



A large, stylized illustration on the left side of the page. It features a dark blue circular inset at the top containing a white silhouette of a microscope. Below this, a large, dark blue mosquito is depicted, with its long legs and wings extending across the left side of the page. The mosquito's body is positioned near the bottom left, and its legs are spread out, with some legs ending in small white dots.

TRAS EL CÓDIGO DE LAS VACUNAS SINTÉTICAS

*Conferencia del Dr. Manuel Elkin Patarroyo en la
Universidad El Bosque*



El Dr. Manuel Elkin Patarroyo es uno de los científicos colombianos de mayor reconocimiento internacional. Con más de cuarenta años de trayectoria investigativa, cientos de publicaciones científicas en revistas internacionales de primer nivel, y numerosos premios y doctorados honoris causa, ha colocado la ciencia de nuestro país en el plano mundial. Este es el texto de la conferencia que ofreció en el marco del XX Congreso Institucional de Investigaciones de la Universidad El Bosque, realizado en septiembre de 2014, donde se refiere a su búsqueda incansable de una vacuna contra la malaria y a sus actuales estudios sobre las vacunas sintéticas.



Muy buenas tardes a todos. Es de bien nacido ser agradecido; ese es el motivo por el cual me gusta comenzar dando las gracias a las personas y a las instituciones que me han invitado a compartir el trabajo que hacemos en la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia, desde hace cerca de treinta y cinco años. Por eso, cuando el Dr. Otero me invitó a participar en este foro, acepté inmediatamente, porque quiero hacer un reconocimiento público a Carlos Leal, a Miguel Otero, a Gerardo Aristizábal, a Erix Bozón, al “Pibe” Álvaro Caro Mendoza, a Jaime Escobar, y a toda la gente que influyó muy positivamente en mi carrera.

Yo empecé mi carrera de Medicina porque quería hacer ciencia, pero me fui dando cuenta de que realmente quería hacer vacunas. Luego, tuve la oportunidad de pasar por la Universidad de Yale y la Universidad Rockefeller, donde pude conocer mentores muy importantes. Sin embargo, pienso que aquí hay muy buenos maestros —como aquellos a los que acabo de agradecer—, que supieron entender lo que quería como estudiante, y por eso pude recorrer mi carrera haciendo lo que consideraba era correcto: investigación para desarrollar vacunas hechas químicamente.

Hoy tengo el gusto de haber colocado la ciencia y la investigación científica de Colombia en el plano mundial. Y eso es lo que quiero compartir con ustedes. Y exhortarlos además a que tengan metas, a que tengan propósitos, a que tengan proyectos de vida. Todo sueño que conciben deben esforzarse por realizarlo, y solo una cosa los debe detener: el hacer daño a alguien. No

pierdan jamás la disciplina, el amor por el estudio y el pensamiento, ni algo muy importante: la solidaridad; piensen siempre en ayudar a los demás. El éxito en la vida es simplemente el producto de plantearse una meta, un sueño, un propósito, un proyecto de vida o un objetivo; y, claro está, de una disciplina de estudio, de trabajo y de pensamiento para alcanzar todo esto, pensando en función de los otros, solidariamente.

Quiero contarles hoy cómo va lo del sueño de la vacuna de la malaria. En la actualidad hay un concepto nuevo: el de *Immune Protection Inducing Protein Structures* (IMPPS), que se considera como la base de las nuevas vacunas y que ha sido desarrollado en el Instituto de Inmunología de Colombia, en conjunto con la Universidad Nacional y la Universidad del Rosario. Es un concepto que tiene su propia metodología y que ha generado sus propios resultados, pero que va más allá del problema de la malaria. Lo que hemos buscado como proyecto de vida es el progreso lógico y racional de una metodología para el desarrollo de todas las vacunas; escogimos la malaria porque esta es una enfermedad modélica, por ser un problema de salud pública mundial. Ahora bien, la ciencia se gesta con base en los resultados que se



El éxito en la vida es simplemente el producto de plantearse una meta, un sueño, un propósito, un proyecto de vida o un objetivo; y, claro está, de una disciplina de estudio, de trabajo y de pensamiento para alcanzar todo esto, pensando en función de los otros, solidariamente.





publican y estos deben ser evaluados por pares internacionales; es así de sencillo. Por este motivo, lo que voy a presentar está soportado en las publicaciones científicas de donde se deriva dicha información.

