

## VIRUELA: HISTORIA DE UNA VACUNA

Edward Jenner, supongo que leyendo este nombre la mayoría de vosotros pensareis en la misma palabra: viruela; y aunque hoy suene a tiempo pasado, esta enfermedad llegó a causar millones de muertes y sólo su nombre causaba miedo entre la población.

La viruela está, o mejor dicho, estaba causada por un virus perteneciente a la familia *Poxviridae* (poxvirus). Dentro de esta familia también se incluyen el virus del molusco contagioso y algunos virus que infectan animales, pero que pueden provocar zoonosis en humanos (como la viruela de las vacas, viruela del mono, etc.). Vamos a hacer una breve introducción sobre las características generales de los poxvirus antes de adentrarnos en la hazaña de un médico inglés mediante la que consiguió, a pesar de las oposiciones iniciales, poner la primera piedra para que esta enfermedad sólo sea hoy un mal recuerdo en la historia de la humanidad.

Los poxvirus son virus DNA de gran tamaño, presentan forma ovoide y una morfología compleja (figura 1). Contienen numerosas enzimas en su interior y su genoma está compuesto por una molécula de DNA lineal de doble cadena con extremos cerrados. La multiplicación de los poxvirus es única entre los virus DNA, en el sentido de que todo el ciclo de replicación se produce en el citoplasma de la célula hospedadora, por lo que es necesario que estos virus sinteticen su propia RNA polimerasa, ya que las polimerasas eucariotas se encuentran en el interior del núcleo. De cada célula infectada se liberan unas 10.000 nuevas partículas víricas, pudiendo cada una de estas penetrar en otras células y comenzar otro ciclo de multiplicación.

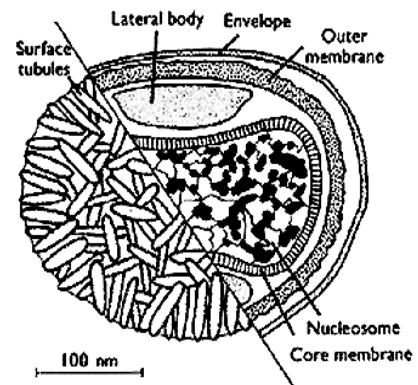


Figura 1. Estructura típica de un poxvirus Vía: [Stanford University](http://www.stanford.edu)

La viruela era una enfermedad muy contagiosa que se transmitía principalmente por vía respiratoria entre personas, aunque también podía contagiarse directamente a través de ropa u otros materiales que hubieran estado en contacto con el virus. El síntoma más característico de esta enfermedad eran unas pústulas exudativas que aparecían en un principio en la cavidad bucal para extenderse finalmente por todo el cuerpo (especialmente en la cara y las extremidades).

Como he dicho anteriormente, esta enfermedad causó una gran cantidad de muertes en todo el mundo aunque su origen es desconocido. Sin embargo, se sabe que alrededor del año 1.000 se practicaba en China un proceso conocido como “variolización”, el cual consistía en inocular pus o costras de viruela, ya fuera por vía cutánea o nasal, induciéndose así una forma más leve de la enfermedad que protegía contra la viruela causada por una exposición natural. La esposa del embajador inglés en Constantinopla importó esta técnica a Europa



Figura 2. Niña con viruela. Vía: [wikimedia](https://commons.wikimedia.org/)

en 1721, pero durante más de medio siglo su aplicación estuvo rodeada de controversia y no tuvo mucho éxito.

Fue en 1796 cuando Edward Jenner, observó que los ganaderos que se contagiaban de una enfermedad de las vacas conocida como “viruela vacuna” no padecían la enfermedad posteriormente. De esta forma procedió a inocular a un niño (James Phipps) linfa del brazo de una lechera afectada de viruela vacuna. Unos días más tarde inoculó a James pus de viruela humana y comprobó que el niño estaba totalmente protegido contra esta enfermedad. Realizó este experimento en más niños obteniendo el mismo resultado, por lo que decidió plasmar sus experiencias.



