

Ébola: tratamiento actual y futuro

Isabel Guerrero Montero, Jorge Martínez Cano, José Manuel Marín Morales

Resumen—La actual crisis del ébola ha forzado a los gobiernos a invertir masivamente en nuevos tratamientos que puedan hacer frente a la enfermedad y reducir la alta tasa de mortalidad, ya que las estrategias de inmunización pasiva utilizadas hasta ahora, aunque efectivas, presentan limitaciones a la hora de aplicarse a las poblaciones potencialmente afectadas. En este artículo se revisan las técnicas utilizadas en la actualidad y se hace un repaso por algunos de los tratamientos más prometedores basados en la utilización de fármacos antivirales y cócteles de anticuerpos anti-ébola.

Palabras Claves— Sueroterapia, anticuerpo, determinante antigénico, inmunización pasiva, antiviral.



1. INTRODUCCIÓN

El encrudecimiento de la crisis del Ébola en el oeste de África -principalmente en Mali, Guinea, Sierra Leona y Nigeria, se ha traducido en una sensación de intranquilidad a nivel global ante la amenaza que supone el nuevo brote del virus, que ha surgido este mismo año, para la totalidad de la población mundial. Según los datos proporcionados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades estadounidense (*Center of Disease Control and Prevention, CDC*), se han confirmado más de 17.500 casos de infección por el virus este año y alrededor de 6,200 víctimas causadas por la epidemia a fecha de diciembre de 2014 de acuerdo con los datos publicados por el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) [1].

Los primeros contagios en España y Estados Unidos han provocado un revuelo social ante el miedo a una pandemia en los países de África afectados por el virus, lo que aumentaría las posibilidades de contagios en países occidentales en los que la enfermedad nunca ha supuesto un riesgo tangible. Esta delicada situación ha forzado un aumento de los esfuerzos y recursos dirigidos hacia la generación de vacunas y tratamientos capaces de revertir la enfermedad en caso de contagio.

Desde el momento en que una persona se infecta por el virus del Ébola, existe un período entre 2 y 21 días en los cuales los síntomas de la enfermedad se hacen visibles en el paciente. La virulencia es alta, de forma que en aproximadamente dos semanas se produce el fallecimiento de hasta el 90% de los infectados por el virus, lo que limita cualquier posibilidad de que el sistema inmune de los pacientes, mermado además por la invasión vírica, genere una respuesta efectiva contra la infección del virus. Es por ello que en la actualidad se está trabajando en distintas estrategias que consisten, en términos generales, en suplementar al sistema inmunológico de los infectados con distintas moléculas capaces de *señalar* el virus y las células que lo contienen de una forma específica y eficaz en fases de la enfermedad previas a la generación endógena de anticuerpos específicos, situación que suele llegar demasiado tarde en la incesante lucha entre el virus y el sistema inmune.

En el presente artículo discutiremos las principales estrategias con las que se trabaja hoy en día para lograr este objetivo, así como alternativas que podrían ser de utilidad

en caso de no concluir con un tratamiento sólido que garantice nuestra seguridad ante la amenaza del virus del Ébola.

2. ESTRATEGIAS ACTUALES PARA COMBATIR EL ÉBOLA

2.1. Sueroterapia

Hasta ahora, la estrategia utilizada en los casos de supervivientes occidentales ha sido la inmunización pasiva por medio de la utilización de anticuerpos obtenidos de los supervivientes a la infección del virus. Esta estrategia suele denominarse como sueroterapia.

La sueroterapia se ha erigido como la principal estrategia promulgada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para combatir la infección de Ébola [2]. El panel de la OMS consideró que esta estrategia, ya testada en ocho pacientes en 1995 [3] ante el brote de la variedad Kikwit del virus el Ébola, presenta la suficiente eficacia potencial para comenzar a ser llevada a cabo para tratar a los enfermos de la infección del virus.

El suero es el componente de la sangre que resulta de la coagulación de la misma y la eliminación posterior de los componentes coagulados. Es decir, se podría decir que se trata de un equivalente del plasma sanguíneo pero sin las proteínas implicadas en la coagulación, que por lo general suele ser la proteína conocida como fibrinógeno, que se vuelve insoluble en el plasma y forma entramados moleculares con otras moléculas, sales o incluso células sanguíneas, provocando su agregación y su precipitación consecuente.

El suero procedente de pacientes que han sobrevivido a la infección del Ébola contiene anticuerpos que podrían neutralizar la infección cuando son transferidos a otros pacientes. Dado que el tamaño de este nuevo brote es muy notable, el aumento de supervivientes (aunque éstos solo supongan una pequeña proporción del total de infectados) aumenta también la capacidad potencial de la sueroterapia como tratamiento post-infección.