Continuando con nuestro tema, afirmo que la malaria es modélica por ser aguda, de fácil diagnóstico, curable con tratamiento, y porque contamos con un modelo experimental que, en este caso, es el mono *Aotus* —que vive en la mitad del Amazonas—. Este mono —descubierto por Humboldt en 1802— es el único animal que sufre malaria y las enfermedades infecciosas del ser humano. Cuando trabajaba con Henry Kunkel y Robert Bruce Merrifield —de quienes aprendí a descomponer y a sintetizar las moléculas— postulamos que para el desarrollo de la vacuna se requería de un conocimiento profundo —de ser posible a nivel atómico— del parásito de la malaria y de las moléculas del huésped humano. El concepto de las vacunas sintéticas era factible porque las herramientas estaban dadas: Kunkel descomponía las moléculas a nivel del átomo y Merrifield las fabricaba también a nivel del átomo.

En primera instancia mi trabajo se centró en el parásito de la malaria. Este es introducido por el mosquito *Anopheles* y se ubica en el hígado. Allí la larva se reproduce 30.000 veces en cinco días y sale en forma de pera, que es la que va a infectar los glóbulos rojos. Cada pera produce cincuenta nuevos descendientes cada dos días por cada glóbulo infectado; el parásito puede ser detenido en el estado de larva o pera. Sin embargo, algunas peras pueden conver-

tirse en gametos; estos gametos ser tomados por un mosquito no infectado, y este mosquito puede inyectarlos nuevamente en el organismo.

Mientras trabajaba en el tema se me ocurrió desarrollar vacunas incompletas, y presenté así el paradigma de las vacunas en “pedacitos”. Nos dedicamos a identificar las proteínas que podían ser relevantes, a averiguar cómo estaban hechas (como lo enseñó Kunkel) y a hacer la síntesis química de diez a veinte aminoácidos (como lo enseñó Merrifield) para ir a vacunar miquitos. El Instituto donde hacemos esto se creó en 1981, en Leticia; pero desafortunadamente, por la cercanía con las fronteras de Perú y Brasil, nos han acusado de tráfico ilegal y nos tienen en esa situación desde hace tres años, impidiéndonos llevar las vacunas a fondo.

Allí se reciben los miquitos, se desparasitan, se les aplican las tres dosis de vacuna de acuerdo con el estándar y, a los veinte días de la última dosis, se les inyecta el parásito. Si la vacuna funciona, a partir del quinto día no habrá parásitos en la sangre (los animales, pues, solo sufren de malaria durante cinco días). Hecho esto, se hace un seguimiento por quince días, observando si el animalito sigue con parásitos o no. Luego, reciben tratamiento —ya que la

malaria es curable—, se mantienen en cuarentena para verificar si queda o no algún parásito, y son finalmente liberados en su hábitat, donde se reorganizan. El proceso de infección toma veinte segundos, siendo este el tiempo que hay para detener el parásito, ya que se deben generar anticuerpos de altísima afinidad y cantidad.

Trabajando con “pedacitos” de molécula desarrollamos hace veintisiete años la primera vacuna en la historia químicamente hecha, lo que causó conmoción mundial porque no había sido elaborada en un país desarrollado. En esa época hicimos vacunación de soldados con un resultado de protección del 45 % y se incrementaron los participantes paulatinamente —midiendo la seguridad— hasta llegar a 25.000 personas hace veinticinco años. Luego se les hizo seguimiento a 10.000 personas en el área rural, durante un año, circunstancia que lo hizo un trabajo único en el mundo.

Un trabajo publicado en *The Lancet* permitió concluir que la vacuna protegía en un 40%, siendo mucho más efectiva en niños de uno a cinco años (en quienes alcanzaba una efectividad del 77%), y también pudimos confirmar que, luego de dos años de seguimiento, la vacuna seguía protegiendo prácticamente lo mismo. Posteriormente fue usada en Venezuela (donde alcanzó un índice de protección del 55%), Ecuador (con una efectividad del 66%), Brasil (con un 29%) y Tanzania (con un 31%). Sin embargo, al averiguar cuánto duraba esa protección, se descubrió que, pasado un año, el índice de protección había bajado en un 25%; en esencia fue eso lo que ocurrió. Luego tuvimos un error: el ejército de Estados Unidos pidió permi-

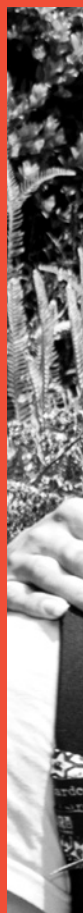
so para sintetizar la vacuna y aplicarla en Tailandia, y nosotros se lo concedimos; pero allá los resultados tuvieron un bajo nivel de protección (solo del 8%) porque la molécula les quedó mal polimerizada. Entonces el ejército afirmó que la vacuna no funcionaba. Y aquí en Colombia la mala publicidad de algunos periodistas hizo que nuestro trabajo fuera estigmatizado, que se creyera que nuestra vacuna no era sino “carreta”. Pero bueno, aguantamos las críticas... Más aún cuando sabíamos que el mismo coronel norteamericano encargado de ese programa de vacunación había elogiado un año antes nuestra vacuna, en un artículo donde afirmaba que esta era mucho más inmunogénica que la producida en Estados Unidos.

