

Vacunas comestibles

ARNAU PÉREZ ROIG & CARMEN AMARO GONZÁLEZ*

*Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED), Universitat de València, València, España. Departamento de Microbiología y Ecología, Universitat de València, València, España.

✉ carmen.amaro@uv.es

Las enfermedades infecciosas han causado estragos en las poblaciones humanas, y, por tanto, han tenido una gran repercusión a lo largo de la historia. En la lucha por su supervivencia, la humanidad ha desarrollado un arma que, si bien no es infalible, es claramente superior a las de nuestros adversarios: las vacunas.

Vacunar consiste en poner en contacto al organismo con el patógeno o sus partes (antígenos) de forma que no enferme, pero genere una respuesta inmunitaria protectora a largo plazo. Así, si el organismo vacunado se ve expuesto al patógeno vivo, su sistema inmunitario lo eliminará y/o neutralizará sus toxinas. Las vacunas pueden clasificarse en **vacunas vivas** (variantes del patógeno atenuadas o microorganismos inoocuos modificados con genes del patógeno) y **muertas** (cultivos inactivados o bien antígenos del patógeno o sus genes (vacunas de ADN) o transcritos (vacunas de ARN)).

La primera vacunación de la que se tiene constancia fue contra la viruela en China en el siglo XIV y consistió en administrar intranasalmente costras pulverizadas obtenidas de pacientes con síntomas leves de viruela. Esta vacunación aparece como la única hasta el siglo XVIII en el que Edward Jenner demostró la eficacia de la administración de pústulas de viruela bovina en la protección frente a la viruela humana. Más tarde, en el siglo XVIII, Pasteur desarrolló toda una serie de vacunas frente a distintas enfermedades víricas y bacterianas.

Actualmente, las vacunas son los **fármacos** más eficaces de los que disponemos para controlar y erradicar las enfermedades infecciosas. Gracias a las vacunas se erradicó la viruela hace más de 40 años

y se han controlado otras enfermedades como la rabia, el tétanos, la poliomielitis y, recientemente, la covid19 (coronavirus disease 2019). Por si fuera poco, se estima que las vacunas salvan millones de vidas cada año gracias a la prevención del sarampión y la gripe, entre otras enfermedades (1). Además, los programas de vacunación reducen significativamente el uso de tratamientos con antibióticos y, en consecuencia, la emergencia de cepas resistentes o multi-resistentes.

A pesar de todo, existen muchas enfermedades infecciosas, como la tuberculosis o el SIDA, frente a las cuales no disponemos de vacunas eficaces y, en caso de disponer de ellas, su producción y aplicación masiva, especialmente en países en vías de desarrollo, presenta múltiples problemas: altos costes de producción; refrigeración durante el transporte y hasta su uso; y, en el caso de su administración por inyección, gastos adicionales (jeringuillas, algodón y desinfectantes), contaminación con plásticos (material desechable) y riesgo de infecciones cruzadas.

Para superar estos problemas, en los últimos años se han desarrollado las vacunas producidas en plantas, popularmente conocidas como “vacunas comestibles”. Estas consisten en modificar genéticamente plantas de interés agrícola para que expresen antígenos del patógeno de interés, preferentemente en órganos que puedan ser consumidos como alimento con un proceso mínimo, como los frutos (Figura 1). De esta forma, al ser consumidas, actúan como una vacuna permitiendo al consumidor adquirir inmunidad frente al patógeno (2).

Este tipo de vacunas lleva décadas desarrollándose y se ha demostrado que son

capaces de activar una respuesta inmunitaria protectora tanto mucosal como sistémica (3). Además, el uso de agujas y jeringas para su administración es innecesario lo que reduce la contaminación por plásticos y los riesgos de infecciones cruzadas. Finalmente, estas vacunas son más estables que las convencionales por lo que tienen menos requerimientos de refrigeración para su distribución (4).

Otra ventaja importante de este tipo de vacunas es que, una vez se dispone de la planta transgénica, su fabricación es mucho más sencilla y menos costosa que las que se utilizan en la producción de las vacunas convencionales. Para hacernos una idea, se ha estimado que toda la población de China podría vacunarse con la producción resultante de 40 hectáreas de tierra (5).

Las “vacunas comestibles” también pueden usarse para prevenir enfermedades animales en granjas mediante su adición al pienso lo que, comparado con otras vacunas, abarataría los costes de producción animal al reducir significativamente el estrés durante la vacunación y la inmunodepresión posterior (6). Este control de las enfermedades animales mediante vacunación es especialmente importante cuando se trata de enfermedades transmisibles al ser humano (**zoonosis**) porque vacunar frente a un patógeno zoonótico protege directamente a los animales e indirectamente al ser humano (perspectiva ONEHEALTH).

Hoy en día tenemos unos cuantos ejemplos de vacunas comestibles contra enfermedades como el cólera, la hepatitis B o el sarampión expresadas en tabaco, plátano o patata (5).

