

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
OLVIDADAS Y LAS VACUNAS.  
UN DESAFÍO ÉTICO Y CIENTÍFICO.**

DISCURSO DEL  
EXCMO. SR. D. VICENTE EMILIO LARRAGA  
RODRÍGUEZ DE VERA

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 13 DE OCTUBRE DE 2022  
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA  
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA VALLET REGÍ



Madrid, 2022

© De los textos, sus autores

**Edita:** Real Academia Nacional de Farmacia

**ISBN:** 978-84-122587-5-2

**Depósito Legal:** M-24779-2022

## ÍNDICE

Agradecimientos .....	5
Las Enfermedades Olvidadas .....	8
Virus .....	8
Bacterias.....	10
Helmintos.....	12
Mosquitos y dípteros vectores.....	13
Protozoos.....	14
Las vacunas.....	17
Contestación de la Excma. Sra. Doña María Vallet Regí.....	25



Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.  
Excmos. Sres Sras. Académicos.  
Sras. y Sres.  
Queridos amigos.

Es un honor para mí estar en esta Academia, leyendo mi discurso de entrada en la misma como académico de número, para hacerme cargo de la medalla 36 de la Corporación. En un lugar por el que han pasado tantos y tan buenos científicos, a lo largo de sus más de dos siglos y medio de vida. He de declarar que intentaré estar a la altura de los que me han precedido, poniendo todo mi esfuerzo en ello.

Antes de nada, quisiera expresar mi agradecimiento a los miembros actuales de la Academia, por haberme elegido, asegurándoles que pondré todo mi esfuerzo en mantener el alto nivel de exigencia intelectual de esta casa. Este agradecimiento, tiene que ser especial para los Profesores Nombela, Sentandreu y Vallet-Regí por haber presentado mi candidatura a la Academia. En el caso de la profesora Vallet-Regí, este agradecimiento es también por haber aceptado la propuesta de la Junta de Gobierno de la Academia para hacer el discurso de recepción por parte de la Corporación en este acto.

Es obligado hacer una referencia, en este caso muy gustosa, a mi antecesor en la medalla, el Prof. Pintor Just, catedrático de Bioquímica en la Universidad Complutense de Madrid en la Facultad de Óptica, donde dirigió el grupo de bioquímica farmacológica del ojo. Tuvo una excelente formación en Alemania y el Reino Unido lo que le permitió formar un grupo de gran producción científica. Cuando ingresó en esta Academia se integró rápidamente y desarrolló una gran actividad. No solo ejerció de Secretario General con gran eficacia y buen hacer, sino que fue un ejemplo personal de entereza y afabilidad para todos.

En este momento, quiero agradecer la ayuda de muchas personas que han contribuido a que pudiera llevar a cabo mi carrera científica. No quisiera olvidar aquí al Profesor Emilio Muñoz, también miembro de esta corporación que fue mi director de tesis y del que aprendí, no solo la técnica de trabajo, sino también la seriedad y honradez en los planteamientos y el análisis científico. Después de tantos años, me sigo honrando con su amistad.

Yo, me considero una persona afortunada. A lo largo de mi vida, siempre he encontrado personas e instituciones que me han ayudado en mi desarrollo per-

sonal. Desde que comencé el Bachillerato en la década de los años cincuenta del siglo pasado, gracias a una beca de lo que entonces se llamaba el Patronato de Igualdad de Oportunidades (P.I.O.) del Ministerio de Educación, hasta el final de mis estudios universitarios en las facultades de Ciencias y Medicina. Luego, mi formación post doctoral se realizó gracias a becas de la Organización Europea de Biología Molecular, el Comité Fullbright y los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos de Washington. En todos los laboratorios en los que estuve, en la Universidad Hebrea y el Instituto Weizmann de Israel, el Laboratorio Europeo de Biología Molecular y las Universidades: John's Hopkins de Baltimore, Nueva York y Harvard, aprendí a ser mejor científico y espero que mejor persona.

Nadie hace este trabajo solo, mis compañeros de laboratorio en las distintas épocas me han ayudado mucho. Los Drs. Marquet, Azocar, López Bote, Guerrero, Pérez Maceda, Ossorio, Alonso, Alcolea y también mis amigos Antonio García, Marta Arias y Antonio Álvarez son también responsables, en parte, de que yo esté hoy aquí. Lo mismo sucede con mis queridos compañeros y sin embargo amigos, como se decía antes, los profesores Jesús Ávila y Mariano Barbacid, a los que debo, además de amistad, muchos años de conversaciones sobre ciencia y tantos otros temas.

He dejado para el final, pero no por su menor importancia, a mi familia. Empezando por mi madre que tanto se sacrificó, para que mi hermano y yo estudiáramos. Corrían los años cincuenta del siglo XX, estudiar no era algo tan frecuente como ahora y España se encontraba inmersa en una crisis que podríamos calificar de crónica. Solo para proporcionar un dato objetivo sobre la situación de nuestro país en aquel entonces, España alcanzó, entre 1952 y 1954 el producto interior bruto que había tenido en 1935. También, he de agradecer aquí, a mi mujer, Marga, médico neurofisiólogo y a mi hijo, Jaime, farmacéutico y científico, el apoyo y el cariño que siempre me han brindado, comprendiendo las ausencias que tenemos los científicos por nuestra dedicación al laboratorio. Nunca se lo agradeceré lo suficiente.

A la hora de escoger el tema de este discurso no he tenido dudas. Las enfermedades infecciosas y dentro de estas, las olvidadas que son un tema, desgraciadamente, de actualidad y que va a ser recurrente en los próximos años, porque constituyen un foco constante de inestabilidad para la salud mundial. El concepto de Salud ha evolucionado y actualmente se entiende como un todo, sin que se puedan establecer compartimentos estancos. La salud global exige que todos los componentes de la misma tengan un comportamiento armónico y que la salud

humana no se vea afectada por la salud de los animales y por los cambios en el Medio Ambiente. Un buen ejemplo lo tenemos en la actualidad con la pandemia Covid 19 que con toda seguridad se ha producido por un salto de la barrera inter-específica de una infección viral y que ha afectado a cientos de millones de personas en todo el mundo con más de quince millones de muertos, como mínimo, de acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud. Nuevos brotes de enfermedades infecciosas siguen inquietando a nuestras sociedades. La viruela del mono, otra zoonosis y la gripe aviar que viene avisándonos con pequeños brotes desde hace años, constituyen un aviso de la nueva situación a la que nos enfrentamos y sobre la que debemos estar alerta.

La solución que las vacunas proporcionan a las infecciones es una de las más efectivas y evita que volvamos a las situaciones de indefensión que han caracterizado históricamente a las epidemias. La aparición recurrente de las mismas a lo largo de nuestra historia ha supuesto y supone, un reto científico de primera magnitud que requiere de una ciencia de excelencia para afrontar los problemas técnicos y de un compromiso ético, para que estos resultados de protección alcancen a las poblaciones más desfavorecidas. Esto es inexcusable en una sociedad avanzada como queremos que sea la nuestra que no debe dejar atrás a los más pobres.

