

Título: “El Arte y la Ciencia en el Desarrollo de Vacunas contra la Tuberculosis”

Autores principales: Dres. Armando Acosta Domínguez¹ (armando.acosta@infomed.sld.cu); Maria Elena Sarmiento¹; Concepción Campa Huergo¹ y Maria Victoria Guzmán Sánchez¹.

Coautores Cubanos (Artistas): Ana Acosta Sarmiento; Jorge Armando R Subirats; Agustín Bejarano; Aimeé García; Alain Pino; Alexis Leiva Machado; Alfredo Sosa Bravo; Alicia Leal ; Angel Ramírez; Aziyadé Ruiz Vallejo; Franklin Sotolongo ;Ileana Mulet ; Jorge R. Bermúdez; Juan Moreira ; Lili Sarmiento ;Lisbet Fernández; Nelson Domínguez; Pedro Pablo Oliva.

Además: 55 Autores Extranjeros (Científicos)

8 Autores Extranjeros (Artistas)

18 Colaboradores

Centro de procedencia: ¹Instituto Finlay y Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros y Universiti Sains Malaysia, Malaysia.

Palabras Claves: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, vacunas.

Premio de la Instancia Nacional del Concurso

Introducción:

La tuberculosis actualmente es considerada como una de las enfermedades re-emergentes que más muertes provoca junto con el VIH/SIDA y la malaria. BCG, la vacuna en uso para la prevención de la enfermedad no resulta totalmente protectora. El desarrollo de una vacuna eficaz constituye el elemento de mayor impacto potencial para el control de esta enfermedad. Ante esta problemática, un colectivo de autores, considerados autoridades en este campo, tuvo como objetivo difundir el conocimiento relacionado con el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis, donde se incluyen los más recientes avances sobre este tema, cubriendo un espectro que incluye aspectos relacionados con la epidemiología, inmunología, desarrollo de diferentes candidatos vacunales, modelos animales, el uso de tecnologías de la información, evaluación preclínica, regulaciones, ensayos clínicos y aspectos éticos entre otros. El libro incluye obras de renombrados artistas de diferentes partes del mundo comprometidos con la lucha contra la TB. Sus obras, relacionadas con factores que influyen en el desarrollo o evolución de esta enfermedad, transmiten un mensaje que amplía el alcance del libro. El libro consta de 28 capítulos de autores de 13 países y 36 obras de artistas de varios países. Es un ejemplo de colaboración internacional en la lucha contra las enfermedades e integra de manera simbólica la interacción entre científicos y artistas en la búsqueda de un objetivo común de forma altruista. Consta de una versión en papel editada por Oxford University Press para su distribución gratuita en universidades, centros de

investigación, organizaciones internacionales relacionadas con el control de la tuberculosis y de una versión online con acceso gratuito.

Desarrollo:

La tuberculosis se encuentra entre las tres primeras causas de muerte por enfermedades infecciosas.

El desarrollo de una vacuna eficaz para la prevención de la enfermedad constituye el factor de mayor impacto potencial para el control de la enfermedad. Adicionalmente, el logro de preparados vacunales con acción terapéutica resultaría de gran importancia para el tratamiento de la tuberculosis con resistencia múltiple a drogas, la tuberculosis latente y para acortar el tratamiento convencional de la enfermedad.

Teniendo en cuenta lo anterior, la investigación para el desarrollo de nuevas generaciones de vacunas contra la tuberculosis constituye un área priorizada y con gran dinamismo en las investigaciones biomédicas actuales.

El desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis es un proceso complejo en el cual tienen influencia factores epidemiológicos, microbiológicos, inmunológicos, tecnológicos, regulatorios, éticos y sociológicos entre otros y se caracteriza por su enfoque multidisciplinario. Esta complejidad hace necesaria la aparición de fuentes de información que sinteticen de forma actualizada el estado del arte del desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis en el contexto de los múltiples factores que influyen esta área de la investigación.

El libro “El Arte y la Ciencia del Desarrollo de Vacunas contra la Tuberculosis”, proyecto no lucrativo, agrupa de forma actualizada los más recientes avances sobre este tema, cubriendo un espectro que incluye aspectos relacionados con la epidemiología, inmunología, desarrollo de diferentes candidatos vacunales, modelos animales, el uso de tecnologías de la información, evaluación preclínica, regulaciones, ensayos clínicos y aspectos éticos entre otros, teniendo como objetivo difundir el conocimiento relacionado con el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis.