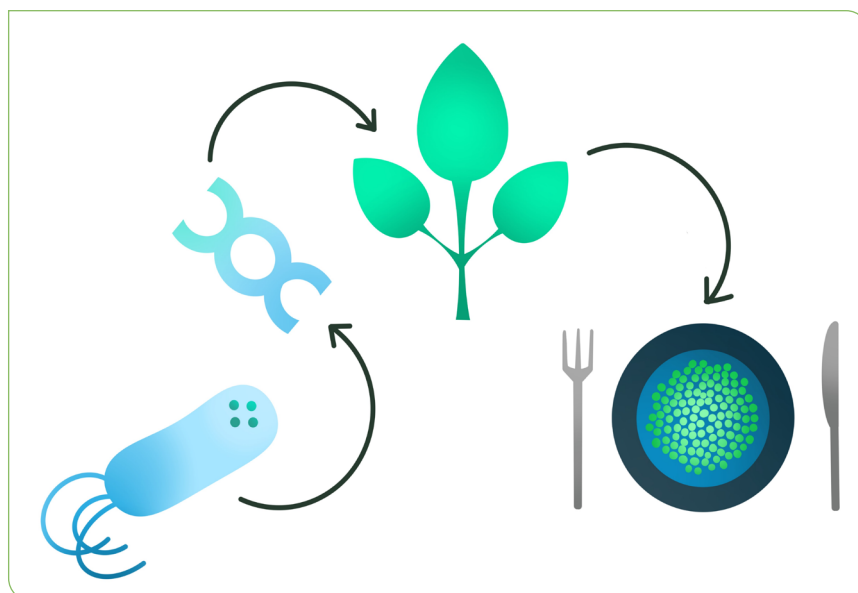


Figura 1. Vacunas orales producidas en plantas: desde el gen a la ingestión con la comida (imagen producida por Nuria Gualde Fernández).

Una de las aproximaciones más prometedoras que ha superado recientemente la primera fase con humanos es MucoRice-CTB (7, 8). Se trata de una vacuna frente al cólera basada en la expresión del gen de la subunidad B de la toxina cólerica en plantas de arroz. Esta subunidad facilita la entrada de la subunidad A, la verdadera toxina, en la célula diana. La vacuna se administra por ingestión de 90 ml de solución salina mezclada con el arroz pulverizado. Los estudios han demostrado que la inmunidad se adquiere con administraciones de entre 3 y 18 mg en cuatro dosis, con una mayor respuesta en función de la dosis. Adicionalmente, la vacuna es estable y activa a temperatura ambiente durante un año y medio y confiere inmunidad sistémica y mucosal. Todas estas propiedades la convierten en una herramienta de gran eficacia para combatir futuros brotes de cólera.

Tras demostrar su eficacia en animales, la vacuna MucoRice-CTB ha superado con éxito la fase 1 de ensayos en humanos, con una buena respuesta inmunitaria y sin efectos secundarios evidentes (8).

Probablemente, este sea solo uno de los muchos ejemplos de vacunas orales expresadas en plantas que veamos en los próximos años. Sus ventajas abrumadoras en términos de producción y distribución hacen que las vacunas comestibles terminen siendo una alternativa, si bien quizás

no predominante, mucho más presente que en la actualidad. Sin ninguna duda, esta fantástica herramienta ayudará a la humanidad a sobrevivir a las nuevas epidemias y llevará a la extinción a nuevos patógenos que en el pasado asolaron a nuestros antepasados.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PID2020-120619RB-I00 (Ministerio de Ciencia e Innovación y Agencia Española de Investigación: MICIN/AEI/10.13039/501100011033), THINKINAZUL/2021/027 (MCIN, NextGeneration EU [PRTR-C17. I1] y GV [Generalitat Valenciana, España]) y CIAICO/2021/293 (Consellería de Educación, Universidades y Empleo, GV). Además, Arnau Pérez Roig agradece a la GV la subvención ACIF/2021/334.

Bibliografía

- https://www.who.int/es/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
- Khan A, Khan A, Khan I, Shehzad, MA, Ali W, Muhammad A, & Muhammad A (2019). A review on natural way of vaccination: Plant derived edible vaccines. *Journal of Vaccines and Immunology*, 5(1), 018-021.
- Walmsley AM, & Arntzen CJ (2000). Plants for delivery of edible vaccines. *Current opinion in biotechnology*, 11(2), 126-129.
- Juárez P, Virdi V, Depicker A, & Orzaez D (2016). Biomanufacturing of protective antibodies and other therapeutics in edible plant tissues for oral applications. *Plant Biotechnology Journal*, 14(9), 1791-1799.
- Gunasekaran B, & Gothandam KM (2020). A review on edible vaccines and their prospects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(2).
- Alderman DJ, & Hastings TS (1998). Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance-potential for consumer health risks. *International journal of food science & technology*, 33(2), 139-155.
- Yuki Y, & Kiyono, H (2008). MucoRice: development of rice-based oral vaccine. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai Kai-shi= Japanese Journal of Clinical Immunology*, 31(5), 369-374.
- https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00165.html