

Profesor John Hermon-Taylor
Departamento of Surgery
St George's, University of London
London SW17 ORE, UK

Tel: 020 8767 7631
Fax: 020 8725 5582
Email: jhermon@sgul.ac.uk

Julio de 2006

UNA VACUNA MODERNA PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn irrumpió en las desarrolladas economías de Europa occidental y Norte América a mediados de los años 30 del siglo 20. A partir de entonces, con altibajos en algunas regiones ha ido aumentando paulatinamente su frecuencia. Las últimas informaciones disponibles en Europa muestran que la enfermedad ha ascendido de forma global, un 25% en los últimos 10 años. Una subida similar ha tenido lugar en Norte América. La región con peor índice es Nueva Escocia donde 1 de cada 300 personas está ahora afectada. La enfermedad de Crohn se está extendiendo a lo largo de todo el mundo y está empezando a aparecer en países anteriormente libres de esta enfermedad. Los resultados de la investigación epidemiológica en Estocolmo y la República Checa, así como en Melbourne, en límite opuesto del planeta, muestran como resultado el incremento en la enfermedad de Crohn en niños en todas esas áreas unas 5 veces por década en los años recientes.

Para una persona individual con enfermedad de Crohn el pilar básico del tratamiento es la supresión del sistema inmune mediante drogas como prednisolona y azatioprina. Los antibióticos comunes pueden ayudar. En pacientes con brote agudo el agente más nuevo, el infliximab, usualmente conduce a la remisión. Estos tratamientos suprimen la inflamación sin tratar la causa de la enfermedad de Crohn, así que aunque el alivio que proporcionan es bienvenido, la recaída es casi inevitable. Los grupos de investigación del Reino Unido y Holanda analizando la literatura médica mundial han encontrado que estadísticamente no produce una mejoría significativa en la mayoría de los resultados a largo término en la enfermedad de Crohn, como fármacodependencia o la necesidad de cirugía mayor, sobre los últimos 35 años.

Desde el cuadro general, así como desde las personas individuales que padecen la enfermedad de Crohn y sus familias, la estrategia convencional de focalizar la investigación y el tratamiento casi exclusivamente en la identificación y supresión de los mecanismos de la enfermedad más que en la causa de la misma, no es ganar contra la enfermedad sino perder. Un cambio radical en la estrategia dirigiendo el tratamiento a la causa de la enfermedad es esencial. Nuestra investigación desde hace más de 15 años, que ha sido recientemente confirmada por otras investigaciones científicas en Europa y Norte América, ha situado este asunto en el punto central.

La fiable evidencia científica sugiere firmemente que muchos casos de enfermedad de Crohn están causados por un parásito intestinal llamado MAP...abreviatura de **Mycobacterium avium** subespecies **paratuberculosis**. El MAP es una causa probada de inflamación crónica del intestino, de diferentes tipos, que afecta a una extensa gama de animales incluidos los primates. La infección por el MAP está extendida entre el ganado y también en los reservorios de vida libre. El MAP puede ser transmitido a las personas a través del abastecimiento de leche así como desde fuentes ambientales y, también, aguas contaminadas. El MAP es muy difícil de detectar en los humanos pero cuando las pruebas se realizan de la forma correcta se encuentra que casi todo el mundo con enfermedad de Crohn está infectado. Para decirlo de otra manera...casi todo el mundo que sufre inflamación crónica intestinal (del tipo de la enfermedad de Crohn)... está infectada por un patógeno multihuésped científicamente bien caracterizado que tiene comprobada capacidad para causar inflamación crónica en el intestino.

Desde 1992 yo he desarrollado un tratamiento anti-MAP usando una combinación de los antibióticos rifabutina y claritromicina a los cuales el MAP es parcialmente sensible. Las vidas de una sustancial proporción de pacientes que se debatían contra una importante enfermedad de Crohn han cambiado con este tratamiento y muchas han sido rescatadas de una cirugía mayor. Pero las infecciones por el MAP son muy difíciles de erradicar y este tratamiento no siempre funciona. No todo el mundo responde, y las recaídas aunque con frecuencia leves y contenibles, ocurren. Necesitamos nuevos tratamientos anti-MAP.