Figura 3. Gaston Mélingue . *Jenner inoculant la vaccine* (1879) Vía: [blog](#)

El trabajo fue rechazado por la Royal Society de Londres, por lo que Jenner decidió finalmente publicarlo en su libro *An inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae* en 1798. Aunque en un principio fue acogido de forma muy fría y estuvo lleno de polémica, poco a poco comenzó a aceptarse y practicarse este método de lucha contra la viruela a comienzos del siglo XIX. Con este experimento Jenner estaba dando el primer paso en un largo camino que acabaría en 1980 con la erradicación de la enfermedad.

Como podréis comprobar, hasta ahora no he mencionado en ningún momento la palabra “vacuna”; esto es porque aunque fue Jenner el primero que descubrió la vacunación, no fue él quien acuñó ese término, sino Louis Pasteur en honor al médico inglés. Visto esto vamos a continuar explicando la evolución de la vacuna contra la viruela a lo largo del tiempo.

A comienzos del siglo XIX, el tipo de vacunación que se practicaba era del tipo “brazo-a-brazo” similar a la realizada por Jenner. No fue hasta la conferencia de Lyon (1864) cuando comenzó a producirse de forma masiva una vacuna contra la viruela cultivada en piel de

ternero. Esta vacuna estaba constituida por el extracto de las pústulas que se formaban en la piel de un ternero tras su inoculación en distintos lugares con el virus de la viruela vacuna. Dicha práctica permitió manufacturar y distribuir la vacuna a áreas remotas, aunque el resultado no fue tan bueno como se esperaba debido a que existía un alto índice de contaminación de la vacuna con bacterias, hongos y otros virus.

A partir de 1925 se establecieron entonces en Inglaterra las reglamentaciones sobre calidad en la fabricación de la vacuna, y en 1950 Leslie Collier desarrolló un tipo de vacuna liofilizada activa que permitió su producción a escala comercial. Esta vacuna era mucho más estable que la anterior y gracias a esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) pudo desarrollar un plan de vacunación universal contra la enfermedad.

A pesar de esto, los logros conseguidos en muchos países no desarrollados fueron escasos y la OMS decidió iniciar en 1963 el *Programa Intensificado de Erradicación de la Viruela*, el cual se llevó a cabo mediante el abastecimiento de un número adecuado de vacunas de calidad, así como de una adecuada supervisión y contención de la enfermedad. La estrategia daría sus frutos y finalmente en 1977 se documentó el último caso de viruela humana en el mundo, lo que llevó en 1980 a la confirmación de la erradicación de la enfermedad. Actualmente sólo se pueden encontrar reservas del virus de la viruela en los congeladores de los laboratorios altamente especializados de la CDC (Centro para el Control de Enfermedades) en Atlanta, del Instituto de Preparaciones Virales de Moscú y del Laboratorio de virología de Londres.



Figura 4. Logotipo de erradicación de la viruela utilizado por la OMS

El tipo de virus utilizado para la vacunación contra la viruela en un primer momento fue el virus de la viruela de las vacas (cowpox), aunque más tarde se sustituyó por el virus vaccinia (virus de la vacuna). Hay controversia acerca de cómo apareció este último; no se sabe si es una cepa atenuada del virus cowpox o si por el contrario es un virus distinto. Con esta información puede que os surja una pregunta ¿Cómo un poxvirus que afecta a las vacas proporciona inmunidad contra un poxvirus humano? Bien, esto es debido a que algunos poxvirus, como en este caso, comparten determinantes antigénicos con el virus de la viruela humana, de forma que una vez reconocidos y eliminados por el sistema inmune proporcionan una inmunidad cruzada que nos protege también contra esta enfermedad.

Asimismo, la forma de administración de la vacuna también ha variado a lo largo del tiempo; sin embargo en 1968 se estableció el método de la aguja bifurcada como el más

idóneo, ya que permitía coger un volumen ideal de suspensión de la vacuna, además de que facilitaba la transferencia de la misma a la piel.