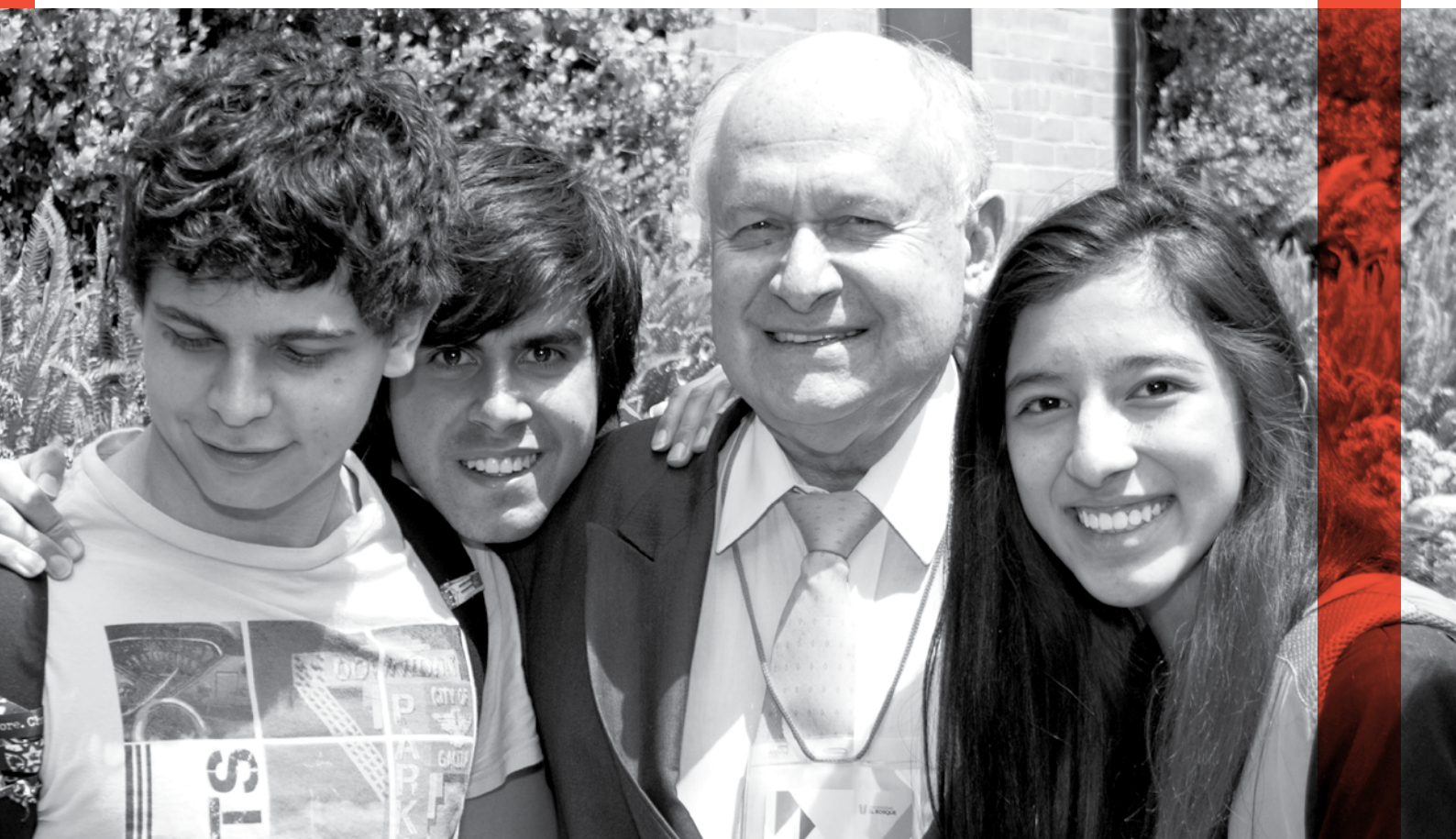
Sin embargo, nosotros decidimos no seguir con esa vacuna, porque no veíamos que fuera a pasar del 60%. De modo que el país se nos vino encima, diciendo que estábamos aceptando que lo que se había hecho no servía. Aun así, continuamos nuestra búsqueda con un proyecto que llamamos Colfavac-1 (*Colombian Falciparum Vaccine*). Y un día cualquiera Mauricio Calvo, un pupilo mío brillante que hoy es full profesor en la Universidad de Boston, me preguntó si las moléculas que habíamos ensayado en monos se pegaban a los glóbulos rojos. Así nos dimos cuenta que, para buscar la vacuna, no había que ensayar con monos sino ver si las moléculas se pegaban a los glóbulos rojos. Él tomó las moléculas que habíamos hecho y observó cuáles se pegaban. Y descubrió que las que se pegaban con mayor avidez eran las que habían sido incluidas en la vacuna. Inmediatamente conceptualicé las cosas y ad-