La denominación de Enfermedades Olvidadas es en realidad un eufemismo para referirnos a un grupo de enfermedades que afectan, con mayor frecuencia, a una parte importante de la población mundial que está olvidada, por la parte más favorecida de la misma. No me voy a referir aquí a problemas tan importantes como la desnutrición que mata a un niño menor de diez años cada cinco segundos o el hecho de que mil millones de personas no tengan acceso al agua potable, o que mil ochocientos millones de personas no tienen acceso a medicamentos. Estos hechos, tristes, inciden gravemente en el desarrollo de estas enfermedades, pero aquí trataremos del aspecto médico y biológico de este tipo de afecciones.

Las Enfermedades Olvidadas o como se decía hasta hace muy poco tiempo, *Neglected Tropical Diseases*, ya que se desarrollaban mayoritariamente en las zonas tropicales o subtropicales. Actualmente, en esta sociedad global, la frecuencia de los movimientos migratorios y turísticos ha hecho que la limitación geográfica haya desaparecido prácticamente. La gran epidemia de gripe del año 1917 que el ejército norteamericano trajo a Europa desde Fort Riley, en Kansas, había comenzado, probablemente, varios años antes, en los alrededores de Sanghai. Un siglo después, la Covid 19, procedente también de China, desde un mercado de Wuhan, tardó menos de un mes en convertirse en una pandemia mundial.

Tenemos pues que enfrentarnos a las enfermedades infecciosas desde una perspectiva diferente, dado que las modificaciones introducidas en el medio ambiente por el hombre, hacen que surjan oportunidades nuevas para los microorganismos que estos no dudan en aprovechar, originando nuevas endemias o reviviendo algunas que creíamos superadas en los países desarrollados. Esto hace que una actitud de vigilancia permanente y de respuesta rápida ante la aparición de nuevos brotes resulte indispensable para evitar o, al menos, reducir al mínimo, las consecuencias devastadoras de una nueva epidemia.

Actualmente, como ya he indicado, hay que contemplar la salud como un todo y se ha acuñado el concepto de “Una Sola Salud” traducción del inglés, *One Health* que considera que la protección de la salud humana está íntimamente relacionada con la salud animal y el Medio ambiente. De hecho, muchas de las enfermedades de las que voy a hablar son zoonosis.

## Las Enfermedades Olvidadas

La Organización Mundial de la Salud incluye diecisiete entidades distintas dentro de la Enfermedades Olvidadas. Incluidas en cuatro grandes grupos diferentes, según el tipo de agente causante: virus, bacterias, protozoos y helmintos. Considerando los agentes infecciosos de menor a mayor complejidad. Yo aquí voy a hacer un cambio y dejaré para el final a los protozoos ya que han sido y son el objeto de mi trabajo en estos últimos treinta años. Me permitirán esta licencia y que me extienda un poco más en ellos. Además, como no quiero aburrirles, no hablaré de todas. La selección es, evidentemente, personal.

## Virus

El **Dengue**, es una enfermedad viral conocida desde la antigüedad. Su nombre procede del Suahili “*ka denda kepo*” que era el nombre que daban en América los esclavos africanos a una enfermedad que cursaba con fiebre y calambres, debida, según ellos, al ataque de un espíritu malo. Existen ya referencias a esta enfermedad en el siglo III en China que la asocian al vuelo de los mosquitos y a las *aguas venenosas*. Ya hay referencias históricas en el siglo XVI. Durante los ataques de los piratas Francis Drake y el Conde de Cumberland a Puerto Rico, el dengue diezmó las tripulaciones de ambos y contribuyó, seriamente, a que tuvieran que abandonar la isla. En español se la ha conocido como fiebre *rompehuesos* o *quebrantahuesos* por sus dolores osteoarticulares. Tenemos que llegar hasta el siglo XX para que Burton y Siler describieran la transmisión por el mosquito *Aedes*.



La fiebre hemorrágica y el choque por dengue fueron por primera vez referidas en América Central y Sudamérica en 1981, en aquellas personas que habían contraído el serotipo DENV-2, y que ya habían tenido contacto previo con el serotipo DENV-1. Vemos pues que las enfermedades evolucionan, en muchos casos a peor. En este siglo, se ha convertido en la segunda enfermedad transmitida por mosquitos con alrededor de 40 millones de casos de Dengue y varios cientos de miles de casos de dengue hemorrágico cada año.

La **fiebre amarilla o vómito negro** que cursa con ictericia y hemorragias gástricas fue una enfermedad de gran importancia, sobre todo en el Caribe. Diezmó al ejército francés en la revolución de Haití (mató a más de la mitad de sus componentes en 1802) e influyó decisivamente en el triunfo de la rebelión. Aún hoy, las poblaciones no vacunadas en muchas naciones en desarrollo del África y América del Sur continúan en gran riesgo. La Organización Mundial de la Salud estima que, en la actualidad, la fiebre amarilla afecta a unas 200.000 personas cada año y mata a 30.000 de ellas, en poblaciones no vacunadas. En el estudio de esta enfermedad tuvieron importancia dos españoles. El químico y cirujano Juan Manuel Aréjula que describió un brote de la enfermedad en el Siglo XVIII en Andalucía y el médico cubano-español Carlos Finlay que describió su transmisión por el mosquito *Aedes* en 1881. El saneamiento de la Habana en 1901 acabó prácticamente con la enfermedad en Cuba.

La **rabia**, es una enfermedad zoonótica viral causada por un Lyssavirus tipo 1 de la familia de los Rhabdovirus. Este virus, ataca al sistema nervioso central originando una encefalitis mortal casi en el 100% de los casos. Se transmite entre mamíferos, incluido el hombre, mediante mordeduras de animales infectados o el contacto con piel y mucosas. El transmisor principal es el perro, pero también zorros, zorrillos, mapaches, mofetas, etc... Según la Organización Mundial de la Salud, mueren anualmente no menos de 55.000 personas por esta enfermedad, a pesar de la vacunación masiva que se lleva a cabo de los perros domésticos, fundamentalmente en los países occidentales. Actualmente, en Europa, existe una nueva oleada de esta enfermedad transmitida por animales salvajes que se ha originado en la Europa del Este que está penetrando en la Península Ibérica por los Pirineos. Afortunadamente y gracias al Dr. Louis Pasteur podemos combatirla.