Las vacunas convencionales funcionan estimulando los anticuerpos de la sangre para que se unan al agente invasor y previniendo que la gente se ponga enferma... hepatitis y neumonía por ejemplo. Pero las vacunas convencionales preventivas no lo consiguen en el caso del MAP en la enfermedad de Crohn porque el MAP está ya oculto dentro de las células. Sin embargo, las modernas vacunas usan tecnología de ADN para armar poblaciones de células "T" inmunes cazadoras-asesinas. Estas patrullan por el cuerpo matando las células infectadas por el MAP junto al MAP que contienen. Las células eliminadas son reemplazadas por otras sanas. Por eso las vacunas modernas pueden emplearse para tratar enfermedades crónicas. Ya hay evidencia de que pueden funcionar en la hepatitis y en la tuberculosis que también está causada por un miembro de la familia de las mycobacterias.

Nosotros comenzamos a trabajar en la vacuna anti-MAP en 2001. Sabíamos que las propiedades patógenas del MAP residen solamente en el 5% de su genoma. Así que usamos programas bioinformáticos modernos para centrarnos en este 5% y tomar 4 puntos clave del agente MAP. Dos de los puntos situados en la superficie del MAP y dos liberados del agente, para que los 4 sean "vistos" por el sistema inmune de cualquier paciente con enfermedad de Crohn.

El ADN del MAP habla un "lenguaje" ligeramente diferente al ADN humano. Entre 2002 y 2003 sintetizamos nuestros 4 genes de MAP en lenguaje ADN humano y los juntamos en una única secuencia. En 2003-2004 insertamos esta secuencia del MAP en 2 virus portadores inofensivos llamados MVA y Ad5 ya aprobados para el ensayo clínico usados en la tuberculosis, la malaria y vacunas contra el cáncer. La vacunación en ratones primero con Ad5 y revacunación con MVA produjo un alto número de células cazadoras asesinas anti-MAP. No hubo efectos secundarios y todos los ratones permanecieron bastante sanos.

En 2004-2005 testamos el procedimiento de la vacuna en ratones infectados con una cepa de laboratorio de MAP. Seis meses después de la infección por el MAP, los ratones falsamente vacunados tuvieron de 100-10.000 unidades del MAP por gramo en el bazo. En los ratones que recibieron la vacuna real no pudimos detectar ninguna unidad del MAP en $\frac{3}{4}$ partes y en los demás la detección estuvo en límite inferior por técnicas de ADN muy sensibles. Los ratones vacunados antes de la exposición al MAP estuvieron también parcialmente protegidos. Además, ninguno de los ratones mostró efectos secundarios debidos a la vacuna. Desde entonces hemos repetido este estudio en dos ocasiones posteriores frente a un aislado virulento reciente del MAP y los resultados exitosos han sido consistentemente confirmados.

La nueva vacuna anti-MAP que hemos producido es altamente efectiva en el tratamiento de la infección por el MAP y ofrece protección contra la reinfección. Aunque el trabajo de laboratorio sigue actualmente progresando todavía estamos en posición de comenzar el riguroso proceso de aplicación para la regulación y la aprobación ética para los ensayos clínicos en personas. El primer paso es conseguir la fabricación de la vacuna bajo contrato acordado con Good Manufacturing Practice (GMP) y someterla a rigurosas pruebas de toxicidad. El coste total para conseguir los ensayos clínicos humanos con la vacuna es de alrededor de un millón de libras.

Nosotros necesitamos ayuda...¿puede usted?

Por favor hagan los cheques a nombre del “St George’s University of London con RLB0057 escrito en el reverso, y envíenlos directamente al Prof. Hermon-Taylor (detalles del contacto arriba). Todos los fondos van solamente para la vacuna. Certificado de donaciones disponible. El St George’s, University of London es una institución benéfica con exención de tasas n° X64491.

Todos los indicadores científicos hasta ahora dicen que la vacuna terapéutica funcionará. Si esto se confirma en los ensayos clínicos humanos tendremos al final un tratamiento totalmente nuevo y potencialmente definitivo para ofrecer a la gente con enfermedad de Crohn.