



SALUD

CAPÍTULO VII

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

MÉXICO

Comité Nacional
para la Seguridad en Salud

Tanto la investigación como el desarrollo de nuevas tecnologías deben tener un papel muy importante en la fase prepandémica y en la pandémica enfocándose en áreas específicas para establecer tanto acuerdos como estrategias que mejoren la eficacia de la respuesta ante una Pandemia de influenza.

La investigación básica y aplicada debe apoyarse en la biología del virus de la influenza, así como en la investigación epidemiológica, la patogénica, la inmunológica, además de impulsar los avances en el diagnóstico de la influenza, antivirales y vacunas.

INVESTIGACIÓN BÁSICA

La investigación básica ha proporcionado las herramientas con las que se cuenta en la actualidad para combatir la influenza y serán las bases del desarrollo de otras en un futuro. Con la investigación básica se facilita el entendimiento acerca de la estructura viral, los factores que pueden contribuir con su virulencia y su capacidad para evadir la respuesta inmune, así como el entendimiento del mecanismo genético que ha permitido que el virus de la influenza aviar haya adquirido de forma repentina la capacidad para transmitirse entre diferentes especies, ello puede proporcionar información importante para el control de la influenza en caso de pandemia.

Otra parte importante donde debe hacerse hincapié es en el establecimiento o desarrollo de la vigilancia de la influenza aviar en animales, así como para detectar la reemergencia del subtipo H5 de la influenza aviar, esta actividad puede complementar al sistema vigilancia para identificar virus que en un futuro puedan necesitar una nueva vacuna y proveer pistas importantes sobre la dinámica en la evolución del virus y su aparición alrededor del mundo.

APLICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La plasticidad del genoma del virus de la influenza facilita la adaptabilidad del virus así como la evasión del sistema inmune del huésped, lo cual lleva a la necesidad de la vacunación anual, esto sólo se puede llevar a cabo a través de la aplicación de los conocimientos obtenidos de la investigación y el desarrollo de nuevos antivirales.

La investigación aplicada en la influenza también conduce al desarrollo de herramientas, al refinamiento de las estrategias que son importantes para la vigilancia eficaz de los programas para la respuesta ante una pandemia, tales como el mejoramiento de las pruebas rápidas de diagnóstico, el desarrollo de análisis más sensibles y más rápidos para la detección del virus de la influenza en el laboratorio y su subtipificación.

La investigación debe ser una de las prioridades para la preparación y control ante una pandemia, pues debe favorecer un programa de investigación básico, aplicado al desarrollo de nuevas y mejoradas formas de diagnóstico, de antivirales y vacunas, todo ello encaminado a la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la influenza aviar.

VIROLOGÍA BÁSICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

A través de esta línea de investigación se pretende establecer el entendimiento del mecanismo por el cual los virus altamente patógenos de la influenza emergen en seres humanos y animales e identificar las mutaciones genéticas que se correlacionan con resistencia a antivirales, todo ello a través de las siguientes acciones:

- 3 Realizar estudios para examinar la biología molecular y la epidemiología de los virus patógenos en reservorios como aves, en particular para definir las bases moleculares de la virulencia del virus de la influenza, el papel de los factores de virulencia y de los determinantes patógenos en la enfermedad.
- 3 Determinar la compatibilidad de los segmentos genéticos derivados de la reorganización de los virus de influenza humano y animal; un evento que puede determinar la emergencia y la transmisión interespecies de nuevos virus de la influenza.
- 3 Evaluar el papel de las mutaciones en la resistencia a los antivirales.

LA VIGILANCIA ANIMAL

Debido a que en la actualidad ningún programa existente de la OMS está enfocado específicamente a la vigilancia en animales de la influenza, la OMS ha iniciado recientemente con los brotes en cerdos y aves, un sistema de vigilancia de influenza altamente patógena, pero es limitado. Deben encaminarse esfuerzos a la vigilancia de influenza de alta patogenicidad en aves salvajes, aves domésticas y cerdos. Los investigadores deben analizar la base molecular de la transmisión de los virus de la influenza entre los animales y los seres humanos, enfocándose en la investigación de la razón por la cual los virus aviares de la influenza en Asia están llegando a ser más mortales. La OIE ha establecido laboratorios de referencia para la influenza aviar y equina. Estos laboratorios proporcionan pruebas diagnósticas, caracterización, reactivos y entrenamiento.

Las investigaciones en animales deben ser dirigidas por los funcionarios de la salud animal del estado, veterinarios, el personal de la universidad, o los miembros de la industria de las aves de corral, las muestras de la vigilancia en aves de corral deben ser producto de la supervisión de anticuerpos en la yema de huevo.