El virus de **Ébola** es un Flavovirus que produce una fiebre hemorrágica, descrita por primera vez en el Zaire, actualmente República del Congo en el año 1976. Es una fiebre infecciosa con un elevado porcentaje de mortalidad, aproximadamente del 50%. Los síntomas a menudo comienzan con fiebre, dolor de cabeza severo, dolor de garganta, debilidad general, dolor abdominal, diarrea y

vómitos. Los síntomas tardíos incluyen hemorragias (internas y externas), insuficiencia orgánica, y muchas veces, la muerte. Se transmite entre humanos a través del contacto físico cercano y directo con fluidos corporales infectados, de los cuales los más infecciosos son la sangre, las heces y el vómito. El virus también se ha detectado en la leche materna, la orina y el semen. Este virus permanece en los convalecientes durante un periodo variable de entre 70 y 90 días. Existe una vacuna disponible y dada su letalidad se extiende poco, afortunadamente.

## **Bacterias**

Voy a nombrar aquí algunas de las enfermedades olvidadas producidas por bacterias: la lepra, la úlcera de Buruli, el Pian o frambesía y el tracoma.

**La lepra o enfermedad de Hansen** es una enfermedad infecciosa crónica producida por una bacteria del género *Mycobacterium* que como saben, es, en el caso de las patógenas, de hábitat intracelular, lo que dificulta la acción del sistema inmune para combatirlos. En este caso el responsable es el *Mycobacterium leprae* descubierta en 1874 por el noruego Hansen que afecta fundamentalmente a los nervios periféricos, aunque también puede infectar, piel, mucosas o huesos. Produce desfiguraciones, deformidades, amputaciones e incapacidad. Se conoce desde hace cuatro mil años. En la antigüedad se pensaba que los leprosos enfermaban como castigo divino por sus pecados y se solía relacionar con la lujuria y con la promiscuidad, por lo que se acostumbraba expulsar a los enfermos de las comunidades y desposeerlos de sus bienes. En la Edad Media, los que padecían esta enfermedad llevaban unas pequeñas tablas en la mano, llamadas tablillas de San Lázaro, o campanillas, las cuales, al golpearse entre sí o agitarse servían para avisar a la gente a su paso, cuando se les permitía mendigar o realizar algún peregrinaje. Es una enfermedad con estigma social. En 1909, si, todavía en 1909, en España, se decretó por parte del Ministerio de la Gobernación que tenía las competencias en Salud y por demanda de la Sociedad de Patologías Exóticas: «la exclusión sistemática de los leprosos» y su “reagrupamiento” en leproserías como medida esencial de profilaxis. Las leproserías siguen funcionando, aunque queden muy pocas, como la de Fontilles en Alicante. En 2002 la enfermedad era endémica en 91 países según la O.M.S. Se transmite, con dificultad, por contacto y solo a personas genéticamente sensibles. La medicación del enfermo impide el contagio.

**La úlcera de Buruli** está originada por otra micobacteria, el *Mycobacterium ulcerans*. es una enfermedad infecciosa tropical, frecuente en Sudamérica, Asia y

el Suroeste del Pacífico. Necrotizante de la piel (sobre dermis profunda y tejido subcutáneo), que afecta principalmente a los niños, produciendo úlceras masivas, en las extremidades que desfiguran y puede llegar a dejar lesiones incapacitantes de por vida. Se conoce poco de su patogenia. Las úlceras pueden conducir a una infección secundaria del hueso provocando osteomielitis o una sobre-infección secundaria de la herida por otras bacterias. La vacunación con BCG proporciona una cierta protección.

El **Pian o frambesía** es una infección, también tropical de la piel, los huesos y las articulaciones. Es una treponematosi, producida por una espiroqueta el *Treponema palidum pertenue*. No es de transmisión sexual como la sífilis, sino que se transmite por contacto directo, piel a piel, con los fluidos de las lesiones de una persona infectada, y se ve favorecida por la existencia de pequeñas heridas existentes previamente en la piel, o picaduras de insecto. La lesión inicial está repleta de bacterias, y es especialmente contagiosa en los niños que juegan juntos. Entre 1952 y 1964 gracias al programa de prevención de la O.M.S. se pasó desde los 50 -150 millones de casos hasta los aproximadamente 2,5 millones (una reducción del 95%). Al término del programa, la vigilancia epidemiológica del Pian pasó a formar a los sistemas de atención primaria de los países afectados. Sin embargo, la erradicación incompleta condujo a un resurgimiento de la misma en 1970 con un número mayor de casos descritos en la región de África Occidental.

En último lugar, el **Tracoma**, una inflamación de la conjuntiva causada por la *Chlamydia trachomatis*. A esta enfermedad se le ha asignado la ceguera de Homero. A principios del siglo XIX se le achacaba a la exposición al polvo y al calor, siendo conocida como *oftalmia egipcia* entre las tropas de Napoleón. En la vida de San Francisco de Asís, se puede leer que el médico Incola le dice al santo: “Tu viaje a Egipto te dañó mucho los ojos, en tal medida que, si les diera la vuelta a tus párpados, vería en su corteza turgencias como huevas de rana o granos de higo abierto. Sé que el dolor que padeces es extremo. Ya en su tiempo, el médico Alí Ibn-el-Aissa le llamó uña que rasga los ojos...”. El número de personas infectadas se acerca a los 40 millones y, al menos, el veinte por ciento de ellas tienen problemas de visión.

Vemos pues que las bacterias constituyen unos agentes muy efectivos en la producción de enfermedades incapacitantes y dolorosas que están asociadas con condiciones de vida muy malas, en este siglo tan tecnológicamente avanzado.

## Helmintos

Voy a hacer un repaso, breve, a algunas de las enfermedades olvidadas de las que son responsables los organismos más complejos, los helmintos. Estos son responsables de casi la mitad de las enfermedades olvidadas censadas. Afectan a las poblaciones más pobres del mundo, muy especialmente a las que residen en el África Subsahariana. Sus agentes causales pueden ser larvas de helmintos planos que producen quistes en órganos como el hígado y el pulmón como en la hidatidosis. También en el sistema nervioso central como la neurocisticercosis o como los tremátodos que tienen un ciclo complejo con huéspedes vertebrados e invertebrados y que se transmiten por el agua a través de sus larvas como *Schistosoma* o por la ingesta de pescados u otros alimentos contaminados como *Chlonorchis* y *Fasciola*

La **Schistosomiasis** o **Schistosomosis** es endémica en 76 países con más de doscientos millones de personas afectadas con alteraciones que incluyen hemorragias digestivas y genitourinarias. Es dependiente de la calidad del agua. Se ha conseguido controlar en el norte de África mediante el tratamiento de la población infantil y el control de los vectores. Al contrario, se ha introducido en países donde no existía por la construcción de presas o por la migración de poblaciones como ha ocurrido en Djibuti o en Mauritania. La mayoría de los casos proceden del África Occidental y constituyen un peligro para la población local y para los turistas que acuden a las regiones turísticas de estos países, con lagos paradisíacos. Esta infección ha regresado a Europa, a Francia, en los parajes turísticos con estanques de Córcega. Cuando se les da una oportunidad, los parásitos siempre la aprovechan.