A pesar de que la viruela fue una enfermedad bastante grave y peligrosa, diversos factores contribuyeron a que lograra ser la primera (y única) enfermedad infecciosa humana erradicada por el hombre a día de hoy. Los principales son:

- El único hospedador era el ser humano (sin reservorio o vectores animales).
- El virus tenía un serotipo único de forma que la inmunización protegía contra todas las infecciones.
- La enfermedad era fácilmente identificable, lo que permitía establecer rápidamente una cuarentena y la vacunación de las personas cercanas al enfermo.
- La vacuna era estable, económica y fácil de administrar.

La confirmación de la erradicación de la viruela por parte de la OMS hizo que no se considerara necesario seguir vacunando a la población contra esta enfermedad, una estrategia lógica por otra parte aunque no libre de problemas. Como hemos dicho anteriormente, los poxvirus utilizados proporcionaban una inmunidad cruzada, de modo que el hecho de que actualmente la población esté desprotegida frente a la viruela se está asociando como la posible causa de aparición de enfermedades zoonóticas por los virus cowpox y monkeypox (o viruela del mono) en los últimos años. Tampoco se debe olvidar la posibilidad, planteada en alguna ocasión, de utilizar el virus de la viruela como un arma biológica por parte de grupos terroristas, lo que podría ocasionar un problema bastante serio a escala global.

A pesar de que se dejaron de fabricar vacunas contra el virus de la viruela, el interés por el virus vaccinia no ha decaído en estos años, ya que por las características que presenta es un candidato perfecto para la utilización como vector de expresión en la producción de vacunas mediante tecnología del DNA recombinante. ¿En qué consiste todo esto? Primero se construye un plásmido que contiene un gen exógeno el cual codifica una proteína inmunógena de interés. Este gen se encuentra flanqueado por secuencias genéticas específicas del virus con lo que se favorecerá su recombinación. A continuación se inserta el plásmido en una célula hospedadora que posteriormente será infectada por el poxvirus. Como el gen exógeno contiene secuencias homólogas a las del virus, se podrá incorporar al genoma de este

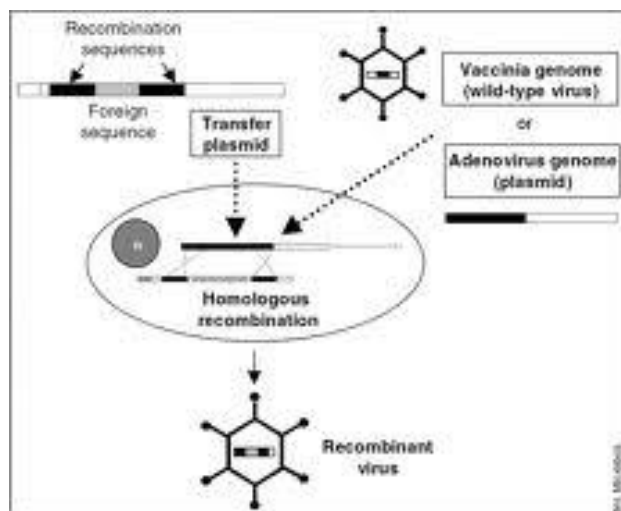


Figura 5. Modelo de construcción de un poxvirus recombinante  
Vía: [Scielo](#)

mediante un mecanismo de recombinación homóloga. De esta forma las nuevas partículas virales obtenidas contendrán el gen exógeno insertado en el genoma del virus, permitiendo así que cuando infecte a un organismo (al usarlo como vacuna) se produzca la proteína inmunógena de interés provocando una respuesta inmunitaria, con lo que quedará protegido contra el microorganismo del cual procede el gen. Este tipo de vacunas han sido utilizadas con buenos resultados usando un virus híbrido de la vaccinia que contenía la proteína G del virus de la rabia para vacunar mapaches, zorros y otros mamíferos. Actualmente se están preparando vacunas experimentales frente al VIH, el virus de la hepatitis B y el virus de la gripe entre otros; y aunque esta técnica pueda parecer prometedora en un principio, aún debemos esperar algún tiempo hasta ver las posibilidades de aplicación en humanos y, quien sabe, si en un futuro la erradicación de alguna de las enfermedades infecciosas más graves de nuestro siglo.