

Lo que hacen los adyuvantes

Los adyuvantes son el "pequeño secreto sucio" de la vacunología. Con el fin de lograr una respuesta inmune sólida, que es el objetivo de la vacunación, el sistema inmunológico innato debe activarse a través de una señal inflamatoria. En una infección natural, esta señal inflamatoria proviene del virus o las bacterias infectantes, los cuales estimulan receptores específicos que permiten al sistema inmunitario reconocer estos patógenos como peligrosos.

El virus inerte solo o la proteína purificada sola, como se utiliza en muchas vacunas inertes y de subunidades, no contienen componentes que puedan desencadenar una respuesta inflamatoria sólida y a menudo son insuficientes para generar una respuesta inmune productiva.

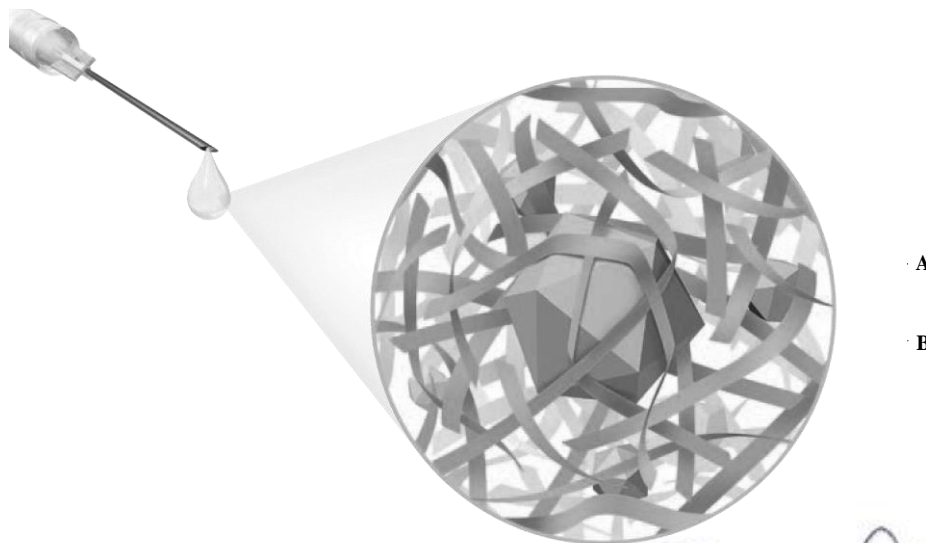
Los adyuvantes son agentes que se añaden a las vacunas para crear inflamación; intentar reemplazar la activación inmune que naturalmente ocurriría con una vacuna activa o infección.

Los adyuvantes, ya sea directamente o como resultado de la forma en que interactúan con el antígeno vacuna

(como aumentando el tamaño del antígeno o formando depósitos de antígenos), cambian la interacción de las proteínas de la vacuna con el sistema inmunológico para proporcionar las señales inflamatorias necesarias que permiten una activación inmune más completa ¹⁻³.

Los adyuvantes actúan por una variedad de mecanismos diferentes, algunos de los cuales no se entienden completamente. Las sales de aluminio (*figura 1*) o emulsiones de aceite/agua (*figura 2*) se utilizan comúnmente como adyuvantes de vacunas. Aunque las sales de aluminio han estado en uso como adyuvantes más tiempo que cualquier otro compuesto, y son los adyuvantes más utilizados en la medicina humana y veterinaria, todavía no está claro cómo funcionan realmente. Se cree que las emulsiones funcionan de maneras similares, pero en realidad su actividad exacta no se conoce con precisión, y su grado de reactividad y la calidad de la respuesta inmune resultante pueden depender de la formulación específica utilizada⁴. En ambos casos, existe la hipótesis de que los adyuvantes actúan como depósitos de antígeno, prolongando la exposición al antígeno objetivo al liberar lentamente el antígeno con el tiempo, en lugar de permitir que el cuerpo elimine el antígeno de inmediato.

Figura 1. Adyuvante en sal de aluminio



Sales de aluminio (A) forman largos cristales como fibras. Debido a sus propiedades químicas, los antígenos de la vacuna (B) se adhieren a la superficie de estas fibras, formando partículas. No ha sido totalmente esclarecido cómo el aluminio ayuda a provocar respuestas inmunitarias más potentes. El aluminio puede extender la longitud de exposición del antígeno liberándolo lentamente con el tiempo, o facilitar el procesamiento de antígenos por las células inmunitarias, o estimular directamente la activación inmune^{3,5}.

