

Virus sincicial respiratorio (VSR)

Ekaterina Kinnear & Ryan Russell, Imperial College London

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

Importancia

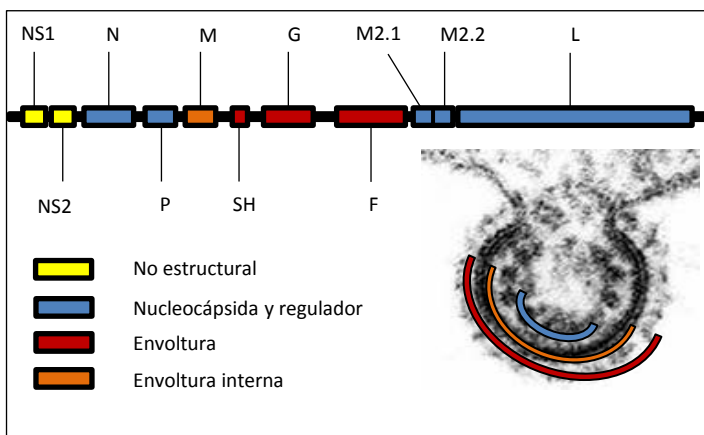
El VSR es la principal causa de enfermedad en la adolescencia y vejez, con síntomas que varían desde aquellos propios de un resfriado común hasta bronquitis y neumonía. Se estima que, cada año, se producen entre 160 y 200 muertes por infecciones de VSR. El impacto económico destinado al cuidado de estos pacientes es significativo, estimándose en 600 millones de dólares anuales en Estados Unidos. Aunque la mayoría de los niños están expuestos al virus en los primeros dos años de vida, las reinfecciones son comunes, incluso en la misma estación y, en ocasiones, con la misma cepa. A pesar de una exposición repetida, no se produce una inmunidad completa y de memoria y aunque prácticamente todos presentamos anticuerpos anti-VSR, su poder neutralizantes es débil. Los factores de riesgo para desarrollar la forma severa de la enfermedad incluyen nacimiento prematuro, edad avanzada, enfermedad congénita pulmonar o coronaria, inmunodeficiencias de células T, orden (en relación con otros hermanos) y estación de nacimiento. Sin embargo, la presencia o ausencia de estos factores no garantizan la forma severa o leve de la enfermedad, respectivamente, lo que sugiere la presencia de factores genéticos.

No existe un tratamiento específico, aunque el anticuerpo monoclonal Palivizumab, que tiene como diana a la proteína F, puede ser utilizado para prevenir la infección. Sin embargo, este tratamiento es muy caro y solo se administra a bebés considerado de alto riesgo. Para la mayor parte de los casos hospitalarios, se realiza un cuidado intensivo que consiste en asistencia respiratoria y reemplazo de líquidos.

El virus

El VSR es un paramixovirus RNA de cadena simple y sentido negativo que consta de 10 genes que producen 11 proteínas. Existen dos subgrupos antigénicos (A y B) que se diferencian en la región hipervariable del gen para la proteína G. El VSR infecta principalmente a las células epiteliales del pulmón a través de la interacción con las glicoproteínas F y G. Dicho contacto permite al virus unirse a la célula diana a través del TLR4 y/o nucleolina. Las células infectadas pueden fusionarse a través de las proteínas F en la membrana celular, formando sincitos característicos. Se piensa que las proteínas de superficie (F y G) son las mejores alternativas para una vacuna, especialmente para inducir una respuesta de anticuerpos.

Genoma y morfología del VSR



Micrografía electrónica. Imagen cedida por el Prof. Roberto Garofalo, UTMB.

¿Quién necesita una vacuna?

Las vacunas deben poder llegar a los distintos grupos de riesgo. Los infantes entre 0 y 6 meses de edad son los que mayor riesgo presentan para desarrollar la forma severa de la enfermedad y, por lo tanto, necesitan de la mayor protección. Sin embargo, el estado inmaduro de su sistema inmunitario hace complicada esta labor.

Los niños de más de 6 meses responden mejor a la vacunación aunque todavía representan un grupo significativo de riesgo, especialmente en los países en desarrollo. Además, debido a que representan el principal reservorio de infección para los neonatos, una vacuna dirigida frente a este grupo podría reducir la carga de la enfermedad.

Las mujeres embarazadas podrían también beneficiarse, puesto que se podría inducir una respuesta inmunitaria que permitiera la transferencia pasiva de anticuerpos al infante a través de la placenta y, posteriormente tras el parto, a través de la leche materna. Esto podría ayudar a proteger a los bebés durante los primeros meses de vida.

El último grupo de riesgo es de la tercera edad ya que poseen un sistema inmunitario envejecido que necesita reforzarse para protegerlos frente a complicaciones serias derivadas de la infección.

Un pasado accidentado: la vacuna FI-VSR

En los años 60, un ensayo clínico evaluó los efectos de una vacuna inactivada con formalina (FI) del virus completo que había sido administrada a infantes y niños pequeños. La inactivación por formalina había funcionado para producir una gran variedad de vacunas virales seguras y efectivas como, por ejemplo, la de la polio. Sin embargo la vacuna FI-VSR tuvo consecuencias desastrosas, puesto que no solo no mostró capacidad protectora, sino que predispuso a la enfermedad, lo que resultó en la muerte de los niños tras la exposición natural al virus. Los estudios posteriores mostraron que esta predisposición ocurrió en parte debido a una pobre inducción de anticuerpos neutralizantes y una respuesta de células T CD4 de tipo Th2. Sin embargo, el mecanismo exacto se desconoce. El legado de esta vacuna ha provocado que los obstáculos para el desarrollo de una nueva sean numerosos debido a los altos estándares de seguridad requeridos.

Desarrollo actual de la vacuna

A pesar de todo, el desarrollo de una vacuna frente al VSR ha estado progresando desde hace 50 años. Se han probado distintas modalidades que podrían dividirse en cuatro categorías: 1) de virus completos inactivados, 2) virus vivos atenuados, 3) vectores víricos y 4) subunidades y formas particuladas de antígenos del VSR. Estas modalidades han fracasado debido a una combinación de factores: desconocimiento de como se produce una protección completa o como se genera una respuesta de memoria a largo plazo, dificultad para predecir la eficacia en humanos a través de modelos animales, necesidad de investigar la protección frente a ambos tipos de VSR y evitar la posibilidad de predisponer a la enfermedad e inmunopatología. Sin embargo, algunos candidatos se perfilan como prometedores, como una cepa viva atenuada a la que se le ha eliminado un gen que codifica para una pequeña proteína hidrofóbica (SH) con algunas mutaciones del genoma, y una forma modificada prefusionada de la proteína F que muestra epítomos inmunodominantes. Es probable que más candidatos lleguen a la clínica en un futuro próximo.