

Desentrañando a la ciencia: Como se hacen las vacunas contra la fiebre quebranta huesos, Dengue

Rocío Belén FERREIRA¹, Sofia TUTTI¹, Jérica Mabel CÉSPEDES
MARTÍNEZ¹, Esteban BIANCOFIORE, Marcos MONTIEL¹
Carlos A. PALACIOS²
cpalacios@unm.edu.ar

El dengue es una infección viral que se transmite a los humanos a través de la picadura de mosquitos infectados. Aproximadamente, la mitad de la población mundial está actualmente en riesgo de contraer dengue y se estima que cada año se producen entre 100 y 400 millones de infecciones (WHO, 2024). El uso de vacunas contra infecciones causadas por el virus del Dengue en Argentina es un tema de gran interés, principalmente por la creciente incidencia de esta enfermedad a nivel global. Diferentes laboratorios internacionales han logrado avanzar considerablemente en el desarrollo de vacunas. En este artículo exploramos algunos avances, desafíos y el impacto de las vacunas en la lucha contra esta enfermedad.

Desafíos que enfrenta el desarrollo de la vacuna contra el dengue

Idealmente una vacuna contra dengue debería generar protección contra los cuatro serotipos (DENV 1 – 4), siendo relevante la generación de anticuerpos específicos que no faciliten una reinfección, sino que la neutralicen (respuesta homotípica). A este problema se le suma la reactividad cruzada (respuesta heterotípica) que se puede generar en el caso que personas que se hayan infectado con otros flavivirus como el virus Zika (ZIKV), el virus de la fiebre amarilla (YFV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el virus del Nilo Occidental (WNV), o serotipos de DENV con los que el individuo no se había infectado previamente (Izmirly, Alturki, Alturki, Connors, & Haddad, 2020; Pinheiro-Michelsen et al., 2020).

El largo camino en el desarrollo de una vacuna

La lucha contra el dengue ha experimentado un cambio revolucionario gracias al desarrollo de vacunas innovadoras, dos de las cuales actualmente se encuentran licenciadas en diferentes países: CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi) y TAK-003 (Qdenga, Takeda), representando un hito en la prevención de esta enfermedad. Ambas son vacunas vivas atenuadas tetravalentes, pero que difieren en el genoma utilizado como base para su diseño, en eficacia y seguridad. Existe otro candidato, LATV (NIAID/Butantan/Merck), ya encaminado en etapas de ensayos clínicos avanzados. Paralelamente, otras vacunas se encuentran en diferentes etapas de desarrollo y evaluación clínica, utilizando tecnologías innovadoras como es el caso de TVDV, vacuna de ADN tetravalente basada en los genes que

¹ Programa para la Investigación e Innovación en Biotecnología (PAIIB-UNM)

² Instituto de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein (CONICET-FPC)

codifican todas las proteínas de la pre-membrana (prM) y la envoltura (E), y V180, vacuna tetravalente compuesta glicoproteína recombinante E de los serotipos de DENV 1 a 4. Estas nuevas aproximaciones prometen mejorar la inmunogenicidad y el perfil de seguridad de las vacunas, como se muestra en la Figura 1. La colaboración científica público-privada ha sido fundamental para continuar avanzando en el desarrollo de vacunas efectivas que contribuyan a controlar la transmisión del virus del dengue (Pinheiro-Michelsen et al., 2020).