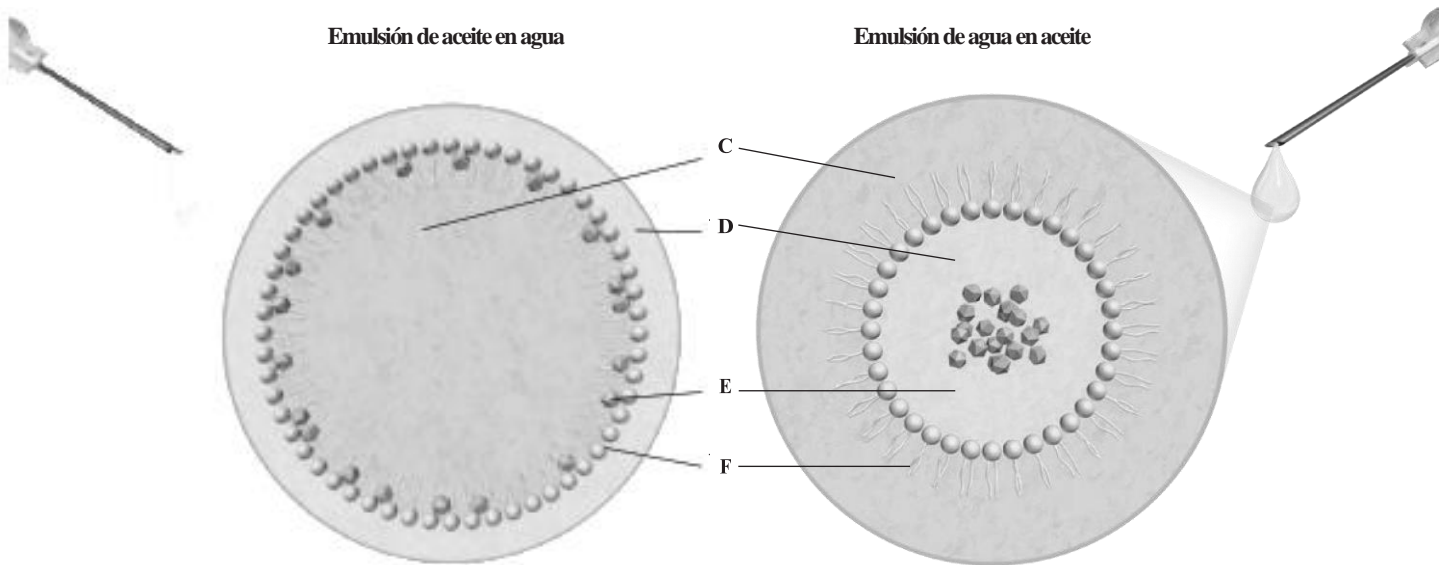


Sin la adición del adyuvante, el antígeno de la vacuna desaparecería antes de que se pudiera formar una respuesta inmune adaptativa. Es posible que la asociación entre el adyuvante y el antígeno de vacuna facilite que el antígeno de vacuna sea tomado y procesado por macrófagos y otras células inmunitarias. Los adyuvantes también pueden tener un efecto estimulante más directo en las células inmunitarias. Al final, los adyuvantes probablemente funcionan mediante una combinación de todas estas actividades^{1, 4-6}.

Hay nuevos adyuvantes actualmente en desarrollo que apuntan más directa y específicamente a la activación de los receptores inflamatorios en un intento de controlar y predecir con mayor precisión la respuesta que se genera.

El grado y el tipo de inflamación que se genera al inicio de la respuesta inmune puede afectar la magnitud y la calidad de la respuesta inmune general. Las vacunas deben estimular cierto grado de inflamación para ser eficaces. Las vacunas vivas modificadas y las recombinantes de vectores virales proporcionan sus propias señales inflamatorias, pero las vacunas inactivadas requieren la adición de adyuvantes para lograr una activación inmune adecuada.

Figura 2. Adyuvante en emulsión de aceite/agua



Las emulsiones son mezclas de aceite (C) y agua (D) que fuerzan la formación de pequeñas gotas de una sustancia dentro de la otra, ya que el aceite y el agua no se puede mezclar. Cómo se forman las gotas dependen de las proporciones del agua y el aceite, así como qué tipos de otras sustancias (llamadas emulsionantes) se pueden agregar a la mezcla para estabilizar la formulación. Los antígenos de la vacuna (E) normalmente serán solubles en agua, y permanecerán en la fase de agua, o serán parcialmente insolubles al agua, y permanecerán en la interfaz entre las gotas de agua y aceite (F)³.

LOGO:

MERIAL

©2016 Merial, Inc. Duluth, GA. Todos los Derechos Reservados. PUR14TCADJUVANT-RENEWAL_04/16

¹ Guy B *La combinación perfecta: progreso reciente en la investigación adyuvante*. Nat Rev Microbiol, 2007. 5(7): p. 505-17.

² Alving CR, Peachman KK, Rao M, Reed SG *Adyuvantes para vacunas humana'* Curr Opin Immunol, 2012. 24(3): p. 310-5.

³ Garçon M, Hem S, Friede M *Evolución de los adyuvantes a través de los siglos*, en Vacunas, S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, and P.A. Offit, Editors. 2013. Elsevier. p. 58-70.

⁴ Heegaard PMH, Dedieu L, Johnson N et al. *Adyuvantes y sistemas de administración en vacunología veterinaria: estado actual y desarrollos futuros*. Arch Virol, 2011. 156(2): p. 183-202.

⁵ Lindblad EB *Compuestos de aluminio para su uso en vacunas*. Immunol Cell Biol, 2004. 82(5): p. 497-505.

⁶ García A, De Sanctis JB *Una descripción general de las formulaciones adyuvantes y los sistemas de administración*. Apms, 2014. 122(4): p. 257-67.

Michele Pagano, Perito Traductor debidamente autorizado por el Tribunal Superior de Justicia de la Ciudad de México, CERTIFICO: que las que anteceden son, a mi leal saber y entender, traducción fiel y correcta del documento en inglés que tuve a la vista.

Ciudad de México, 31 de julio de 2020.

Michele Pagano

