

# Vacuna con Proteína Recombinante para Prevenir el SGA (Estreptococo beta-hemolítico del Grupo A) y por Consiguiente la Amigdalitis, Fiebre Reumática y Glomerulonefritis

Jorge Kalil y Luíza Guilherme

Hay dificultades para que se desarrollen algunas vacunas con la finalidad de prevenir infecciones por agentes infecciosos polimórficos es decir que tengan muchas cepas, debido a su capacidad de evadir el sistema inmunológico. Además, si fuese un microorganismo como el *Streptococcus pyogenes* del Grupo A (SGA) o estreptococo beta-hemolítico del grupo A que tiene las principales proteínas con estructuras muy semejantes a las del organismo humano, la respuesta inmune a estos componentes puede desencadenar una enfermedad auto inmune. Le toca entonces al científico descubrir, entre los antígenos bacterianos, cuales tienen la capacidad protectora y cuales son deletéreos para el propio individuo.

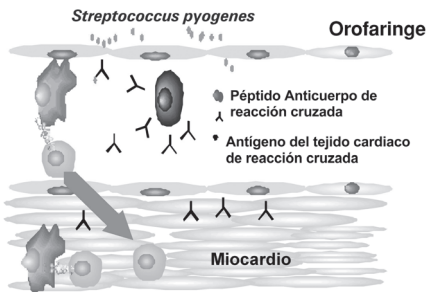
La infección por *Streptococcus pyogenes* del Grupo A (SGA) y la enfermedad cardíaca reumática son todavía muy prevalentes en los países en desarrollo. Brasil ocupa la decimosegunda posición en la prevalencia de enfermedad cardíaca. Esta enfermedad tiene un costo social y económico muy alto. En Brasil<sup>1</sup> el 90% de las cirugías valvulares en niños todavía son por secuelas de enfermedad cardíaca reumática. (datos del Ministerio de Salud de Brasil).

En relación a la enfermedad aguda, la incidencia de fiebre reumática según los datos del SUS (Sistema Único de Salud de Brasil), varía de año a año y ha disminuido de veinte mil para cinco mil casos por año.

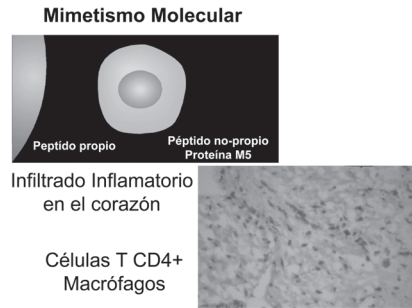
Cuando hay respuesta contra un agente infeccioso, las respuestas celulares son muy importantes principalmente cuando se trata de agentes infecciosos intracelulares. Entre las respuestas inmunes mediadas por células, la citotóxica, que es una respuesta típica antiviral, envuelve las células T auxiliares de los tipos Th1 y Th2 que a través de citoquinas específicas activan las células T efectoras de los tipos CD4, CD8(Th1) y linfocitos B(Th2) que producen anticuerpos. En la respuesta Th1, la célula presentadora del antígeno (macrófago o monócito) va a presentar el antígeno al sistema inmune específicamente a las células T que así reconocen al antígeno.

Cuando se tiene una infección de garganta por *S. pyogenes* se desencadena una respuesta inmune que va a envolver tanto a la producción de anticuerpos como a la generación de efectores celulares de la respuesta Th1(**Figura 1**). El linfocito B va a reconocer directamente los fragmentos de los estreptococos. Para que el linfocito B tenga una respuesta madura es necesario el auxilio de los linfocitos T

auxiliadores (CD4+) que van a reconocer el antígeno presentado por las moléculas del complejo HLA.



(Figura 1)



(Figura 2)

La fiebre reumática ocurre en niños susceptibles con infección en la orofaringe por el *S. pyogenes*, no tratadas, que desarrollan de 10 a 15 días después un cuadro agudo caracterizado por fiebre y artralgias. Cuatro a seis meses después en 30-45% de estos individuos ocurre la miocarditis con la formación de nódulos que contienen células inflamatorias denominados nódulos de Aschoff, signo patognomónico de la enfermedad<sup>2</sup>. En esta etapa se puede observar la migración de los linfocitos T reactivos al SGA para el miocardio y que posteriormente causan lesiones valvulares<sup>3-4</sup>.

Al combatir a la bacteria, el sistema inmune reacciona contra antígenos del propio organismo. Esto ocurre a través del mimetismo molecular o sea el linfocito T durante su pase por el timo se hace capaz de reconocer una serie de péptidos entre ellos los péptidos de las proteínas del SGA (**Figura 2**). En las personas susceptibles con infección por *S. pyogenes* estos linfocitos proliferan y reaccionan con péptidos que son muy parecidos pero que hacen parte del propio individuo. Comienzan entonces a atacar al propio individuo.

De acuerdo con el mimetismo molecular, clones de linfocitos T infiltran el corazón de los pacientes con fiebre reumática, reconocen los fragmentos de la proteína M5 del SGA y las proteínas cardíacas en ausencia de la bacteria.

Se sabe que existe una susceptibilidad a la enfermedad que está relacionada a algunos alelos HLA-DR en diversas poblaciones. Las personas que tienen la forma grave de la enfermedad reconocen preferencialmente determinados péptidos del estreptococo, cuando se presentan por moléculas HLA DR7<sup>4</sup>. Además los linfocitos que infiltran el corazón y que reconocen a esos péptidos, producen citoquinas del tipo Th1 que amplifican la reacción inflamatoria cardíaca.

Por medio de procedimientos sofisticados utilizando el sistema de **proteómica** se pueden aislar las proteínas del corazón que son reconocidas por los anticuerpos y los linfocitos de los pacientes con fiebre reumática. En nuestro laboratorio se consiguió identificar la miosina y la vimentina como las proteínas que son reconocidas por los linfocitos en el corazón. La proteína M del estreptococo presenta epitopos de reacción cruzada. La región más importante está entre los aminoácidos 80 y 100. La proteína M también tiene fragmentos que son protectores

o sea que dan protección sin causar la enfermedad. Por eso tanto en la respuesta por anticuerpo como en la respuesta celular se consiguen detectar cuales son los fragmentos que dan protección y cuales son los que dan la reacción cruzada y por tanto causan la enfermedad. Con base en estos datos estamos evaluando la reactividad de los sueros y los linfocitos T de 620 pacientes contra péptidos sintéticos que cubren la región de 100 residuos de la porción C-terminal de la proteína M. Estamos seleccionando epitopos T y B con capacidad de protección lo que nos permitiera desarrollar una vacuna con la proteína recombinante o con el DNA. El gran desafío está en hacer una vacuna que proteja de una enfermedad bacteriana y autoinmune y hacerlo sin provocar la enfermedad.

### **Referencias bibliográficas**

1. Feldman T. Rheumatic heart disease. *Curr Op Cardiol*, 1996; 11:126-130.
2. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PMA, Assis RV, Pedra F, Neumann J, Goldberg A, Patarroyo ME, Pillegi F, Kalil J. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognized both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*, 1995; 92(3):415-420.
3. Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, Tanaka AC, Pomerantzeff P, Kiss MH, Silva C, Guzman F, Patarroyo ME, Southwood S, Sette A, Kalil J. T cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immunity*, 2001; 69:5345-535.
4. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic Fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2004; 134:56-64.