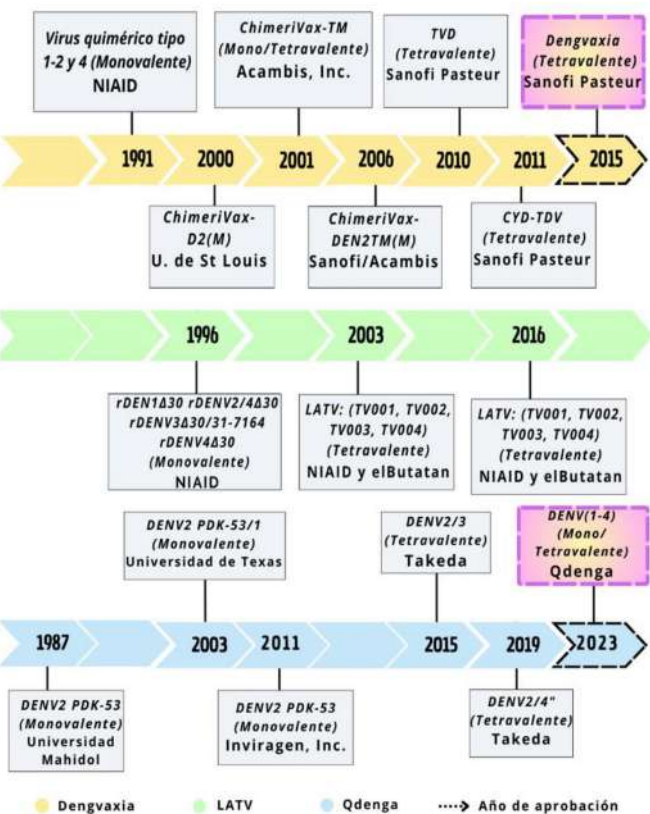


Figura 1. Línea de tiempo que ilustra el desarrollo de las vacunas contra el dengue desde 1987 hasta 2023. Se observa el avance tecnológico en la creación de vacunas más completas, así como también las empresas e instituciones que han participado en este esfuerzo científico. Imagen adaptada de Pinheiro-Michelsen et al., 2020.

Las etapas que una vacuna debe atravesar antes de su administración

Existen actualmente una gran cantidad de vacunas en diferentes etapas de desarrollo y basadas en diferentes estrategias de diseño. Estos pasos generalmente van desde la investigación básica y descubrimiento, prueba de concepto en ensayos preclínicos (en modelos animales), seguidos de ensayos clínicos (en grupos de humanos), proceso de manufactura, aprobación, recomendación de uso y monitoreo de seguridad luego de ser aprobada. El diseño de las etapas clínicas se realiza en diferentes fases, donde la Fase I involucra grupos pequeños de entre 20 y 100 personas a partir de las cuales se obtiene información sobre cuán segura es la vacuna, se identifican efectos adversos y la respuesta inmune que genera. Luego, en la Fase II el ensayo clínico se expande usualmente a entre 100 y 300 participantes. De estos ensayos se obtiene información adicional de seguridad y respuesta inmune, efectos adversos y riesgos asociados a la vacunación. En la Fase III los ensayos clínicos se extienden a grupos de entre 1000 y 3000 personas, donde los principales resultados son conocer si la vacuna otorga protección y mantiene su seguridad, así como cuáles son los efectos adversos comunes y raros.

Por último, en la Fase IV la vacuna, una vez aprobada para uso general o particular, incluye miles de participantes, evaluando la seguridad y eficacia por un período de tiempo prolongado (CDC, 2024). Atravesar estas estrictas fases asegura su eficacia y seguridad, y la duración de este proceso puede extenderse hasta décadas. En la Figura 2 se muestran los candidatos vacunales que están siendo evaluados en cada fase clínica. Aquellos más avanzados corresponden a las vacunas que han sido aprobadas para su administración: *Dengvaxia*, *Qdenga* y *LATV*, todas ellas formuladas a partir de virus atenuados o quiméricos atenuados (Redoni et al., 2020).