La **filariasis** linfática, afecta a unos 120 millones de personas en África, el sudeste asiático y América Central y del Sur. Así como en China e India que produce alteraciones invalidantes. La transmisión es a través de agua o mediante picadura de mosquitos, dependiendo de los géneros de los que se trate. Las **microfilarias** representadas por *Onchocerca volvulus* transmitida por las moscas negras (*Simulium*) produce la llamada **ceguera de los ríos**. La efectividad del tratamiento con Ivermectina y el mantenimiento del uso del Abendazol ha permitido conseguir una notable reducción de la incidencia de las enfermedades producidas por helmintos en la cuenca del río Níger y fundamentalmente de la ceguera, gracias a un programa del Banco Mundial.

No debemos olvidar que las modificaciones en el medio ambiente, no solo afectan a los humanos. Los desequilibrios que se introducen en la geografía,

como las grandes infraestructuras hidráulicas, tienen un efecto directo sobre las poblaciones de microorganismos que pueden verse favorecidos en su crecimiento y afectarán a los habitantes de una zona que no están preparados para enfrentarse a ellos. Igual sucede con las migraciones. Una población que llega a una determinada zona en desarrollo, no está preparada inmunológicamente para enfrentarse a las infecciones endémicas de la misma.

### **Mosquitos y dípteros vectores**

Hay que referirse, antes de pasar a los protozoos y las enfermedades que producen a sus vectores fundamentales, mosquitos, dípteros y chinches. Y para ello recurriré a unos versos de Quevedo:

*Ministril de las ronchas y picadas,  
Mosquito postillón, Mosca barbero,  
Hecho me tienes el testuz harnero  
Y deshecha la cara a manotadas.*

*Trompetilla que toca a bofetadas,  
Que vienes con rejón contra mi cuero,  
Cupido pulga, Chinche trompetero  
Que vuelas comezones amoladas,*

*¿Por qué me avisas si picarme quieres?  
Qué pues que das dolor a los que cantas,  
De Casta y condición de potras eres.*

*Tú vuelas y tú picas y tú espantas  
Y aprendes del cuidado y las mujeres  
A malquistar el sueño con las mantas.*

Estos vectores son fundamentalmente procedentes de tres géneros de mosquito: el *Culex* en áreas urbanas, *Anopheles* y *Aedes* en áreas rurales, acompañados por los dípteros flebotomínidos *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. En el caso de la leishmaniasis. No podemos olvidar a las chinches americanas (Triatomíneos) transmisores de *Tripanosoma cruzi* y la moscas africanas de la Enfermedad del sueño.

## Protozoos

Son tres las entidades consideradas como enfermedades olvidadas causadas por protozoos. Están originadas por especímenes de dos géneros de la familia de los tripanosomátidos: *Trypanosoma ssp.* y *Leishmania ssp.* Las especies de *Trypanosoma ssp.* producen infecciones en distintas especies de animales. En el hombre hay dos entidades infecciosas principales, las tripanosomiasis, una africana y otra americana. En el caso del género *Leishmania*, unas veinte especies del género, producen diversas afecciones conocidas en su conjunto como leishmaniosis.

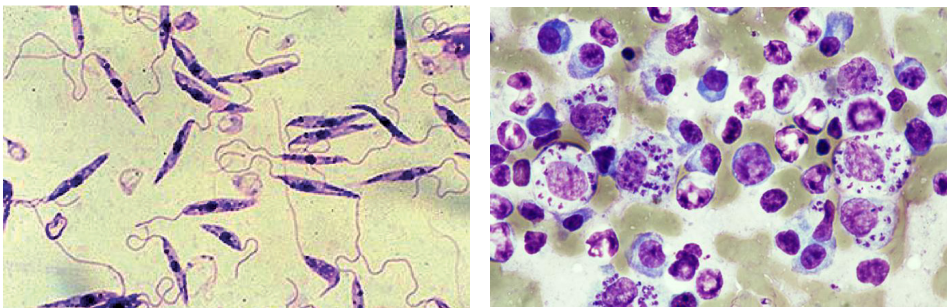
**Tripanosomiasis africana.** Conocida también como la enfermedad del sueño. Fue descrita ya en 1721 y 1803, por Atkins y Winterbottom. Afecta al sistema nervioso central, con periodos de somnolencia. Es letal. Se transmite por moscas del género *Glossina* o mosca Tsé-tsé. Es endémica en 36 países africanos. Producida por dos subespecies de *Trypanosoma brucei* (*rhodesiense* y *gambiense*).

**Tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas.** Producida por *Trypanosoma cruzi* y descrita por Carlos Chagas, médico brasileño que estudiaba los vectores de transmisión del paludismo o malaria que descubrió, que en las heces de unas chinches había formas flageladas. Las determino y denominó, en honor a su director de tesis, Oswaldo Cruz. Es el primer caso descrito en el que se descubrió el agente causal antes que la enfermedad. Inicialmente, la enfermedad estaba circunscrita al continente americano con seropositividades superiores al 60% en países como Bolivia. Tiene una fase aguda con fiebre en la que el parásito es sensible al tratamiento (Benznidazol). La fase crónica que dura años silente, en un 30- 40%de los casos, visceraliza con dos tipos. Uno que afecta al corazón produciendo una cardiopatía difusa y otro al esófago originando un megaesófago. Con la emigración, los pacientes se han distribuido por todo el mundo. En España, el número de pacientes de la Enfermedad de Chagas controlados por el Sistema Nacional de Salud, supera los 50.000. con focos muy importantes en Murcia y Barcelona. Afortunadamente, en Europa no tenemos la chinche transmisora de la enfermedad y no se puede transmitir.

**La leishmaniosis, Kala-Azar o fiebre Dum Dum.** Es una enfermedad causada por protozoos y descrita en 1901 por William Leishman, un médico del ejército británico en la India en un pueblo cercano a Calcuta llamado Dum-Dum. Describe unos cuerpos ovoides en una lesión en el brazo de un soldado, asociados a fiebre, anemia y esplenomegalia. Poco tiempo después, Charles Donovan, médico del Servicio Sanitario de la India, describió los mismos síntomas en un paciente describiendo y nombrando al agente causal como *Leishmania donovani*.