Sin embargo, aunque la técnica es efectiva, presenta algunas limitaciones como recurso para las poblaciones afectadas, dado que la producción de suero es insuficiente

si el objetivo es cubrir las necesidades de la población mundial afectada. Además, diversos estudios aseguran que utilizar el suero procedente de pacientes de Ébola puede causar un incremento de células infectadas de hasta cinco veces más comparado con las condiciones patológicas normales, en un fenómeno conocido como Aumento de la Infección Viral Dependiente de Anticuerpos conocido en el caso del Dengue. Este fenómeno ocurre cuando los anticuerpos no neutralizan al virus pero sí se unen a él y éste aprovecha los receptores contra la parte constante del anticuerpo (Receptor Fc) para entrar en las células e infectarlas [4]. Es por ello que se trabaja en estrategias diferentes, tanto basadas en la inmunización pasiva como en fármacos más convencionales.

2.2. ZMapp, el suero anti-Ébola.

Una de estas estrategias alternativas a la sueroterapia consiste en el empleo de un suero experimental, compuesto fundamentalmente por anticuerpos. Se conoce como anticuerpos a aquellas proteínas de gran tamaño, también denominadas inmunoglobulinas, que tienen la capacidad de reconocer ciertas moléculas y unirse a ellas de forma específica, siendo éste uno de los mecanismos que utiliza el sistema inmune para defenderse de virus y otros patógenos como bacterias.

El suero se encuentra en fase de aplicación, mostrando resultados satisfactorios y cierta efectividad en la cura del ébola en primates no humanos [5]. Este suero anti-Ébola consiste en un cóctel de tres anticuerpos, el 12C6, el 13F6 y el 6D8, que son producidos en ratones y están formados por secuencias de anticuerpos tanto humanas como de roedores.

El biofármaco, denominado comercialmente ZMapp, está compuesto por tres anticuerpos con alta eficacia y especificidad, que son dirigidos únicamente hacia la parte proteica de la glicoproteína que recubre la superficie del virus. Esto tiene efectos positivos en la limitación del aumento de la carga viral en infectados, ya que no sólo señala la existencia del virus a las células del sistema inmune, sino que también impide que la glicoproteína, proteína fundamental en el anclaje del virus, interaccione con las células, lo que provocaría la infección de éstas. El papel de esta glicoproteína es fundamental, ya que es la única proteína vírica que se encuentra en la cubierta del virión y en las células infectadas, y es responsable del anclaje del virus en las células sanas.

El hecho de utilizar un cóctel de anticuerpos en lugar de utilizarlos de forma individual disminuye las posibilidades de que el virus genere variantes por mutaciones en su contenido genético en los lugares donde se produce la

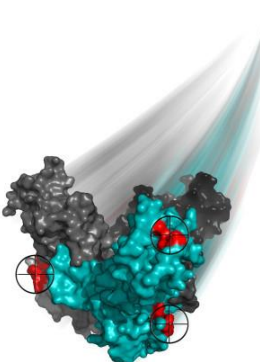


Fig 1. Glicoproteína del virus de ébola. En rojo se muestran las zonas de interacción de los anticuerpos que componen ZMapp. [10]

unión de los anticuerpos. Ahora son tres los sitios reconocidos simultáneamente, y sólo basta el reconocimiento de uno de estos tres sitios para mejorar el proceso de señalización del virus del Ébola al sistema inmunológico.

Los ensayos realizados con ZMapp han sido llevados a cabo con una variante del virus del Ébola, conocida como Kikwit.[5] No se trata de la misma variante presente en el brote que ha generado la crisis actual, pero se ha demostrado mediante un análisis comparativo de secuencias que ambas variantes presentan la misma zona de unión a anticuerpos –o determinante antigénico- por lo que se espera que los tratamientos sean igualmente efectivos ante la infección de cualquiera de las variantes. Además, dado que la estrategia está siendo testada en primates, obteniéndose notables resultados, es de esperar que la aplicación del suero experimental sea igualmente eficaz en humanos.