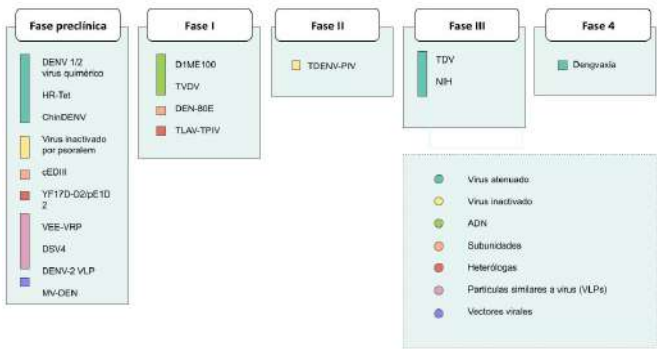


Figura 2. Candidatos de vacunas contra virus Dengue en cada fase clínica. Se muestra un resumen de diferentes plataformas de vacunas y en la fase de estudio en la que se encuentran, siendo *Dengvaxia* (Sanofi) y *Qdenga* (Takeda) las aprobadas actualmente en varios países y la *LATV* (NIH-NIAID-Butantan) es la que sigue y se encuentra cerca de su aprobación. Adaptado de Redoni et al., 2020.

¿Qué hay dentro de una vacuna contra el Dengue y cuándo se deben aplicar?

La inmunidad inducida por la exposición de los diferentes tipos de dengue no otorga una protección a largo plazo contra una segunda infección con otro serotipo y hasta puede ayudar a favorecer la infección. Hasta ahora, el desarrollo de una vacuna tetravalente ha sido un desafío ya que debe inducir una respuesta duradera contra los cuatro serotipos (Wilken & Rimmelzwaan, 2020).

A continuación se pueden observar las dos vacunas que ya están licenciadas, CYD-TDV (*Dengvaxia*, Sanofi); y TAK-003 (*Qdenga*, Takeda), así como su estructura y la frecuencia con que se deben de aplicar las vacunas, ambas vacunas son con virus atenuados, pero difieren en su composición (WHO, 2024).

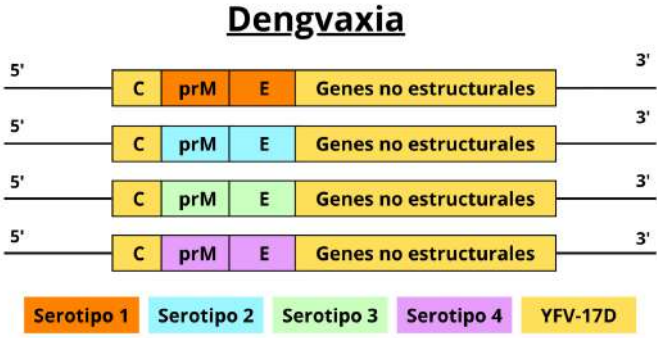


Figura 3. Esquema de la composición de *Dengvaxia*. CYD-TDV o *Dengvaxia* emplea la cepa vacunal YFV-17D (que se muestra en amarillo) como base genética para la expresión de los genes prM y E de DENV1 (naranja), DENV2 (azul), DENV3 (verde) y DENV4 (rosa). Adaptado de Wilken & Rimmelzwaan, 2020.

Dengvaxia es una vacuna quimérica que utiliza la estructura genómica de la cepa YFV-17D empleada para la vacuna contra la fiebre amarilla, a la cual se le reemplaza el gen de las proteínas prM-E por el de cada uno de los serotipos DENV de interés, Figura 3 (WHO, 2024; Wilken & Rimmelzwaan 2020). La vacuna se debe administrar tres veces con intervalos de seis meses cada aplicación, a personas entre los 9–45 o 9–60 años de edad según la institución regulatoria local. En ensayos clínicos demostró una buena eficiencia en la protección de individuos previamente infectados con el virus (pacientes seropositivos). Sin embargo, en aquellos que no fueron infectados con el virus dengue (pacientes seronegativos), se puede incrementar el riesgo de empeorar el virus de la primera infección luego de la vacunación, por lo que se recomienda verificar si el individuo tuvo una infección previa de Dengue (WHO, 2024).

