

## Conferencia

Por invitación de la Asociación Amigos de Colombia vino a México el doctor Manuel Elkin Patarroyo Murillo, destacado científico de nivel internacional, creador de la primera vacuna sintética contra la plasmodiosis (paludismo, malaria) y ofreció una conferencia en el Auditorio de la

Facultad de Medicina cuya síntesis se ofrece.

# Manuel Elkin Patarroyo, creador de la primera vacuna sintética

Ma. de la Paz Romero Ramírez

<sup>1</sup>Gaceta de la Facultad de Medicina

Como es sabido el paludismo es una enfermedad parasitaria que ataca a más de 300 millones de personas anualmente, 250 millones de éstos se localizan en África y un buen número de millones en América Latina; del total de infectados mueren anualmente tres millones, de los cuales la mitad son menores de cinco años. Desde hace varios decenios, varios laboratorios en el mundo han intentado la prevención del padecimiento mediante una vacuna: la que parece más promisoria es la creada por el Dr. Patarroyo, para lo cual desarrolló previamente un modelo experimental adecuado utilizando un macaco que habita en la zona amazónica de Colombia. Además se creó un Instituto con varias sedes, una en Bogotá, otra en el Amazonas, donde se hace la experimentación, y los estudios de campo se realizan en Mozambique, Tanzania y Senegal.

Como se sabe el paludismo es transmitido por la picadura de un mosquito hembra infectado, que inocula esporozoítos, los cuales en las células hepáticas, se reproducen 30 mil veces en 9 días y adquieren una forma totalmente distinta. Bajo la forma de merozoíto infecta a los glóbulos rojos; en un periodo de 48 o 72 horas se reproducen aproximadamente 50 veces, dependiendo de la especie de *Plasmodium* que se trate y siguen reproduciéndose hasta matar al individuo.

“Algunos de los eritrocitos infectados se convierten en gametocitos, que son tomados por un mosquito no infectado al picar a un individuo infectado y, a nivel de su intestino medio, se transforman y salen como gametos.”

Lo peculiar de esta enfermedad es que un mosquito puede estar infectado alrededor de 158 días, de ahí que se presenten más de 300 millones de casos anualmente.

Lo que hicimos, dijo el doctor Patarroyo, fue: “Disecamos al merozoíto, radiomarcamos las proteínas de membrana y nos dedicamos a bloquear el primer paso, que es el de la invasión. Había que aislar las proteínas de membrana para saber cuál podía ser su función biológica como vacuna y, a la vez, dividir la muestra en dos partes; con una, hacer los estudios de la química de esas moléculas y con la otra, los estudios biológicos”.

Estos estudios los realizó en el Amazonas, donde vacunaron a 850 monos con las proteínas purificadas y, posteriormente, se les injectó el parásito del paludismo. Descubrió

con este proceso que cuatro moléculas eran capaces de inducir protección en los monos.

“Simultáneamente en el Instituto se estaba averiguando la secuencia parcial de aminoácidos y encontramos que eran las mismas moléculas, con las cuales identificamos los genes que codifican estas proteínas; una vez hecho esto, se hizo la secuencia total de nucleótidos de ese gen, y así inferimos toda la secuencia de aminoácidos”.

Posteriormente, continuó el investigador: “Sintetizamos muchos fragmentos de esas moléculas y las probamos en los monos, descubriendo que no funcionaban; hasta que se me ocurrió realizar mezclas de fragmentos que hubieran inducido una respuesta parcial. En ese momento encontramos que la mezcla de cuatro fragmentos derivados de cuatro proteínas, es capaz de proteger en 50 por ciento a los monos.

“Después, diseñamos una molécula más grande y pusimos los cuatro fragmentos junto; ésa es la célebre vacuna en Colombia contra el paludismo o conocida también como SPf 66, que fue químicamente hecha; son moléculas sintetizadas por nosotros de acuerdo con la secuencia de aminoácidos que habíamos encontrado que lograba proteger a los monos.”

“Se me ocurrió que esta molécula la podíamos hacer más grande colocándole cisteínas al principio y al final, para que se pegaran con la cisteína aminoterminal de la siguiente y, así sucesivamente, hasta formar un polímero, y eso fue lo que aconteció”. Esta vacuna contra el paludismo fue comprobada en los monos, en quienes se observó una protección de 30 a 50 por ciento. Posteriormente fue aplicada en los humanos; el primero que la recibió fue un grupo de las Fuerzas Militares de Colombia, a quienes, y al igual que a los monos, también se les inyectó el parásito sin que resultaran efectos colaterales. Actualmente existen cerca de 100 mil personas vacunadas y no ha habido una reacción grave.