El objetivo de esta línea es conocer la prevalencia, la ecología y distribución de los subtipos del virus de la influenza en los reservorios animales, esto podrá llevarse a cabo, en la medida de la posible a través de las siguientes líneas de investigación:

- 3 Vigilancia de los virus de influenza en aves de corral, cerdos, y aves migratorias salvajes en el país, incluyendo estudios seroepidemiológicos en personal que trabaje con aves de corral.
- 3 Establecer y mantener bibliotecas de virus de influenza de animales caracterizados antigénicamente y que pudieran servir para el desarrollo de vacunas.
- 3 Secuenciar los virus de influenza de humanos y de animales para comprender su evolución molecular.
- 3 Determinar la diversidad antigénica dentro de cada subtipo.

El objetivo principal en este rubro es el entendimiento de los factores implicados en la transmisión de la influenza y de la eficacia de las medidas de control, esto se llevará a cabo con las acciones descritas a continuación:

- 3 Dirigir estudios serológicos en humanos que estén en contacto cercano con los reservorios animales del virus de la influenza para determinar la transmisión entre especies y la transmisión subsecuente de humano-a-humano.
- 3 Determinar los efectos de las vacunas en la población, a través del impacto de la vacunación en epidemias anuales de influenza, desarrollando modelos para predecir el impacto de la vacunación anual en una pandemia futura, y establecer el costo-beneficio de diversos programas de la vacunación.
- 3 Evaluar el papel de los niños como vectores para la transmisión de la infección de la influenza dentro de una comunidad, así como el impacto del uso de las vacunas para reducir la diseminación y para la potencial alteración del curso de una epidemia.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de diagnóstico de influenza que actualmente están disponibles tienen sensibilidad y especificidad limitadas por lo que en este sentido es muy importante el desarrollo de nuevos dispositivos de diagnóstico que sean portátiles y ultrasensibles, que puedan discriminar entre el virus de la influenza y otros patógenos respiratorios en muestras clínicas. Estas herramientas de diagnóstico permitirán la detección rápida de los nuevos tipos de influenza y se podrá discriminar entre diversos subtipos.

Se debe llevar a cabo el entrenamiento del personal del laboratorio de los estados para promover la estandarización de las técnicas moleculares para la identificación de los tipos del virus de la influenza y sus subtipos incluyendo aquellos que circulan normalmente en poblaciones humanas (H1 y H3), así como de los subtipos aviarios de reciente (H5 y H7). La incorporación de estos datos en la vigilancia traerá como consecuencia que el sistema aumente la información sobre la circulación del virus de la influenza y ayudará a comprender mejor el impacto de los subtipos virales, por ello es necesario realizar las siguientes acciones:

- 3 Apoyar el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan la detección y la discriminación de nuevos subtipos del virus de la influenza.
- 3 Desarrollar los nuevos métodos rápidos de detección de antígeno para el uso en especímenes clínicos obtenidos de pacientes con influenza.
- 3 Desarrollo de nuevos métodos para detectar resistencia a antivirales en aislamientos clínicos de pacientes con influenza.
- 3 Desarrollo de técnicas para identificar el perfil de la respuesta del hospedero, para la detección temprana de infecciones pre-asintomáticas.

DESARROLLO DE ANTIVIRALES

Los antivirales se consideran la primera línea de defensa para retrasar la diseminación de la Pandemia de influenza en caso de no encontrar una vacuna, particularmente si se llegase a transmitir eficientemente entre los seres humanos. Hay que centrar esfuerzos en el desarrollo

de inhibidores de la replicación viral, compuestos que bloqueen la entrada viral, así como anticuerpos inhalables para la inmunoprofilaxis contra influenza, ello podrá llevarse a cabo a través de las siguientes líneas de investigación:

- 3 Apoyo para el desarrollo de nuevos antivirales contra la influenza.
- 3 Vigilancia de cepas resistentes a antivirales.
- 3 Estudios para mejorar la programación y viabilidad del almacenaje de antivirales.
- 3 Explorar las estrategias en salud pública (es decir, reducción de la dosis, tratamiento acortados) para obtener máximo impacto.

DESARROLLO DE VACUNAS

Las vacunas producidas en caso de contingencia y de diseminación de una nueva cepa pandémica de influenza, deben ser seguras, capaces de ser producidas en grandes cantidades y estar disponibles rápidamente, protegiendo al mayor número posible de individuos. Si llegase a emerger una Pandemia de influenza, será a causa de un tipo de virus del cual los seres humanos tengan poca o ninguna exposición anterior, como resultado los tomadores de decisiones en el ámbito de la salud pública habrán de decidir sobre el régimen de vacunación y las dosis de vacuna para determinadas poblaciones. La producción y evaluación clínica de las vacunas que están bajo investigación debe ser una prioridad urgente de la salud pública, por lo que en los países debe apoyarse el desarrollo y pruebas para la vacuna de la influenza en caso de pandemia, tales actividades incluyen el apoyo a la producción de las tecnologías de biológicos que no tengan como base proteínas del huevo, estrategias para mejorar la vacuna actual de virus atenuados, incluir adyuvantes, optimizar dosis, evaluar nuevas rutas de desplazamiento, promover programas entre sociedades e industrias para la producción y la evaluación clínica de las vacunas de influenza. Todo ello con la finalidad de tener disponibles lo más pronto posible vacunas que sean seguras, eficaces y con licencia, ampliándose así la cobertura y potencia de las vacunas existentes.

