
EDITORIAL

Perspectivas futuras en el desarrollo de vacunas para dengue.

El dengue es una enfermedad que causa más morbilidad que cualquier otra infección por Arbovirus. Afecta las regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo, predominantemente áreas urbanas y semi-urbanas, dada la especial ecología de su vector principal, *Aedes aegypti*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que puede haber entre 50 y 100 millones de casos de nuevas infecciones por dengue en el mundo cada año, generando aproximadamente 24.000 muertes, amenazando a más de 2,5 billones de personas (1, 2).

La enfermedad es producida por el virus dengue, un miembro del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, el cual posee cuatro serotipos antigénicamente relacionados (DEN-1,2,3,4), quienes exhiben secuencias de aminoácidos idénticas en aproximadamente 70% (3) y causan un cuadro similar de condiciones clínicas, que van desde una enfermedad no complicada o asintomática, dengue clásico (DC), a una forma más severa que en ocasiones puede ser mortal, Dengue Hemorrágico/Síndrome de Choque por Dengue (DH/SCD) (2).

En cuanto a su biología, el ARN genómico del virus es de sentido positivo, con una sola cadena de aproximadamente 10,7 kb de longitud, y codifica para una poliproteína, que es posteriormente procesada por enzimas tanto del virus como del hospedador, dando lugar a tres proteínas estructurales (prM/M, E y C), las cuales son proteínas del virión que rodean el ARN viral y siete no estructurales (NS1, NS2A,

NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), que se requieren para la expresión y amplificación del genoma (3).

Debido a que el dengue adquiere cada vez mayor importancia como enfermedad re-emergente, por la co-circulación de serotipos del virus, el incremento en el número de casos, consecuentemente a la expansión de áreas epidémicas y a la aparición de casos de DH/SCD, se hace necesario la implementación de una vacuna segura y efectiva que contribuya a la erradicación definitiva de esta enfermedad, sobre todo en áreas endémicas con condiciones socio-económicas muy bajas; y dado que la única opción que existe en la actualidad para controlar la transmisión de la enfermedad es a través del control del vector, la voluntad política debe manifestarse mediante campañas intensivas en este sentido, las cuales pueden ser preventivas y durante las epidemias (4).

Hasta el momento no existen drogas antivirales efectivas para flavivirus como el dengue. Los intentos en controlar el mosquito vector han demostrado ser difíciles. Además, la vacunación sigue siendo la medida preventiva más eficaz para estimular la respuesta inmunitaria con el fin de maximizar la protección, minimizar la inmunidad heteróloga patológica y lograr una respuesta duradera al inducir principalmente anticuerpos de alta avidéz y linfocitos T específicos a los cuatro serotipos, previniendo así, infecciones por dengue (5). La inmunidad a infecciones por virus dengue se ha fundamentado básicamente en proporcionar pro-

tección homotípica a largo plazo y heterotípica a corto plazo. Además, se han considerado antígenos a la glicoproteína E y en menor grado a la M y NS1; la respuesta de anticuerpos a éstos, otorga inmunidad protectora tanto *in vivo* como *in vitro* (6).

Recientes investigaciones en biología molecular y biotecnología han proporcionado nuevos avances de alta tecnología para el diseño de la vacuna contra el dengue. Otras vacunas como fiebre amarilla, encefalitis japonesa y encefalitis transmitidas por garrapatas se encuentran disponibles comercialmente hasta el momento, y aunque proporcionan una guía clara para el desarrollo de una vacuna exitosa para dengue, se requieren nuevas mejoras en términos de seguridad, eficacia, costo y admisión regulada (7).

Los esfuerzos para desarrollar una vacuna contra el dengue comenzaron durante la segunda guerra mundial, inspirados en el desarrollo exitoso de una vacuna contra la fiebre amarilla, pero, la falta de modelos adecuados de la enfermedad y la información incompleta acerca de los mecanismos patogénicos han dificultado los avances a este respecto. Sin embargo, el impacto actual del dengue en todo el mundo y su gran diseminación, ha aumentado el interés en el desarrollo de vacunas para este agente infeccioso y se ha avanzado considerablemente en el camino hacia la evaluación clínica de vacunas candidatas (8). Aunque existen varias vacunas candidatas contra el dengue, aún no se cuenta con una vacuna ideal que sea capaz de proteger a la población en riesgo, libre de reactogenicidad, que induzca protección contra los cuatro serotipos del virus (tetravalente), que ofrezca efectiva protección prolongada, que sea altamente inmunogénica con pocos efectos adversos, de fácil administración, que esté disponible a bajos costos y se administre en una monodosis, tanto en adultos como en niños.

