

EDITORIAL

Vacuna de la hepatitis B en diálisis

R. Peces y J. Alvarez Grande

Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

La defensa inmune frente a la infección vírica implica dos fases, una específica del antígeno y otra no específica, dependiendo la recuperación de la mayoría de las infecciones primarias de la respuesta de los linfocitos T CD8 y CD4 a los antígenos virales. Para que se produzca una respuesta apropiada es necesario que el receptor de la célula T reconozca un ligando bimolecular, compuesto de un péptido viral inmunogénico procesado (los linfocitos T no reconocen antígenos proteicos nativos), unido a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la superficie de una célula presentadora de antígeno o de una célula diana. La secuencia de aminoácidos y la estructura del péptido procesado determinan fundamentalmente el contacto con ambas estructuras, la molécula del CMH y el receptor de la célula T. Se cree que tres o cuatro cadenas laterales de aminoácidos del péptido son accesibles al receptor de la célula T y que un número similar de cadenas laterales está implicado en la unión a la molécula del CMH. Los péptidos procesados se presentan, por lo general, a los linfocitos T CD8, por medio de moléculas HLA de clase I que se expresan virtualmente en todas las células, o a los linfocitos T CD4, mediante moléculas de clase II que se encuentran en células especializadas presentadoras de antígenos¹.

El mecanismo por el que las células efectoras CD4 y CD8 resuelven las infecciones virales sigue siendo una cuestión controvertida. Hay, sin embargo, un soporte circunstancial indicando que se produce por citólisis directa, y existe también evidencia de la secreción de factores antivirales producidos por las células CD4 y CD8, tales como el interferón gamma². Posteriormente tiene lugar el estímulo de los linfocitos B y la respuesta de anticuerpos. La identificación de secuencias virales que activen los linfocitos

T y su capacidad funcional tiene una relevancia para el diseño de vacunas sintéticas y en la utilización de péptidos para los sitios de unión a la célula T como agentes inmunoterapéuticos en la infección crónica³.

El virus B de la hepatitis (VBH) es una partícula esférica de 42 nm de diámetro formada por una partícula core recubierta por un revestimiento que contiene el antígeno de superficie (AgHBs). La partícula core de 27 nm contiene el pequeño genoma de ADN y la ADN polimerasa, encerrados por la proteína core (AgHBc). El genoma del VBH consiste en cuatro estructuras de lectura abiertas y superpuestas que representan la secuencia de los genes que codifican las proteínas estructurales, los antígenos de superficie de la hepatitis B (preS1, preS2, AgHBs), la nucleocápside del virus (AgHBc), la forma no particulada de AgHBc designada AgHBe y las proteínas no estructurales (la polimerasa del VBH y la proteína X)^{1, 4, 5}. El gen S codifica la principal proteína de revestimiento que está relacionada con el AgHBs. La región preS, junto con el gen S, codifica dos productos de traducción adicionales, el preS2 (proteína media) y el preS1 (gran proteína). Únicamente el dominio S está presente en las tres proteínas.

La síntesis de antígenos preS es máxima durante la replicación viral. Estos antígenos son altamente inmunogénicos y provocan la producción de anticuerpos neutralizantes⁶. Los anticuerpos frente a las tres clases de antígenos de superficie se encuentran en la infección aguda, pero los anticuerpos dirigidos frente a las proteínas preS aparecen más temprano que los anticuerpos frente al Ag S. La producción de anticuerpos frente a las proteínas de revestimiento depende de las células T y la respuesta de anticuerpos frente a la región preS2 es fundamentalmente específica de grupo.

Durante la infección, el AgHBs es el primer antígeno que aparece en el suero. El aclaramiento del virus es anunciado por la desaparición del AgHBs, seguido por la aparición de anticuerpos anti-HBs. El fracaso en aclarar el AgHBs de la sangre es el marcador de la infección crónica por VBH. Las vacunas

Correspondencia: R. Peces.
Servicio de Nefrología.
Hospital Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo.

actualmente disponibles consisten en partículas recombinantes del revestimiento del VHB compuestas en su mayor parte de las principales proteínas de superficie. Diferentes estudios indican que las respuestas inmunes frente a S, preS1 y preS2 se regulan independientemente. La ausencia de respuesta a un cierto dominio puede superarse por una respuesta normal a los otros dos. Así, en algunos casos en los que la inmunización con el antígeno S no da lugar a la producción de anticuerpos anti-HBs, se puede inducir su síntesis inmunizando con preS1. Por tanto, parece evidente que los epítomos de preS son mucho más inmunogénicos que los de S.

Una pequeña proporción de los individuos sanos (5 a 10%) y un porcentaje mayor de los pacientes con insuficiencia renal crónica (30 a 40%) no responden a la vacuna de la hepatitis B. En los individuos sanos no respondedores juega un papel patogénico la existencia de un defecto genético en la presentación de antígenos, mientras que en los sujetos con insuficiencia renal crónica se le añade un defecto adquirido de la respuesta inmune celular. La ausencia de respuesta parece deberse a un funcionamiento defectuoso de las células T cooperadoras y está asociado a la restricción DR3^{7, 8}.