Líneas de investigación:

- 3 Preparar virus de referencia que contengan hemaglutininas y neuraminidasas de virus de influenza aviar con potencial pandémico y genes de otras cepas bien caracterizadas de influenza (es decir, A/PR/8/34, A/Ann Arbor/6/60) que confieran características de alto crecimiento en huevo.
- 3 Apoyo a la producción y evaluación de las vacunas contra la influenza pandémica, investigación para determinar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en varias poblaciones, incluyendo aquellas de mayor riesgo.
- 3 Desarrollar tecnologías alternativas a las vacunas a base de proteínas de huevo, utilizando por ejemplo proteínas recombinantes o en base a plataformas de DNA.
- 3 Apoyo al desarrollo de nuevas vacunas contra la influenza, como aquellas que puedan proporcionar protección a largo plazo.
- 3 Determinar las ventajas en cuanto al uso de vacunas con virus vivos atenuados de influenza pandémica.
- 3 Apoyar el desarrollo de estrategias que favorezcan la producción de la vacuna de influenza utilizando los procesos de fabricación vigentes.

- 3 Determinar la potencia de las vacunas existentes en comparación con las combinaciones de las vacunas tradicionales.
- 3 Determinar la contribución de la inmunidad celular en la protección con vacuna.
- 3 Vigilar las secuelas de la vacunación a largo plazo, particularmente el posible papel protector de la vacunación contra enfermedades no-infecciosas tales como las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y otras.

RESPUESTA INMUNE

Debe apoyarse la investigación para comprender cómo el virus de la influenza evade la respuesta inmune del huésped y para poder identificar los factores inmunológicos del huésped que influyen en que se presente la enfermedad. Desarrollo y evaluación de nuevos adyuvantes para mejorar la respuesta inmune ante las vacunas.

Otra línea de investigación es la encaminada a buscar una vacuna contra la influenza pandémica que con una sola dosis pudiera proteger a la población, ello reduciría tiempos y costos.

Un objetivo primordial es determinar la forma de mejorar la inmunogenicidad de las vacunas de la influenza pandémica con adyuvantes.

Acciones:

- 3 Evaluar la respuesta inmune en estudios con dosis múltiples de vacuna y en diferentes poblaciones.
- 3 Evaluar estrategias para reducir la dosis de vacuna para obtener una adecuada respuesta inmune, ya sea con administración intranasal, intradérmica, con adyuvantes.
- 3 Identificar los marcadores inmunológicos que pudieran jugar un papel de protección.
- 3 Determinar el papel de la inmunidad humoral, celular y mucosa nasal en la protección contra la influenza, en particular en poblaciones de alto riesgo.
- 3 Desarrollo de ensayos serológicos para determinar la respuesta inmune. Mejorar técnicas que puedan ayudar a los investigadores a determinar los mecanismos inmunes que desencadena la vacuna de la influenza y que favorece una respuesta inmunológica mayor o más débil.
- 3 Desarrollo de nuevos adyuvantes.

CAPACITACIÓN Y RECURSOS PARA LA INVESTIGACIÓN

Los recursos y la capacitación en la investigación son esenciales para facilitar los avances. Dentro de los recursos se incluyen el abastecimiento de reactivos para la investigación, acceso a las bases de datos, acceso a modelos animales para el desarrollo de drogas y vacunas en fases preclínicas. La meta en este rubro es actualizar y ampliar regularmente los reactivos, disponibilidad a nivel mundial de los datos sobre la secuenciación del virus de la influenza y ampliar el número de investigadores capacitados en influenza o en vigilancia como principal línea de investigación.

- 3 Producir antígenos de referencia purificados para cada uno de los 15 tipos de hemagglutininas del virus de la influenza y seleccionar las moléculas de neuraminidasa.

- 3 Preparar subtipos específicos de antisueros de referencia (anticuerpos monoclonales y/o policlonales) para proteínas de hemaglutininas y neuraminidasas aviarias para su uso en la identificación rápida de los virus y la estandarización de vacunas.
- 3 Producir series de primers de oligonucleótidos para conservar las regiones del genoma del virus de la influenza, estos primers permitirían la pronta secuenciación, identificación y caracterización de las variedades de virus de la influenza.
- 3 Establecer y mantener actualizadas para el acceso de la comunidad científica, las bases de datos de las secuencias genéticas del virus de la influenza en humanos y animales.
- 3 Establecer mecanismos que faciliten la colaboración entre los laboratorios internacionales, para compartir reactivos, cepas virales, información, nuevos avances tecnológicos y capacitación del personal del laboratorio.