Los requerimientos para que se desarrolle una sola vacuna que induzca inmuni-

dad protectora contra los cuatro serotipos del virus, que excluya la aparición del fenómeno conocido como amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), DH y SCD y que proporcionen inmunidad a largo plazo, son los principales retos para el desarrollo de esta vacuna. Inicialmente, se consideraba altamente factible una vacuna para el dengue, debido a que la replicación del virus es controlada después de un corto periodo de viremia (3 a 7 días) y que los individuos recuperados se encuentran inmunizados a exposiciones futuras con serotipos homólogos. En este sentido, se han realizado numerosos intentos en tratar de producir una vacuna que cumpla con los requerimientos deseados. Diversas vacunas multivalentes de dengue se encuentran en varios estadios de desarrollo, pero todavía ninguna está cerca de obtener la licencia. Entre los candidatos a vacunas para dengue que se encuentran actualmente en etapas avanzadas de desarrollo, están fundamentalmente: vivas atenuadas, vivas atenuadas quiméricas, virus inactivados, de subunidades y de ADN, todas enfocadas con el objetivo de mimetizar la infección natural (9).

Los principios para el desarrollo de esta vacuna se enfocan principalmente en los candidatos de vacuna viva atenuada, debido a que en primer lugar, pueden inducir una respuesta celular y humoral duradera, mimetizando la infección natural por el virus dengue, tanto para proteínas estructurales como no estructurales; mientras que con las vacunas derivadas de virus quiméricos antigénicos atenuados se induce una respuesta más restringida a las proteínas NS dependiendo del antecedente genético del individuo. Por otro lado, la replicación de una vacuna de dengue vivo necesita estar suficientemente restringida para poder evitar el desarrollo de la enfermedad. Es necesario que la replicación de candidatos a vacuna produzca signos sub-clínicos y asintomáticos de infección para inducir una res-

puesta inmunitaria protectora. Además, los mosquitos deberían reducir la transmisibilidad del virus, los cuales pueden ser controlados a través de títulos bajos de viremia. La cepa vacunal debería tener alta infectividad en humanos para que sea infecciosa a bajas dosis, que se replique eficazmente en cultivos de tejidos y pueda ser producida a bajo costo. Cada uno de los cuatro componentes de la vacuna debería replicarse suficientemente en humanos para inducir una respuesta de anticuerpos neutralizantes balanceada para cada uno de los cuatro serotipos. Por último, sería mejor si las bases genéticas de atenuación para cada uno de los cuatro componentes estén claramente definidas, a fin de que la estabilidad genética pueda ser controlada durante todas las fases de fabricación y utilización en seres humanos (6).

Las vacunas de virus inactivados cuentan con mayor seguridad con respecto a la de virus vivos atenuados, dado que el virus no puede mutar y adquirir un fenotipo más patógeno, además, la inducción de una respuesta de anticuerpos balanceada en una vacuna de virus inactivada multivalente debería ser igualmente inmunogénica para cada uno de los cuatro serotipos. Sin embargo, esta vacuna solo contiene proteínas estructurales del virus, lo cual falla en inducir cualquier inmunidad para las proteínas NS, se requiere de adyuvantes para una inmunogenicidad óptima, y el grado de reatogenicidad y alto costo de la vacuna la hace el candidato menos atractivo para su uso en áreas endémicas de dengue. Las vacunas en base a subunidades recombinantes y de ácidos nucleicos, aún no han mostrado resultados apreciables dado que la de subunidades pueden desencadenar niveles de anticuerpos de moderados a altos y puede que muestre alguna o todas las dificultades de la vacuna de virus inactivado. Las de ADN requieren aplicación en múltiples dosis, uso

de adyuvantes experimentales y equipos de inyección especializados (6). Todo esto favorece a la vacuna de virus atenuadas química para ser el candidato más aceptado, donde se pretende crear una vacuna química sustituyendo los genes para las proteínas prM y E de cada uno de los cuatro serotipos del virus en la cepa de la vacuna YF17D atenuada viva, debido a que con esta primera vacuna que se encuentra disponible en el mercado (Fiebre Amarilla) se han observado resultados favorables (10).