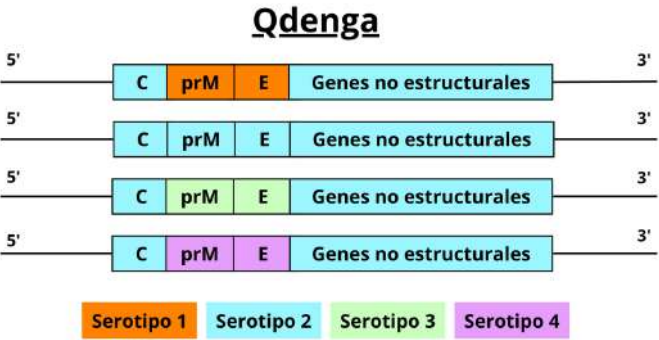


Figura 4. Estructura de la vacuna Qdenga. TAK-003 o Qdenga está conformada por una cepa atenuada de DENV2 y tres virus quiméricos que expresan los genes prM y E de DENV1, 3 y 4 en el contexto de base genómica de DENV2. Adaptado de Wilken & Rimmelzwaan, 2020.

En la vacuna Qdenga, se utiliza como estructura genómica base, la versión atenuada del serotipo 2 de virus Dengue, al cual se le realizaron modificaciones para que expresen las proteínas prM-E de los restantes serotipos del virus dengue, Figura 4 (Wilken & Rimmelzwaan, 2020). La vacunación consiste en dos dosis administradas por vía subcutánea con un intervalo de 3 meses cada una, la franja etaria está comprendida con los individuos de 4 años en adelante (WHO, 2024). Demostró ser efectiva protegiendo frente al serotipo 1 y 2 en personas seropositivas, disminuyendo el número de casos y la demanda de hospitalización de los infectados, aunque en pacientes seronegativos se demostró que la protección no era eficiente frente a los serotipos 3 y 4, pudiendo desencadenar complicaciones en el cuadro clínico (Ministerio-de-Salud-Argentina, 2024).

¿Qué nos espera en el futuro?

LATV es una vacuna tetravalente compuesta por virus atenuados por una delección de 30 nucleótidos en la región no codificante (o UTR) del genoma viral. Para incorporar a la vacuna DENV2 se generó el virus quimérico utilizando como genoma de soporte el del DENV4 (Wilken & Rimmelzwaan, 2020), Figura 5. Los resultados obtenidos hasta la actualidad en ensayos clínicos demuestran que genera una amplia protección contra los cuatro serotipos, aplicando una dosis, independientemente del estado serológico del paciente (Anumanthan et al., 2025).

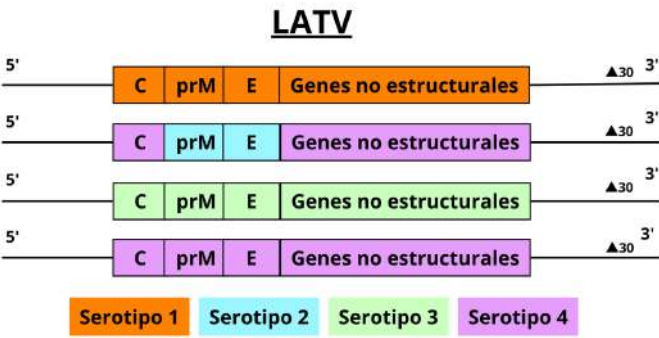


Figura 5: Estructura de la vacuna LATV. TV003/TV005 o LATV se compone de tres virus de que contienen todos los genes estructurales y no estructurales de tipo salvaje, y un virus quimérico, en el que los genes prM y E de DENV4 están sustituidos por los de DENV2. Estos virus están atenuados por una delección de 30 nt ($\Delta 30$) en la UTR 3' del genoma viral. Adaptado de Wilken & Rimmelzwaan, 2020.