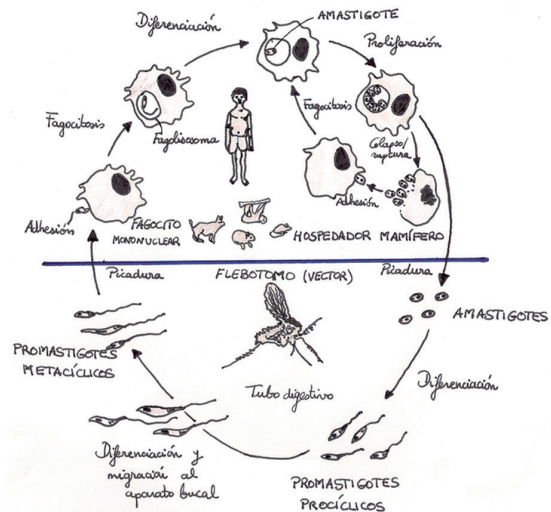
Tiene una prevalencia de 12 millones de casos con una incidencia de cerca de dos millones de casos anuales, de los que un millón y medio corresponde a leishmaniosis cutánea y medio millón a leishmaniosis visceral. La población en riesgo de contraer la enfermedad se calcula en 350 millones de personas. Está presente en la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, África, Asia central, del sudeste, Subcontinente indio y China. Así como en América Central y del Sur, con casos en EE.UU. Presenta distintas formas clínicas que, dependiendo de los autores se consideran entidades clínicas diferentes o no. Estas formas clínicas se asocian a diferentes especies del parásito. Las formas principales de la enfermedad son la leishmaniosis cutánea con lesiones en la piel que suelen curar espontáneamente en un año y medio o dos años. Suele estar causada por *Leishmania major*. Cuando visceraliza afecta a hígado y bazo con hepato-esplenomegalia. Es mortal sin tratamiento con unas 50.000 muertes al año y está causada por dos especies. *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*. Es una zoonosis y también una antroposis. Está descrita la transmisión entre humanos. El huésped principal es el perro y algunos cánidos salvajes, aunque también puede estar en otros animales como liebres salvajes o pequeños mamíferos como coatíes y zarigüeyas. Hubo un brote humano muy importante en Leganés. Madrid, hace nueve años, en el que el intermediario fueron las liebres. El vector transmisor es la mosca de la arena, con dos géneros principales *Phlebotomus* o *beatilla*, en el Viejo mundo y *Lutzomya* en el Nuevo Mundo. Existen otras variedades clínicas como al mucocutánea en Centro y Sud-América en la que el parásito penetra en las mucosas naso-genianas produciendo destrucciones deformantes y que está causada por diferentes especies. También existen recidivas como la enfermedad post Kala-Azar.

El parásito es un protozoo con un ciclo digenético, con una forma externa, móvil, alargada con flagelo, presente en el vector, llamada promastigote y otra intracelular en el mamífero, redondeada que coloniza células macrofágicas, lo que le permite evadir la respuesta inmune y sobrevivir en él.



**Figura 1.** Especímenes de *Leishmania infantum*. Izquierda. Promastigotes en cultivo. Derecha. Amastigotes dentro de macrófagos medulares de perro. Tinción con Giemsa.





**Figura 2.** Ciclo biológico de *Leishmania*. Parte superior, ciclo intracelular en el mamífero. Parte inferior, ciclo extracelular en el vector díptero.

El parásito, de 500 a 900 especímenes, entra en el mamífero mediante la picadura del díptero y los especímenes, son atacados por el sistema del complemento. Los que resisten, aproximadamente un diez por ciento, se refugian en células macrofágicas donde se transforman en la forma amastigote y se reproducen provocando el estallido de la célula. Los amastigotes liberados infectan nuevas células y así sucesivamente. Cuando una célula infectada es captada en la picadura del vector, la célula se destruye, los amastigotes salen al exterior y se transforman en la forma móvil de *Leishmania*, promastigote. Se fijan a la pared del digestivo y van ascendiendo a lo largo del mismo hasta la probóscide, donde quedan listos para una nueva infección por picadura.

En este ascenso, hay un proceso de gran interés y es que se produce el desarrollo de los promastigotes desde una fase muy poco infectiva (procíclicos) en la parte baja del digestivo hasta una forma muy infectiva (metacíclicos) en la probóscide del vector. Esto es, el parásito, se “capacita” para la infección a lo largo del ascenso por el tubo digestivo. Los genes muestran una expresión diferencial. Este proceso que se puede reproducir *in vitro*, permite detectar en el laboratorio aquellos genes que se sobre expresan coincidiendo con la preparación para la infección y, por tanto, localizar genes relacionados con la infectividad del parásito. Estos genes, como veremos más adelante, son candidatos para el desarrollo de vacunas de tercera generación frente a la enfermedad. El tratamiento, basado en antimoniales pentavalentes, el Pentostam y el Glucantime, se utiliza hace más



de medio siglo. No obstante, la aparición de recidivas es un fenómeno a tener en cuenta en este caso, como en tantos otros en los que se ha producido la utilización de la misma medicación durante muchos años, originando la producción de resistencias. En este caso, como en tantos otros, el desarrollo y producción de vacunas se presenta como la opción más segura y fiable para combatir la enfermedad. Existen nuevos fármacos biológicos que tratan de cortar el ciclo del parásito en su huésped principal, el perro, para que descienda el número de casos humanos, como el caso de *Neoleish*<sup>TM</sup>, desarrollado en nuestro laboratorio que con unas protecciones superiores al 60% en los animales vacunados, empiezan a combatir la transmisión de la enfermedad visceral al hombre.

## **Las Vacunas**

***Según la Organización Mundial de la Salud, una vacuna es una preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad, mediante la estimulación de la producción de anticuerpos y la activación de las células del Sistema Inmune.*** Claro que cuando se utilizó la primera vacuna, la desarrollada por Eduard Jenner, en Inglaterra, a finales del siglo XVIII no se sabía que eran los anticuerpos, ni que era un virus. Simplemente se sabía que la viruela era una enfermedad con una mortalidad elevadísima que constituía un auténtico azote de la sociedad de aquel tiempo. Este médico rural descubrió que los vaqueros que sufrían la viruela de las vacas, no enfermaban y probó con la secreción de las pupas que producía esta enfermedad y comprobó que protegía a las personas de la viruela. Este método se llamó variolización y el fármaco, vacuna que viene de vaca. Tenemos que remontarnos a medio siglo antes cuando la esposa del embajador británico en Constantinopla, lady Montague, descubrió que la familia del sultán y las clases altas en Turquía utilizaban este método para proteger a sus hijos. Este método, parece que procedía de China. Ella también lo hizo en su familia y a su vuelta consiguió que se variolizara al príncipe de Gales. Previa prueba con la servidumbre, no faltaba más. No obstante, este método se olvidó y el descubrimiento del Dr. Jenner fue absolutamente original. Su descubrimiento tuvo gran repercusión científica, p.ej. en la Royal Society que le admitió como miembro y le tuvo en gran consideración, pero a nivel popular no fue exitoso en absoluto. Los que hoy llamaríamos antivacunas que evidentemente no son un invento nuevo, editaron grabados y panfletos mofándose de la vacuna. No así en Francia y España, donde se popularizó el método. De hecho, en nuestro país, los vacunados aparecían en la Gaceta Oficial, lo que da una idea de la importancia que se daba a la viruela y ha haberse librado de ella mediante un procedimiento, entonces novedoso. El rey Carlos IV, muy traumatizado por la enfermedad de una