Imágenes de importantes artistas están incluidas en la obra asociadas a los distintos aspectos relacionados con la tuberculosis (migraciones, miseria, estigma, autoestigma, discriminación, pobreza, niñez, adolescencia, HIV, género, hambre, etc)

Este libro cuenta con la participación de importantes líderes de opinión a nivel internacional de las áreas que aborda. La obra consta de 615 páginas distribuidas en 4 Secciones y 28 capítulos y la participación de 60 autores científicos y 25 artistas de renombre internacional de diferentes regiones del mundo.

Es un ejemplo de colaboración internacional en la lucha contra las enfermedades e integra de manera simbólica la interacción entre científicos y artistas en la búsqueda de un objetivo común de forma altruista. Consta de una versión en papel editada por Oxford University Press para su distribución gratuita en universidades, centros de investigación, organizaciones internacionales relacionadas con el control de la tuberculosis y de una versión online con acceso gratuito (<http://tbvaccines.usm.my>)

A continuación aparece la tabla de contenido del libro con un breve resumen

Prefacios

Dzulkifli Abdul Razak
Concepcion Campa Huergo

Sobre el Libro: J. Ivanyi

Resumen: Una visión general introductoria sobre la estructura y objetivos del libro

Capítulos Introductorios

Capítulo 1 Estrategias sostenibles contra la tuberculosis. Dzulkifli Abdul Razak
Resumen: Un análisis sobre el impacto de la tuberculosis en el logro de una salud sostenible

Capítulo 2 Estado actual de la tuberculosis en el mundo. Joan Cayla y cols
Resumen: Una descripción de la situación actual de la tuberculosis como problema de salud global

Sección 2. El sistema inmune y la Resistencia a la tuberculosis

Capítulo 3 Infección, marcadores biológicos y vacunas. Irun Cohen
Resumen: Conceptos modernos acerca de la función del sistema inmune y su manipulación por vacunación

Capítulo 4. Estudios proteómicos y descubrimiento de antígenos. Caroline Vergel, Patrick Brennan, y cols.
Resumen: Descripción de los principales grupos de antígenos relevantes de las micobacterias con especial énfasis en el desarrollo de vacunas

Capítulo 5. Respuestas protectoras de células T contra la tuberculosis. Hazel Dockrell
Resumen: Un análisis de los principales mecanismos celulares en la respuesta contra la tuberculosis

Capítulo 6 El papel de los anticuerpos contra la tuberculosis. A. Glatman-Freedman
Resumen: Presentación de un Nuevo paradigma en la protección contra la tuberculosis: El papel protector de los anticuerpos específicos

Capítulo 7. Respuestas de anticuerpos en la tuberculosis. S. Kunnath, M. Gennaro,
Resumen: Una revisión de la respuesta de anticuerpos frente a antígenos de *M. tuberculosis* en diferentes grupos (pacientes, contactos sanos e individuos no infectados)

Capítulo 8. Cepas y variación antigénica en *M. tuberculosis*. Implicación en el desarrollo de nuevas herramientas contra la tuberculosis. Sebastien Gagneux, Michael Brennan
Resumen: Discusión acerca del impacto potencial de la variación antigénica del *M. tuberculosis* en el desarrollo de vacunas

Sección 3. Nuevas aproximaciones a la vacunación

Capítulo 9. La historia del BCG. C. Locht,
Resumen: La historia, características, resultados y limitaciones de la aplicación de la única vacuna registrada contra la tuberculosis

Capítulo 10. Desarrollo de las vacunas contra la tuberculosis. Un breve resumen. Uli Fruth

Resumen: Una breve actualización sobre los aspectos actuales relacionados con el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis y los retos futuros

Capítulo 11. Estrategias para el desarrollo de nuevas generaciones de vacunas . MN Norazmi , A. Acosta, ME Sarmiento, A. Cataldi, F. Bigi

Resumen: Revisión de las principales estrategias para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis

Capítulo 12. De la caracterización genómica al perfeccionamiento del BCG. Camile Loch