vertí que lo que estaba sucediendo era una reacción entre receptor y ligando, entre la célula que iba a ser invadida y el parásito. Ahora bien, si se induce una respuesta inmunitaria que bloquee esta interacción, se habrá desarrollado una vacuna; tan sencillo como eso.

Entonces nos dedicamos a hacer moléculas con pedacitos de veinte aminoácidos, usando una metodología nueva que no busca ya vacunas químicamente hechas, sino elaborarlas con ciertas partes de la molécula; esta metodología permite reconocer cuáles son los fragmentos que se van a utilizar para el desarrollo de una vacuna. De esta manera desarrollamos una metodología que nos permitió reconocer cuáles son los “pedacitos” de la proteína —que nosotros llamamos “manitos”— con los cuales los microbios se pegan a las células que van a infectar. Encontramos pedazos en donde no variaba la secuencia de aminoácidos —a las que obviamente llamamos “manitos conservadas”— y otras donde la variación era dramática. El paso siguiente fue trabajar con las “manitos conservadas” y buscar los “dedos críticos” y los resultados se publicaron en la revista *Chemical Reviews*. Ahora sabemos que el parásito de la malaria, para invadir al glóbulo rojo, utiliza cincuenta y ocho proteínas diferentes; esto nos llevó a concluir que la malaria utiliza “manitos conservadas” para invadir.

Ya con las inoculaciones de campo nos dimos cuenta de que no se producen anticuerpos contra las manitos conservadas, puesto que estas son invisibles. Durante siete años estuvimos perdidos. Decidimos alargar las moléculas de acuerdo con la teoría y agregar más pedazos. Esto





resultó en la producción de anticuerpos contra lo agregado, mas no contra la “manito”, de modo que los anticuerpos seguían sin impedir nada. Ante esto decidimos cambiar de animal y nos pasamos a otras especies; pero aun así seguían invisibles. Una noche de reflexión decidí empezar a cambiar deditos de un sitio crítico a otro no crítico, buscando cuál debía reemplazar a cuál. Se elaboraron 40.000 moléculas y 4.000 ensayos en monos, y el resultado dio las posibilidades de cambios necesarias: para romper el código inmunológico de silencio, algunos residuos (deditos) críticos de unión deben ser reemplazados por otros que tengan la misma masa, volumen, superficie y diferente polaridad. Nos devolvimos para la larva e hicimos el mismo análisis; desafortunadamente, en ese período nos pusieron la demanda por tráfico ilegal y ahí estamos, paralizados porque no hemos podido realizar las mezclas totales.

Para terminar, quiero hablar de un trabajo que tiene que ver con el uso de la resonancia nuclear magnética para localizar cada átomo de cada molécula, y de qué hemos hecho para modificar la molécula. La conclusión es que hemos determinado la estructura tridimensional de doscientas moléculas utilizando este método y proporcionado las bases para el desarrollo de vacunas químicamente sintetizadas, basadas en partes o “pedacitos”. Pero, ¿cómo trabajan estas partes? Inicialmente, se dio el debate de si las moléculas químicamente hechas eran

iguales a las biológicas, hasta que nos fueron avaladas por una publicación. Esto nos permitió ver cómo dos partes que están dentro de la misma molécula se unen para formar un nicho, y cómo los anticuerpos inducidos por estas “manitos” bloquean o impiden la función biológica de esas moléculas. Esto lo llamamos FIRST (*Functional Immune Response-Inducing Structure*) puesto que ya no se trata de vacunas, sino de estructuras modificadas —diseñadas para que encajen dentro del sistema inmune del huésped— que inducen una respuesta inmunitaria que bloquea la función biológica del microbio. En el 2015 Harald zur Hausen (Premio Nobel de Medicina del 2008) va a entregar una lista que mostrará que el 50% de los cánceres son causados por virus, bacterias o parásitos, y cómo es posible aplicar esta nueva metodología, que es lógica y racional, para el desarrollo de una nueva generación de vacunas contra tales cánceres. Sin embargo, para lograr esto se deben seguir reglas electrónicas, geométricas y topoquímicas precisas, a fin de que se pueda alcanzar un desarrollo efectivo de las mismas. ♦