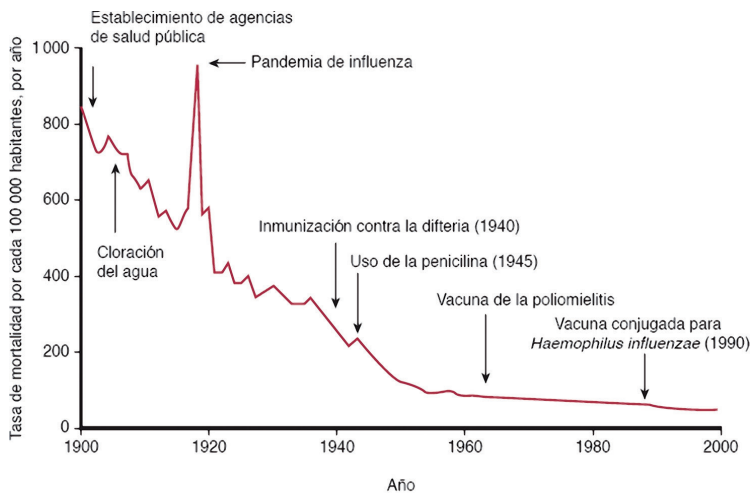
de sus hermanas, no solo vacunó al ejército, como hizo la Convención francesa, sino que promovió en 1806-1809 la Expedición Filantrópica de la Vacuna dirigida por el Dr. Bálmis que libró de la enfermedad y de la muerte a decenas de miles de personas en los reinos de Ultramar: toda América Central y del Sur y Filipinas, incluyendo posteriormente a las islas de Guam y las Marianas. Además, esta expedición desarrolló un método de transporte *in vivo* de la vacuna que fue utilizado posteriormente.

De hecho, el propio Jenner escribió al Dr. Balmis diciendo que la expedición había sido el acontecimiento sanitario más importante que había sucedido en la época con su vacuna.

Comienza un tiempo en que se van descubriendo cada vez más agentes patógenos responsables de enfermedades que tenían incidencias muy elevadas y que causaban gran mortandad. Al mismo tiempo, el descubrimiento de los agentes causales de las enfermedades infecciosas, llevaron a los científicos a utilizarlos como vacunas frente a diferentes enfermedades. A partir de 1870 se descubrieron los agentes causales de gran parte de las enfermedades que afectaban a la sociedad de ese tiempo y como consecuencia se produjo el desarrollo de vacunas frente a las grandes enfermedades infecciosas conocidas durante los siguientes ochenta años. El cólera, la rabia, la difteria, la fiebre amarilla, el tétanos, etc..., etc... fueron dejando de ser causa de grandes epidemias y mortandades.

Un hecho fundamental para el desarrollo de las vacunas se produce al final del siglo XIX cuando von Berhing y Kitasato ponen la base científica de las mismas y descubren la existencia de unos elementos en el suero de los pacientes que han sufrido determinadas infecciones que impiden que vuelvan a padecerlas. Los llamaron *Anticuerpos* y son la base del desarrollo de las vacunas clásicas. La que podemos llamar Edad de Oro de las vacunas se basó fundamentalmente en la producción de vacunas efectivas frente a enfermedades víricas y bacterianas cuyos agentes patógenos podían bloquearse y, por lo tanto, prevenir la enfermedad, con anticuerpos. Los nombres señeros de Kock, Pasteur, Hansen, Salk, etc... consiguieron con su investigación básica descubrir muchos de los microorganismos responsables de enfermedades que habían diezmando a las poblaciones hasta entonces y contribuyeron decisivamente al desarrollo de las vacunas y a disminuir la incidencia de diversas enfermedades mortales hasta ese momento. La peste, el tétanos, el cólera, la rabia, la difteria o la poliomielitis, entre otras epidemias, vieron el principio de su fin con los nuevos conocimientos y teorías que se desarrollaron a lo largo de esos ochenta años.

En conjunto, puede decirse, sin exageración que la historia de la Salud Pública durante el Siglo XX ha sido una historia de éxito. La gráfica de la tasa de mortalidad debida a enfermedades infecciosas por cien mil habitantes es una curva claramente descendente. No solamente fue el descubrimiento y producción de las vacunas, sino también los efectos de la aplicación a la vida real de la Teoría Infecciosa que llevó a la cloración del agua y la implantación de los sistemas de depuración de aguas en los núcleos urbanos, fue el fin del “**Agua vaa**” que avisaba al viandante de que debía protegerse de inmediato de un aluvión de inmundicias. En la gráfica de la Figura 3, se juntan los nuevos conocimientos de higiene pública y el desarrollo de vacunas y medicamentos. Algunos tan importantes como la penicilina de Alexander Fleming que abrió un nuevo mundo de tratamientos con los antibióticos, o como la vacuna frente a la difteria en 1940.



Fuente: Kenneth J. Ryan, C. George Ray: *Sherris. Microbiología médica*, 6e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

**Figura 3.** Tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas por cien mil habitantes a lo largo del siglo XX.

La introducción de las vacunas y su utilización masiva, sobre todo en la población infantil, produjo unas bajadas espectaculares en las tasas de incidencia, como sucedió en los casos de la difteria, la poliomielitis y el sarampión que prácticamente desaparecieron en un periodo de diez años.

No obstante, la casi eliminación de las enfermedades que se podían combatir con vacunas que producían anticuerpos y bloqueaban a los agentes infecciosos

correspondientes, dejó al descubierto aquellas enfermedades cuyos agentes causales necesitaban otro tipo de acción del sistema inmune para ser controlados y eliminados. En principio, aquellos patógenos que necesitaban de la actividad de una respuesta inmune de tipo celular. Enfermedades tan importantes como la tuberculosis pulmonar, por ejemplo. Ya que, aunque existe una vacuna, la Calmette-Guerin, basada en un bacilo de la tuberculosis bovina (BCG) que se había atenuado mediante pases del mismo en cultivos de laboratorio y que existe desde hace cien años, no es efectiva frente a la variante pulmonar de la enfermedad. Lo mismo sucede con el paludismo o malaria. Este tipo de enfermedades necesitarían muchos más años de investigación para conseguir vacunas efectivas que se vislumbran en este momento para dentro de pocos años.

En conjunto, las vacunas se clasifican, actualmente, en diferentes tipos por su producción y mecanismo de acción. Las vacunas clásicas pueden ser:

- a. *Atenuadas*. Están constituidas por cepas de los microorganismos patógenos que se han cultivado en los laboratorios hasta que pierden su virulencia y confieren protección a las personas al activar su sistema inmune. Como es el caso de la BCG.
- b. *Inactivadas*. Que utilizan los microorganismos patógenos activos que han sido tratados con calor o productos químicos y que pierden su capacidad patogénica pero que mantienen su estructura que activa al sistema inmune que protege al individuo vacunado.
- c. *De subunidades*, fragmentos purificados del patógeno o producidos de forma recombinante que activan al sistema inmune frente al microorganismo patógeno completo. Suelen requerir de dosis de refuerzo para mantener la protección.