Desde el bioproceso hasta tu brazo

Para la producción de diferentes vacunas virales de uso humano, se utilizan líneas celulares continuas, tales como Vero, WI-38, MRC-5, MDCK, HEK-293, entre otras. Por sus características biológicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diferentes agencias regulatorias a nivel global, las consideran seguras para la producción de vacunas humanas. Las vacunas contra el dengue que se encuentran en fases 3 y 4 (Qdenga, Dengvaxia y LATV), se producen en cultivos de células Vero, que al poder cultivarse en condiciones libres de suero y en microportadores, las convierte en un sustrato ideal para la producción de vacunas virales en escala de biorreactores, Figura 6. Esta plataforma es especialmente crucial durante epidemias o pandemias, donde se necesita un escalado productivo rápido (Kiesslich & Kamen, 2020).

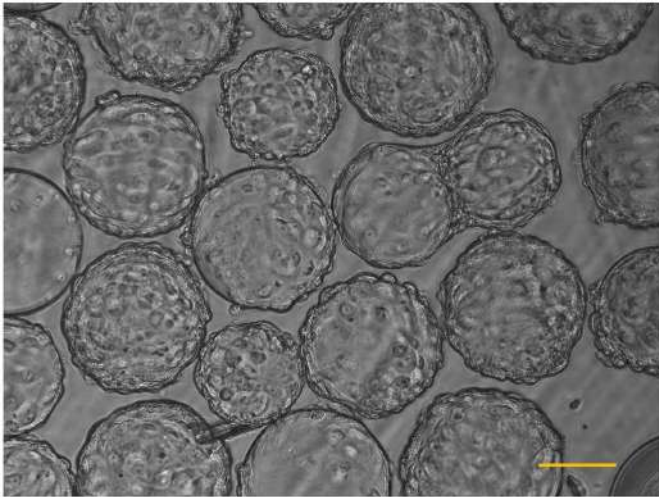


Figura 6. Células Vero en microportadores. En la imagen se observan células Vero cultivadas sobre microportadores esféricos, que se mantienen en suspensión en biorreactores tanque agitados. Con este sistema se pueden alcanzar escalas que van desde unos pocos mililitros hasta miles de litros. Barra = 100 μm . Imagen cedida por el Dr. Carlos Palacios.

¿Cómo se fabrican estas vacunas?

El proceso se divide en dos etapas principales, comúnmente denominadas *upstream* y *downstream*, en la primera se trata de una suspensión viral que luego se purifica y deja en condiciones adecuadas para la generación del ingrediente farmacéutico activo utilizado posteriormente para la formulación de las vacunas.

En el proceso de *upstream*, por cada virus, se infectan biorreactores conteniendo cultivos de alta densidad, por ejemplo de células Vero (Figura 7) con las diferentes versiones de virus utilizados en las vacunas, estos equipos permiten el control estricto de las variables que permiten el correcto crecimiento y rendimiento del cultivo infectado, tales como pH, O₂ disuelto, temperatura, entre otras (Fang et al., 2022). En el proceso de *downstream*, las partículas virales cosechadas del cultivo se concentran y purifican de manera de mantener su viabilidad y condiciones adecuadas para su formulación como vacuna liofilizada: *Qdenga* y LATV, o vacuna en forma líquida: *Dengvaxia*. Tanto durante el proceso de manufactura como finalmente en los lotes de producto final, se realizan controles rigurosos dirigidos a mantener la eficacia y seguridad de cada vacuna antes de ser liberadas para su uso.