Resumen: Una revisión acerca de la investigación actual relacionada con el uso del BCG como vector para la expresión de antígenos contra la tuberculosis para el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis

Capítulo 13. Vacunas atenuadas . Carlos Martin

Resumen: Una revisión de las tendencias actuales y candidatos vacunales obtenidos por manipulación genética de las micobacterias con especial énfasis en M. tuberculosis

Capítulo 14. Vacunas de subunidades contra la infección con M. tuberculosis: Consideraciones clínicas y pre clínicas . J. Dietrich, M. Doherty

Resumen: Una revisión de la investigación actual relacionada con el uso de proteínas recombinantes y nuevos adyuvantes para el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis

Capítulo 15. Vacunas de ADN para la profilaxis contra la tuberculosis. Kris Huygen

Resumen: Una revisión de la investigación actual relacionada con el uso de las vacunas de ADN para el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis

Capítulo 16. Inmunización respiratoria mucosal para la profilaxis contra la tuberculosis.

Z.Xing

Resumen: Una revisión de los conceptos actuales relacionados con la inmunología mucosal y su aplicación en el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis

Capítulo 17. La contribución de diversos modelos animales en la evaluación de nuevas vacunas contra la tuberculosis. R. Hernandez Pando

Resumen: Una revisión de los principales modelos animales usados para la evaluación de la respuesta inmune contra la tuberculosis y para el desarrollo de vacunas

Capítulo 18. Evaluación pre clínica de vacunas contra la tuberculosis Helen McShane, Anne Williams

Resumen: Una descripción del estado del arte de la evaluación preclínica de vacunas contra la tuberculosis

Capítulo 19. Vacunas terapéuticas . PJ. Cardona

Resumen: Una revisión del tema y las perspectivas de las vacunas terapéuticas contra la tuberculosis con la experiencia de los candidatos actuales en evaluación

Capítulo 20. Desarrollo de vacunas contra la tuberculosis para el ganado . M. Vordermaier

Resumen: Una revisión de las principales áreas de investigación de vacunas para la prevención de la tuberculosis veterinaria

Capítulo 21. Bioinformática y desarrollo de vacunas contra la Estudio de genómica comparativa. M Catanho, A de Miranda,

Resumen: Presentación de la aplicación y perspectivas del uso de las herramientas bioinformáticas para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis

- Capítulo 22.** Estudios bioinformáticos en la investigación de vacunas contra la tuberculosis .
MV Guzman, H Carrillo.
Resumen: Impacto del uso de las bases de datos bibliográficas en el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis
- Capítulo 23.** Nuevas vacunas contra la tuberculosis. Cuál es el programa de desarrollo?.
LF Barker
Resumen: Descripción actualizada del estado de las principales vacunas experimentales contra la tuberculosis a nivel internacional

Sección 4. Aspectos éticos y regulatorios

- Capítulo 24.** Desarrollo pre clínico y clínico de nuevas vacunas contra la tuberculosis: Requerimientos regulatorios y la transición a la fase I en adelante . B. Walker
Resumen: Actualización de los principales aspectos regulatorios para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis
- Capítulo 25.** Aspectos éticos de la investigación de nuevas vacunas contra la tuberculosis.
ME Edginton
Resumen: Análisis de los principales aspectos éticos asociados con la investigación, evaluación e introducción de nuevas vacunas, en particular contra la tuberculosis .
- Capítulo 26.** Desarrollo de sitios para ensayos clínicos y ensayos clínicos de vacunas contra la tuberculosis . W. Hanekom, H. Mahomed
Resumen: Análisis detallado de los principales puntos a considerar en la evaluación clínica de nuevas vacunas contra la tuberculosis
- Capítulo 27.** Conduciendo ensayos clínicos de vacunas contra la tuberculosis en comunidades vulnerables. M. Tameris
Resumen: Una discusión acerca de los principales aspectos éticos que se enfrentan durante la implementación de ensayos clínicos de la vacunas contra la tuberculosis
- Capítulo 28.** La tuberculosis en los países en desarrollo debido al reto con altas dosis en individuos parcialmente inmunes: Un problema para la vacunación? G. Rook
Resumen: Un análisis del impacto de los factores genéticos, inmunológicos y del medio ambiente en países en desarrollo en la investigación de vacunas contra la tuberculosis