Existen otras más novedosas algunas de las cuales se han desarrollado durante la pandemia de Covid 19.

- d. *Vectores recombinantes*. Suelen utilizar los genes que codifican para uno de los antígenos del patógeno y utilizan como vehículo otro microorganismo. Normalmente un virus que es inocuo para las personas vacunadas pero que es capaz de infectarlos e introducir el gen del antígeno del patógeno que al ser producido por el huésped activa el sistema inmune frente al mismo. Un ejemplo es la vacuna desarrollada por AstraZéneca frente a la Covid 19 que ha utilizado en virus del catarro del chimpancé como vehículo del gen del antígeno del SARS-CoV-2.
- e. *Vacunas de ADN*. En lugar de un microorganismo utilizan como vehículo un plásmido de ADN sintético que contiene las señales necesarias para entrar en las células del huésped y conseguir que su núcleo fabrique el ARN corres-

pondiente y a continuación sintetizan los antígenos del patógeno que serán reconocidos por el sistema inmune del huésped confiriendo la protección. La vacuna de ADN, pPAL-CSIC, es un ejemplo.

- f. *Vacunas de ARN.* Son iguales a las anteriores, pero introducen ARN del antígeno protector directamente en la célula, normalmente dentro de esferas de lípidos, para facilitar su entrada y para conservarlas, ya que el ARN, al contrario del ADN, es una molécula muy inestable. Las vacunas desarrolladas por Moderna y Pfizer frente al SARS-CoV-2 son los ejemplos más populares.

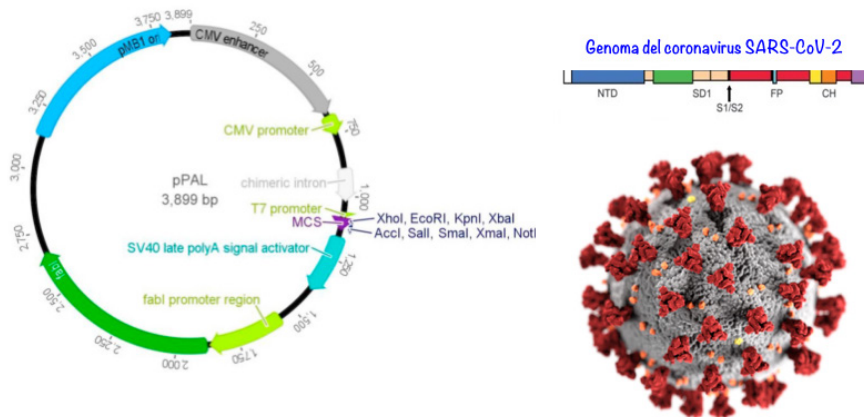
Estos dos últimos tipos son las más novedosas. Hace pocos años que se estaban usando, bien en vacunas animales, como es el caso de las de ADN o en pruebas frente a determinados tipos de cáncer, las de ARN. Este conocimiento básico previo ha permitido su rápida implantación durante la pandemia.

La introducción de estos dos tipos de vacunas ha supuesto la caída de tabúes que existían en la ciencia y que van a suponer, en los próximos años, un avance muy importante en los desarrollos de nuevos medicamentos. Estos eran dos fundamentalmente. La creencia de que el ADN introducido se podría integrar permanentemente en el genoma de la persona vacunada y la existencia de una dificultad técnica, casi insalvable, sobre la labilidad de la molécula del ARN que impediría trabajar con ella.

Vamos a explicar muy brevemente los mecanismos de funcionamiento de estos tipos de vacunas. En el caso de las vacunas de ADN, los genes codificantes de los antígenos del patógeno se introducen en una molécula circular de ADN sintético que contiene todas las señales necesarias para entrar en la célula de que se trate, como puede verse en la Figura 4 que muestra la vacuna diseñada por nuestro grupo para el SARS-CoV-2 y que utiliza el mismo plásmido sintético desarrollado para prevenir la leishmaniosis canina y en el que se introduce el gen codificante de la proteína de superficie que forma una estructura que, al verse mediante microscopía electrónica, parece una corona sobre la superficie del mismo y que le da su nombre de coronavirus. Esta estructura está formada por una proteína, llamada S y forma parte del mecanismo de entrada del virus en las células que va a infectar. Por tanto, se ha elegido como objetivo para todas las vacunas que se han desarrollado, bien sola o acompañada de alguna otra proteína del virus que le confiera propiedades adicionales en la protección.

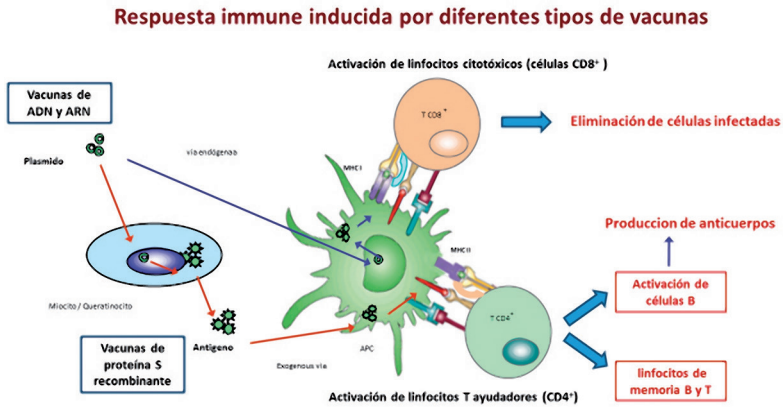
Como se ha indicado, los genes codificantes correspondientes a los antígenos del patógeno se introducen en una molécula circular de ADN sintético que con-

tiene las señales necesarias para entrar en la célula de que se trate, normalmente un miocito o queratinocito en el músculo, alcanzar el núcleo celular y poner en marcha el mecanismo de producción de ADN a su servicio. Crear las moléculas de ARN del antígeno del patógeno que salen del núcleo y van a los ribosomas en el citoplasma donde se produce el antígeno correspondiente que es expulsado fuera de la célula. Esta proteína, es reconocida por la primera barrera de detección del Sistema Inmune, normalmente una célula macrófagica que la reconoce como extraña y activa las células T CD4<sup>+</sup> y las células B para producir anticuerpos específicos que bloquean al antígeno extraño. A la vez se activan las células de memoria que protegerán al organismo activado (vacunado) ante ataques del patógeno en cuestión. Existe otra posibilidad, que la vacuna de ADN entre en una célula macrófagica directamente, p.ej. de la piel y se active el mecanismo, pero en este caso, la proteína producida se presentará por otra vía (endógena) a las células T y se activarán las células CD8<sup>+</sup> que son las encargadas de eliminar a las células infectadas por el patógeno y que están muy relacionadas con la protección frente a las reinfecciones, como se ha visto en la epidemia de Covid 19.



**Figura 4.** Diseño de la vacuna de ADN desarrollada frente a la infección Covid 19. El gen de la proteína S del virus se introduce en el “polilinker” del plásmido pPAL.