Sin embargo, y al igual que la sueroterapia, la estrategia presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, los ensayos clínicos aún no han sido llevados a cabo, por lo que deben realizarse de una forma abrupta si se pretende utilizarlos como una alternativa al suero de pacientes supervivientes al Ébola. De la misma forma, el escalado de los anticuerpos -o el aumento del nivel de producción para satisfacer la demanda mundial de los anticuerpos, supone un reto mayúsculo para las compañías farmacéuticas. Se ha adoptado actualmente un modelo de producción basado en la planta de tabaco *Nicotiana benthamiana* [6]. Se cultivan en invernaderos hasta que alcanzan un tamaño lo suficientemente grande como para ser infectada por una bacteria del género *Agrobacterium*, siguiendo un protocolo novedoso y riguroso de transformación de plantas utilizando las bacterias de susodicho género. Las bacterias posibilitarán la transformación de la planta con los genes que codifican para los anticuerpos del cóctel de ZMapp, posibilitando la producción de anticuerpos a partir de la planta que actuará como una biofactoría de éstos. Finalmente, se requerirá un proceso de purificación de los anticuerpos, siendo varias las posibilidades en este punto, antes de que el biofármaco pueda ser aplicado a enfermos.

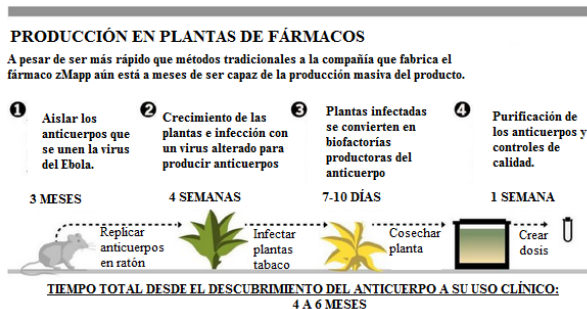


Fig 2. Cuadro resumen del proceso de producción de anticuerpos anti-ébola en *Nicotiana benthamiana* [9].

2.3. Favipiravir.

Un medicamento alternativo tanto al biofármaco ZMapp y a la sueroterapia es el favipiravir. El favipiravir o T-705 es una droga antiviral que se encuentra actual-

mente en fases avanzadas de desarrollo clínico. Consiste en un derivado de la pirizinaamida que tiene gran actividad contra diversas familias de virus, entre las que destacamos su acción contra la familia de los flavivirus (como el virus de la fiebre amarilla y el virus del Nilo Occidental) y contra los mononegavirales, a los que pertenece el virus del ébola. [7]

Su mecanismo de acción consiste en inducir la incorporación errónea de nucleótidos durante la acción de la RNA replicasa, dando lugar a mutaciones letales en el virus. Como la replicación del RNA no es un mecanismo propio de células de mamíferos, sino el método de replicación del genoma vírico, este fármaco no causa ningún daño a las células del huésped. [7]

Para comprobar esto primero se utilizaron cultivos de células animales. Con ellos se querían determinar dos cosas: que el T-705 no era perjudicial para la viabilidad de las células y que aquellas infectadas y tratadas con el fármaco eran capaces de suprimir la replicación del virus respecto a un cultivo control. Una vez demostrada la no toxicidad del favipiravir en cultivos celulares se realizaron diversos estudios en ratones. Aquellos tratados mostraron una disminución en la capacidad del virus para entrar en el torrente sanguíneo (viremia). Los ratones mostraban también una disminución de los síntomas de la enfermedad y permitió la supervivencia de todos los animales estudiados [7] con respecto al control como podemos ver en la figura B.

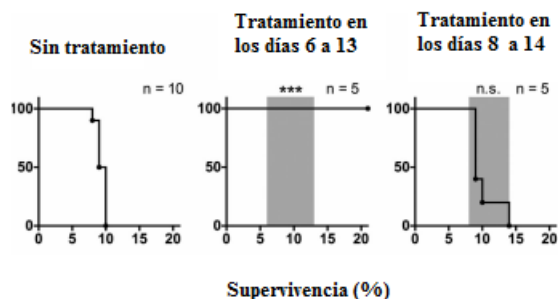


Fig 3. Porcentaje de supervivencia de ratones sin y con tratamiento de favipiravir en distintos intervalos de tiempo [8].

Desafortunadamente este medicamento todavía no ha sido testado en modelos animales de mayor tamaño ni ha pasado las pruebas clínicas necesarias para su uso.

2.4. ¿Vacunas contra el Ébola?

Los tratamientos que han sido descritos en los apartados anteriores no presentan capacidad para contener la expansión del virus del Ébola geográficamente, sino que tienen como objetivo facilitar y dotar de mayor garantía de éxito los tratamientos contra la infección y aumentar así las posibilidades de supervivencia de un infectado. Es por ello que se persigue una forma de prevenir la infección del virus, ya que es así cómo se lograría establecer una defensa férrea contra el virus, disminuyendo como consecuencia el número de infectados y, por lo tanto, de víctimas.