Conclusiones:

El libro “El Arte y la Ciencia del Desarrollo de Vacunas contra la Tuberculosis”, proyecto no lucrativo, agrupa de forma actualizada los más recientes avances sobre este tema, cubriendo un espectro que incluye aspectos relacionados con la epidemiología, inmunología, desarrollo de diferentes candidatos vacunales, modelos animales, el uso de tecnologías de la información, evaluación preclínica, regulaciones, ensayos clínicos y aspectos éticos entre otros, teniendo como objetivo difundir el conocimiento relacionado con el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis. Este libro cuenta con la participación de importantes líderes de opinión a nivel internacional de las áreas que aborda. La obra consta de 615 páginas distribuidas en 4 Secciones y 28 capítulos y la participación de 60 autores científicos y 25 artistas de renombre internacional de diferentes regiones del mundo. Es un ejemplo de colaboración internacional en la lucha contra las enfermedades e integra de manera simbólica la interacción entre científicos y artistas en la búsqueda de un objetivo común de forma altruista. Consta de una versión en papel para su distribución gratuita en universidades,

centros de investigación, organizaciones internacionales relacionadas con el control de la tuberculosis y de una versión online con acceso gratuito (<http://tbvaccines.usm.my>)

Referencias bibliográficas:

Toda la bibliografía de este libro aparece en la versión online con acceso gratuito (<http://tbvaccines.usm.my>)

Algunas Referencias:

1. Beveridge NE, Price DA, Casazza JP, Pathan AA, Sander CR, Asher TE, Ambrozak DR, Precopio ML, Scheinberg P, Alder NC, Roederer M, Koup RA, Douek DC, Hill AV, McShane H. Immunisation with BCG and recombinant MVA85A induces long-lasting, polyfunctional Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ memory T lymphocyte populations. *Eur J Immunol*. 2007 Nov;37(11):3089-100.
2. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. *J Infect Dis*. 2002 Dec 15;186(12):1797-807. Epub 2002 Nov 19.
3. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE 3rd, Tekaia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream MA, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*. 1998 Jun 11;393(6685):537-44. Erratum in: *Nature* 1998 Nov 12;396(6707):190.
4. Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK, Crampin AC, Ngwira B, Sichali L, Nazareth B, Blackwell JM, Branson K, Chaguluka SD, Donovan L, Jarman E, King E, Fine PE, Dockrell HM. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. *Lancet*. 2002 Apr 20;359(9315):1393-401.
5. Jacobsen M, Mattow J, Repsilber D, Kaufmann SH. Novel strategies to identify biomarkers in tuberculosis. *Biol Chem*. 2008 May;389(5):487-95.
6. Hanekom WA, Dockrell HM, Ottenhoff TH, Doherty TM, Fletcher H, McShane H, Weichold FF, Hoft DF, Parida SK, Fruth UJ. Immunological outcomes of new tuberculosis vaccine trials: WHO panel recommendations. *PLoS Med*. 2008 Jul 1;5(7):e145.
7. Hoft DF, Blazevic A, Abate G, Hanekom WA, Kaplan G, Soler JH, Weichold F, Geiter L, Sadoff JC, Horwitz MA. A new recombinant bacille Calmette-Guérin vaccine safely induces significantly enhanced tuberculosis-specific immunity in human volunteers. *J Infect Dis*. 2008 Nov 15;198(10):1491-501.
8. Lalor MK, Ben-Smith A, Gorak-Stolinska P, Weir RE, Floyd S, Blitz R, Mvula H, Newport MJ, Branson K, McGrath N, Crampin AC, Fine PE, Dockrell HM. Population Differences in Immune Responses to Bacille Calmette-Guérin Vaccination in Infancy. *J Infect Dis*. 2009;199:795-800.
9. Khan, I.H., et al., *Profiling antibodies to Mycobacterium tuberculosis by multiplex microbead suspension arrays for serodiagnosis of tuberculosis*. *Clin Vaccine Immunol*, 2008. **15**(3): p. 433-8.
10. Johnson, C.J., et al., *Proteomics, nanotechnology and molecular diagnostics*. *Proteomics*, 2008. **8**(4): p. 715-30.