

- Sociedad Española de Biotecnología, Sebiot <https://sebiot.org/>.
- Página Web del Ministerio de Salud de la Nación, en donde se encuentra el calendario de vacunación de Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas>
- Página de la Universidad Nacional del Nordeste que desarrolla conceptos de inmunología. <http://www.biologia.edu.ar/index.htm>
- Comité Asesor de Vacunas de la Sociedad Española de Pediatría <https://vacunasaep.org/>
- Sitio de la Organización Mundial de la Salud <http://www.who.int/es/> y de la Organización Panamericana de la Salud <https://www.paho.org/> en que abarca temas variados de salud y prevención en el mundo y en América.
- Vacunas recombinantes contra las nuevas amenazas globales, artículo de septiembre 2018. <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/biociencias/vacunas-recombinantes-contras-las-nuevas-amenazas-globales/>
- La producción de vacunas y otros compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. Dr. Miguel A. Gómez Lim, 2002. México. <http://www.scielo.org.mx/pdf/rsqm/v46n3/v46n3a16.pdf>

"El Cuaderno" de PQBio es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico de ArgenBio. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología – ArgenBio.