La prevención sanitaria se ha conseguido habitualmente mediante el empleo de vacunas. A este respecto, existen dos vacunas en *fase uno* del ensayo clínico; es decir, el

primer paso en la investigación hacia una vacuna que consiga reforzar nuestras defensas contra el virus. Esta fase está caracterizada fundamentalmente por estudios en *farmacocinética* -o procesos a los que es sometida la vacuna en su paso por el organismo, y *farmacodinámica* -estudios de los efectos bioquímicos y fisiológicos de la vacuna, donde se proporciona información sobre el efecto y la seguridad de la vacuna. Los resultados hasta ahora son muy prometedores, ya que ambas vacunas, cAd3-EBOV y VSV-EBOV, han demostrado un 100% de eficacia en primates no-humanoides [11].

La cAd3-EBOV es una vacuna derivada del adenovirus tipo III en chimpancés modificado mediante ingeniería genética para expresar la única glicoproteína de membrana del virus del Ébola. El ensayo clínico comenzó en septiembre de este mismo año, llevado a cabo en Oxford (Inglaterra) y Maryland (EEUU), desde donde se ampliaron hasta Mali en octubre. Al encontrarse en fase uno del ensayo clínico, se evaluaron sus características en cuanto a seguridad y falta de efectos adversos en los primates, cuyos resultados fueron excelentes [11]. Esto ha permitido además determinar el rango de dosis a utilizar en la siguiente fase de los ensayos clínicos o *fase dos*, cuando se determinará la eficacia de la vacuna en una población humana amplia. En el caso de confirmarse la seguridad de la vacuna, éstas comenzarán a ser administradas en el oeste africano para poder probar su eficacia [11].

Existen así mismo alternativas en desarrollo que también han recibido la aprobación de la FDA para iniciar los ensayos clínicos, como la vacuna VSV-EBOV, la cual seguirá el mismo camino que la anteriormente mencionada tras determinarse la existencia o no de efectos adversos y el rango de dosis que permita una administración segura [11].

3. CONCLUSIONES.

Debido al repentino brote de la enfermedad la OMS ha tomado medidas extremas para agilizar los ensayos clínicos de los fármacos más prometedores. Sin embargo la producción masiva, así como su utilización a gran escala de manera experimental supone serios problemas puesto que no se saben qué consecuencias ni efectos secundarios podría tener el uso de estos tratamientos en humanos. A pesar de ello la OMS ha dado vía libre para su utilización como tratamiento experimental en casos de pacientes contagiados y que se encuentran en peligro mortal.

REFERENCIAS

- [1] Web del CDC. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html> (Enlace web)
- [2] J.S. Bridle, "Probabilistic Interpretation of Feedforward Classification Network Outputs, with Relationships to Statistical Pattern Recognition," *Neurocomputing—Algorithms, Architectures and Applications*, F. Fogelman-Soulie and J. Herault, eds., NATO ASI Series F68, Berlin: Springer-Verlag, pp. 227-236, 1989.
- [3] <http://www.medicalnewstoday.com/articles/280598.php>
- [4] <http://www.forbes.com/sites/davidkroll/2014/09/05/who->

- ebola-drug-panel-use-survivor-serum-to-treat-ebola-victims/
- [5] Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, Fausther-Bovendo H, Wei H, Aviles J, Hiatt E, Johnson A, Morton J, Swope K, Bohorov O, Bohorova N, Goodman C, Kim D, Pauly MH, Velasco J, Pettitt J, Olinger GG, Whaley K, Xu B, Strong JE, Zeitlin L, Kobinger GP. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp.
- [6] YunFang Zhang, DaPeng Li, Xia Jin, Zhong Huang. Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody.
- [7] Armando Arias, Lucy Thorne, Ian Goodfellow "Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during replication in vivo" Published October 21, 2014.
- [8] Lisa Oestereich, Anja Lüdtke, Stephanie Wurr, Toni Rieger, César Muñoz-Fontela, Stephan Günther "Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in small animal model." Published February 26, 2014.
- [9] Imagen modificada de: Lisa Oestereich, Anja Lüdtke, Stephanie Wurr, Toni Rieger, César Muñoz-Fontela, Stephan Günther "Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in small animal model." Published February 26, 2014.
- [10] <http://www.wired.com/2014/11/ebola-drug-science-zmab-zmapp/>
- [11] Ebola Vaccine - An urgent international priority. Rupa Kanapathipillai, M.D., Ana Maria Henao Restrepo, M.D., Patricia Fast, M.D. The New England Journal of Medicine, October 2014.



Isabel Guerrero Montero, José Manuel Marín Morales y Jorge Martínez Cano son tres estudiantes del último año del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.