Sin embargo, se tenía que averiguar la cantidad de vacuna que se debía administrar. “Llegamos a la conclusión de que había que suministrar un miligramo de la vacuna por vía subcutánea, los días 30 a 180. Además, hicimos un estudio donde se encontró que los niños mayores de un año de edad producían el tipo de anticuerpos que producen los adultos. Por lo

que vacunamos a 15 mil 635 personas en el sur occidente de Colombia, y tomamos como control a 10 mil 63 individuos.

“Demostramos que la eficacia iba de 30 a 60 por ciento en niños mayores de un año. También se probó su eficacia en Venezuela, Ecuador y Brasil”.

Por otro lado, se esperaba realizar este proyecto en África y, para ello, se emprendieron los estudios de la SPf66 en Tanzania gracias al apoyo de la reina de España y en colaboración con el doctor Pedro Alonso. “Se demostró también que es una vacuna segura, inmunógena y el grado de protección en los niños africanos de uno a cinco años estaba en 31 por ciento”.

En otros estudios realizados en América Latina se encontró que la protección de esa vacuna ya no era de 33, sino 35 por ciento; mientras que en África, después de 18 meses, pasaba de 31 a 25 por ciento.

La primera premisa, dijo el doctor Patarroyo, estaba probada, y era que se pueden desarrollar vacunas sintéticas: “Lo importante era demostrar si el principio de todas las vacunas se podía hacer químicamente, y si eso era factible o no, y la SPf66 funcionaba entre 30 y 50 por ciento en personas mayores de un año de edad.

Los estudios no terminaron allí. Más tarde, “... uno de mis colaboradores, Mauricio Calvo, interesado en saber cuáles eran los péptidos que se pegan a las células que infecta el parásito, se encontró que dos de los cuatro fragmentos se pegaban al glóbulo rojo; entonces, lo que incluimos en la SPf66 son dos fragmentos del parásito del paludismo que éste usa para pegarse a las células que va a invadir. Por lo que, al aplicar la vacuna se induce una respuesta inmunitaria protectora todo el tiempo”.

Por otro lado, dijo el doctor Patarroyo, se encontró que esas secuencias incluidas en la vacuna no cambian el orden de los aminoácidos, independientemente del sitio de donde venga el parásito (Tailandia, Brasil o África); la secuencia de aminoácidos que habíamos incluido en esos dos fragmentos era conservada por lo que convenía usar esos fragmentos. Casi

inmediatamente después se reconocieron las proteínas de la membrana que intervienen en el proceso de invasión y cuáles son los fragmentos que sirven como unión; con las facilidades actuales de la química, “sintetizamos todas esas proteínas en pedacitos de 20 aminoácidos y logramos saber cuáles son las del esporozoíto y cuáles las del merozoíto”.

Después de numerosas investigaciones, el doctor Manuel Patarroyo llegó a las siguientes conclusiones:

1. Para el desarrollo de una vacuna hay que hacer un reconocimiento de las secuencias de unión conservadas, puesto que los parásitos utilizan secuencias de unión conservadas y variables.
2. Las secuencias de unión conservadas no inducen defensas en un proceso de infección natural.
3. Las secuencias de unión conservadas no son inmunógenas.
4. Para resolver el problema tienen que cambiarse los aminoácidos críticos.
5. La carencia de antigenicidad e inmunogenicidad se debe a la alta homología con moléculas del sistema inmunitario. Desde hace 75 millones de años lo que han hecho estos parásitos es parecerse a las partes funcionales de nuestro sistema de defensas. Con razón no se han podido desarrollar vacunas en los últimos 120 años fuera de las que hay hasta ahora.
6. Para diseñar una vacuna, los residuos críticos tienen que ser cambiados por aminoácidos que el parásito nunca utilice cuando muta y que tampoco estén presentes en las moléculas del sistema inmune.

El doctor colombiano concluyó su exposición diciendo: “La metodología que usamos nos permite la inducción de anticuerpos de respuesta inmunitaria protectora, contra moléculas que en esencia no son ni antigenicas ni inmunógenas, lo que nos permite proporcionar las bases para el desarrollo de cualquier vacuna hoy en día”.