Puesto que la activación de la célula T, las funciones efectoras resultantes y la unión del péptido a la molécula HLA dependen fundamentalmente de la estructura del péptido, las mutaciones virales que originen cambios de aminoácidos pueden contribuir a la ausencia de respuesta o a una respuesta inadecuada de la célula T.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica se ha intentado incrementar las tasas de respuesta a la vacuna llevando a cabo diferentes esquemas de vacunación: la administración de doble dosis o múltiples dosis, el empleo de inmunoestimulantes y la utilización de la vía intradérmica⁹. Otros investigadores han propuesto modificar la estructura antigénica de la vacuna para hacerla más inmunogénica^{3, 10}. El antígeno empleado en una de las vacunas (Engerix-B, Smith Kline & French) es un producto recombinante compuesto únicamente de la región S (aminoácidos 175-400) de la proteína de superficie del VBH. En cambio, otra de las vacunas recombinantes (Pasteur-Mérieux) contiene ambos antígenos S y preS2, aunque en la práctica se ha revelado similar en cuanto a la inmunogenicidad⁸.

Para el desarrollo de nuevas vacunas es necesario la identificación precisa de los epítomos inmunodominantes que puedan ser reconocidos por la mayoría de los individuos. La inclusión en la vacuna de los epítomos antigénicos más inmunodominantes de las diferentes proteínas víricas puede mejorar la respuesta de anticuerpos. La identificación de residuos fijos

y motivos en los péptidos, que son esenciales para la unión a ciertas moléculas de clase I y II del CMH, puede permitir la predicción en las proteínas virales de los epítomos específicos de determinados alelos del CMH. Mediante el empleo de péptidos sintéticos y de vectores de expresión de la vacuna se han identificado en los antígenos del VBH varios epítomos para los linfocitos T cooperadores y citotóxicos. Por otra parte, el descubrimiento de supertipos del CMH puede tener profundas implicaciones en el desarrollo de vacunas basadas en péptidos. Cabe esperar que en un futuro próximo, combinando dos o tres epítomos diferentes que se unan a los supertipos apropiados, sea posible cubrir efectivamente el 90% o más de la población de cualquier origen étnico. Tales resultados podrían incrementar notablemente la facilidad para construir vacunas basadas en péptidos¹¹.

La utilización de nuevas vacunas recombinantes conteniendo los epítomos preS1, preS2 y S ha dado lugar a una mejoría en los porcentajes de respuesta entre los pacientes con insuficiencia renal crónica que previamente eran no respondedores¹². Para conferir una protección duradera frente a la infección por VBH podría ser más adecuado utilizar un péptido apropiado, determinante de la célula T cooperadora, de otros antígenos del virus capaz de inducir células T memoria que puedan activarse ante un nuevo contacto con el virus^{2, 10}. Finalmente, el rápido desarrollo de las vacunas de ADN vehiculado en un plásmido y su pronta disponibilidad en la clínica puede significar un avance revolucionario en el campo de las vacunas¹³. Mientras tanto, el empleo de protocolos de vacunación con dosis reforzadas, sobre todo en los pacientes más añosos, y la administración de dosis de recuerdo antes de que los anticuerpos decaigan por debajo de los niveles protectores, puede ser una política prudente en las unidades de diálisis.

Bibliografía

1. Jung MC, Diepolder HM, Pape GR: T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest* 24: 641-650, 1994.
2. Penna A, Artini M, Cavalli A, Levrero M, Bertoletti A, Pilli M, Chisari FV, Rehermann B, Del Prete G, Fiaccadori F, Ferrari C: Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest* 98: 1185-1194, 1996.
3. Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose F, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV, Furze J, Bartholomeuz R, Chesnut RW: Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. I. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest* 95: 341-349, 1995.
4. Kidd-Ljunggren K: Variability in hepatitis B virus DNA: Phylogenetic, epidemiological and clinical implications. *Scand J Infect Dis* 28: 111-116, 1996.
5. Lau JYN, Wright TL: Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 342: 1335-1339, 1993.

6. Neurath AR, Seto B, Strick N: Antibodies to synthetic peptides from the anti-pre-S1 region of hepatitis B virus (HBV) envelope (env) protein are virus-neutralizing and protective. *Vaccine* 7: 234-236, 1989.
7. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcén R, Ortuño J: Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 16: 95-97, 1996.
8. Degos F, Jungers P: Viral infections in dialysis patients. Part B: dialysis associated hepatitis. En: *Replacement of renal function by dialysis*, 4.^a ed. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds.). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996, p. 1133.
9. Miwalli A: Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose schedule. *Nephron* 73: 417-420, 1996.
10. Hervás-Stubbs S, Berasain C, Golvano JJ, Lasarte JJ, Prieto I, Sarobe P, Prieto J, Borrás-Cuesta F: Overcoming class II-linked non-responsiveness to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 12: 867-871, 1994.
11. Del Guercio MF, Sidney J, Hermanson G, Pérez G, Grey HM, Kubo RT, Sette A: Binding of a peptide antigen to multiple HLA alleles allows definition of an A2-like supertype. *J Immunol* 154: 685-693, 1995.
12. Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, Heuer U: Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 45: 180-182, 1996.
13. McCarthy M: DNA vaccination: a direct line to the immune system. *Lancet* 348: 1232, 1996.