Añez (11) señala que todavía falta mucho por conocer sobre la fisiopatología de esta enfermedad, su ecología, su genómica y el efecto de los cambios evolutivos en el mismo, lo cual despierta el interés por continuar con la investigación sobre este amplio tema, no solo para aclarar diversas interrogantes existentes sobre su inmunopatogénesis, sino como una herramienta para acelerar el desarrollo de estrategias terapéuticas como la creación de una vacuna tetravalente, que esté disponible en todos los países afectados por este flavivirus, debido al importante impacto socio-económico que ha causado en la población.

El dengue es un problema de salud pública en todo el mundo, que cada vez va en incremento, y además que el entendimiento de la patogénesis de esta enfermedad permanece incierto, las medidas preventivas deben ir dirigidas al control del mosquito vector, mientras tanto los esfuerzos por tratar de otorgar inmunoprofilaxis para esta enfermedad continúan, por lo que científicos y diseñadores de vacunas relacionados a este virus deben unir sus esfuerzos para lograr una vacuna que cumpla con los requisitos de una vacuna ideal que permita erradicar la enfermedad y a su vez disminuya el número de casos en nuestras poblaciones que cada día se ven más afectadas por este flagelo.

Nereida Valero y Alegría Levy

Future prospects in developing of dengue vaccines.

Dengue is a viral, febrile and acute disease that causes more morbidity than any other infection for Arbovirus. It becomes necessary to implement a safe and effective vaccine that will contribute to the eradication of this disease, especially in endemic areas with very low socio-economic conditions. The only option that exists at the present to control the transmission of the disease is through vector control. So far, there are no effective antiviral drugs for flavivirus such as dengue. Candidates for vaccines for this disease, who are currently in advanced stages of development, are live attenuated vaccine, live attenuated chimerics, inactivated virus, subunits and DNA, in order to mimic the natural infection. The requirements for an ideal vaccine capable of protecting the population at risk should be: free reactogenicity, one which induces protection against all four serotypes of the virus (tetravalent), that offers effective prolonged protection; it also should be highly immunogenic, with few side effects, easy administration, available at low cost and should be administered in one dose, both in adults and in children. Meanwhile, efforts to try to give immunoprophylaxis for this disease continue, in order to design an ideal vaccine allowing the eradication of the disease and the reduction in the number of cases which affects our people every day.

1. **World Health Organization.** Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1997.
2. **Gubler D.** Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Rev* 1998; 11(3):480-496.
3. **Holmes EC.** The evolutionary biology of dengue virus. *Novartis Found Symp* 2006; 277:177-87; discussion 187-92, 251-253.
4. **Valero N.** Hacia el control integral del dengue. *Invest Clín* 2002; 43(3):141-144.
5. **Rothman A.** Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *The Journal of Clinical Investigation* 2004; 113(7):946-951.
6. **Whitehead S, Blaney J, Durbin A, Murphy B.** Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature* 2007; 5:518-528.
7. **Konstantin P, Farshad D, Trent T.** Traditional and novel approaches to flavivirus vaccines. *International Journal for Parasitology* 2003; 33:567-582.
8. **Hombach J.** Vacunas contra el dengue: Una revisión de las vacunas candidatas en etapas avanzadas de desarrollo. *Rev Panam Salud Pública* 2007; 21(4):254-260.
9. **Halstead S, Deen J.** The future of dengue vaccines. *The Lancet* 2002; 360:1243-1245.
10. **Guirakhoo F, et al.** Construction, safety, and immunogenicity in nonhuman primates of a chimeric yellow fever-dengue virus tetravalent vaccine. *J Virol* 2001; 75:7290-7304.
11. **Añez G.** Evolución molecular del virus dengue: un área de investigación prioritaria. *Invest Clín* 2007; 48(3):273-276.