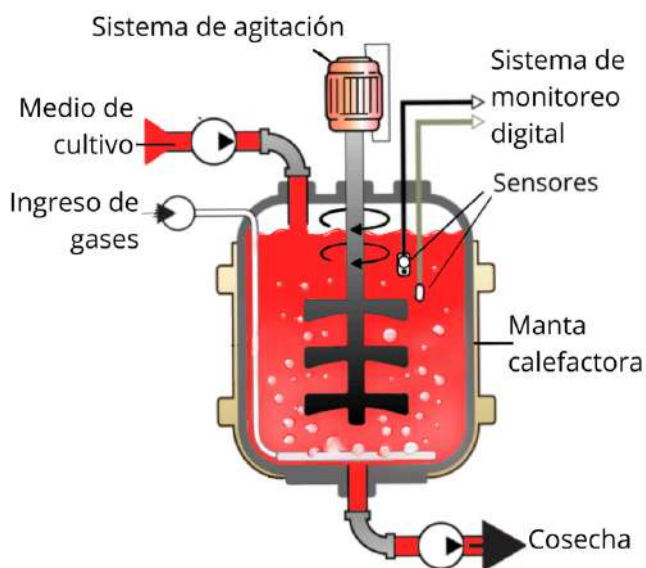


Figura 7. Esquema general de las partes de un biorreactor. Se muestra e indican las partes principales de un biorreactor utilizado en biofarma, que generalmente consiste en un tanque agitado, donde actualmente la tendencia es la de un diseño descartable donde los componentes que contienen las células infectadas se renuevan luego de cada proceso productivo.

A modo de cierre

Los biorreactores son ampliamente utilizados en la producción de vacunas virales basadas en cultivos celulares en suspensión, con o sin microportadores. Como vimos en este caso, la producción de vacunas virales está estrechamente ligada a la investigación y desarrollo a escala de laboratorio, lo que permite a los científicos académicos e industriales seleccionar las condiciones adecuadas para maximizar el rendimiento y la calidad a escala piloto e industrial. Estos sistemas eficientes y rentables son cruciales para satisfacer la demanda de vacunas, especialmente durante procesos de pandemia o epidemia.

Referencias

Anumanthan, G., Sahay, B. & Mergia, A. (2025). Current Dengue Virus Vaccine Developments and Future Directions. *Viruses*, 17(2), 212. <https://doi.org/10.3390/v17020212>

CDC. (2024). How Vaccines are Developed and Approved for Use | CDC. Retrieved May 22, 2024, from <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>

Fang, Z., Lyu, J., Li, J., Li, C., Zhang, Y., Guo, Y., ... Chen, K. (2022). Application of bioreactor technology for cell culture-based viral vaccine production: Present status and future prospects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 921755. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.921755>

Izmirly, A. M., Alturki, S. O., Alturki, S. O., Connors, J., & Haddad, E. K. (2020). Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity. *Frontiers in Immunology*, 11, 1055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01055>

Kiesslich, S., & Kamen, A. A. (2020). Vero cell upstream bioprocess development for the production of viral vectors and vaccines. *Biotechnology Advances*, 44, 107608. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107608>

Ministerio-de-Salud-Argentina. (2024, March 7). Reunión extraordinaria de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn). Retrieved March 7, 2024, from Tema: Grupo de Trabajo Dengue: proceso de implementación de la vacunación como estrategia integrada de salud pública website: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/03/acta_conain_extraordinaria_7_03_2024.pdf

Pinheiro-Michelsen, J. R., Souza, R. da S. O., Santana, I. V. R., Silva, P. de S. da, Mendez, E. C., Luiz, W. B., & Amorim, J. H. (2020). Anti-dengue Vaccines: From Development to Clinical Trials. *Frontiers in Immunology*, 11, 1252. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01252>

Redoni, M., Yacoub, S., Rivino, L., Giacobbe, D. R., Luzzati, R., & Bella, S. D. (2020). Dengue: Status of current and under-development vaccines. *Reviews in Medical Virology*, 30(4), e2101. <https://doi.org/10.1002/rmv.2101>

WHO. (2024). *WHO position paper on dengue vaccines, May 2024* (pp. 203–224). WHO. Retrieved from WHO website: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9918-203-224>

Wilken, L., & Rimmelzwaan, G. F. (2020). Adaptive Immunity to Dengue Virus: Slippery Slope or Solid Ground for Rational Vaccine Design? *Pathogens*, 9(6), 470. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060470>