En el caso de las vacunas de ARN el procedimiento de activación del sistema inmune es idéntico, pero se introduce el ARN sintetizado del antígeno del patógeno en la célula. Esta molécula va directamente a formar los ribosomas en el citoplasma celular y sintetiza en antígeno del patógeno cuya infección se quiere prevenir. La diferencia con las vacunas de ADN es técnica, no conceptual. Ya que mientras que el ADN es una molécula muy resistente, la del ARN es muy lábil y hay que protegerla de la degradación mediante lípidos, en forma de liposomas que además ayudan a su entrada en la célula objetivo.



**Figura 5.** Mecanismo de acción de las vacunas de ADN, ARN y de proteínas recombinantes en la activación del S.I. tomando como ejemplo la Covid 19.

Aún existe un tercer tipo de vacunas que son muy utilizadas. Se trata de la producción del antígeno del patógeno, producido de forma recombinante mediante el uso de biología molecular en otro microorganismo, en grandes cantidades y que, una vez purificado, será inyectado en los sujetos a vacunar. Una vez inyectado, activará las células CD4<sup>+</sup> del huésped vacunado y, a través de las células B, inducirá la producción de anticuerpos específicos que bloquearían la infección por el patógeno. No obstante, no activará las células CD8<sup>+</sup> y la activación de células de memoria sería mucho más bajo en este caso. Un ejemplo de este tipo de vacunas está en varias de las que se han desarrollado frente a la Covid 19, como la cubana Soberana 2, en uso en la isla desde hace más de un año y la producida por la multinacional farmacéutica Novavax, con unos ocho meses de uso que inducen anticuerpos específicos frente a la proteína S de superficie del SARS-CoV-2. No obstante, al comenzar a desaparecer del torrente sanguíneo los citados anticuerpos, empieza a bajar el nivel de protección frente a la infección y se requiere una nueva vacunación. La vacuna desarrollada por la empresa española Hipra, de Girona es de este tipo.

En conjunto, puede decirse que a las vacunas clásicas desarrolladas durante el siglo XX se le han añadido nuevas formulaciones que incrementan su especificidad frente a las infecciones y activan la respuesta celular del Sistema Inmune, necesaria para hacer frente a los patógenos intracelulares. Esto augura un gran futuro para la prevención de las enfermedades infecciosas que no habían sido controladas por las vacunas productoras de anticuerpos específicos del siglo pa-



sado. Además, abren unas perspectivas muy esperanzadoras en los tratamientos de otro tipo de enfermedades no infecciosas como varios tipos de cáncer o de enfermedades genéticas que requieren la inclusión o la reparación de un gen responsable de alguna carencia en algún elemento de una vía metabólica esencial. Como suele suceder a lo largo de la historia de la ciencia, las rupturas de fronteras en una tecnología acaban siendo aprovechadas por muchos otros campos, no solo el del responsable del avance del que se trate.

Vemos pues que las vacunas constituyen el mejor tipo de fármaco para la prevención de las enfermedades infecciosas desde hace siglo y medio, pero su horizonte se va ampliando y tienen un futuro muy prometedor para otros tipos de enfermedades cuando se ha introducido la genómica en sus mecanismos de acción.

Voy llegando al final de mi exposición y de alguna manera volvemos al concepto original. El avance técnico ha conseguido librar a nuestras sociedades de la amenaza de la enfermedad infecciosa y se vislumbran, de forma muy clara, nuevas aplicaciones a los fármacos de prevención, llamados vacunas fundamentalmente. No obstante, una gran parte de la población mundial no tiene acceso a estos medicamentos. Esencialmente por un motivo económico. Existen organizaciones humanitarias que tratan de paliar esa carencia llegando a acuerdos con las empresas productoras de estos fármacos y con ayuda de la Organización Mundial de la Salud, tratan de que las poblaciones más pobres se beneficien de ellas. Esto debe hacerse dentro de un programa conjunto con la aplicación de algo tan revolucionario como el tratamiento de las aguas residuales y la consecución de que las poblaciones tengan un soporte alimenticio que les permita que su sistema inmune esté en condiciones de enfrentarse a las infecciones que siempre nos acompañarán. Es labor de los científicos el diseñar nuevos fármacos, más eficaces y con menos efectos secundarios indeseables. Es labor de la sociedad en su conjunto que los menos favorecidos tengan acceso a los mismos. Es una responsabilidad que nos concierne a todos.

HE DICHO.



**CONTESTACIÓN DE  
LA EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA VALLET REGÍ**



Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.  
Excmos. Sras y Sres. Académicos.  
Sras. y Sres.  
Amigos todos:

El Profesor Vicente Larraga Rodríguez de Vera tiene acreditada una larga trayectoria de notable valor académico, de la que en esta academia hemos tenido cumplida constancia pues pertenece a la institución, como académico correspondiente, desde principios del año 2006 y ahora, en 2022, pasará a ocupar la plaza de académico de número, medalla 36.

El martes 14 de diciembre de este año, la Real Academia Nacional de Farmacia celebró Junta General Extraordinaria para la votación de los candidatos a la medalla 36 resultando elegido el Excmo. Sr. D. Vicente Larraga.

La medalla 36 la dejó vacante nuestro compañero el Prof. Jesús Pintor Just, que en nuestra academia desarrolló una gran actividad ocupando el puesto de Secretario General, pero el cáncer se lo llevó muy temprano. Todos lo recordamos con enorme cariño.

Como encargada por esta Real Academia de contestar el discurso de entrada del Profesor Vicente Larraga déjenme que empiece por recordar sus realizaciones y logros:

- Es Profesor de Investigación del CSIC, actualmente *ad honorem*.
- Licenciado en Ciencias Biológicas, Licenciado en Medicina y Cirugía y Doctor en Ciencias Biológicas, todo ello por la Universidad Complutense.
- La mayor parte de su carrera la ha desarrollado en el Centro de Investigaciones Biológicas, que desde hace poco lleva el nombre de CIB Margarita Salas.
- Tras doctorarse bajo la dirección del Profesor Emilio Muñoz, realizó varias estancias postdoctorales:
  - 1974/75. Dept of Microbiology. Hadassah Medical School. Jerusalén/Instituto Weizman. Rehovot. Israel. Allí trabajó en estudios de reconstitución de membranas de Mycoplasma y desarrollo de liposomas artificiales.
  - 1978. En el Department of Biology. John's Hopkins University. USA. Trabajó en la caracterización de antígenos glico-lipídicos en membranas de Teratocarcinoma.
  - 1994. En el Department of Pathology. New York School of Medicine. New York University. USA. Allí se dedicó a estudios de genes relacionados con el desarrollo.

Sus Temas de trabajo investigador han sido:

- Estructura y función de membranas biológicas (*Streptomyces* sp. y *Mycoplasma* sp.);
- Desarrollo de antígenos de señal en Teratocarcinoma;
- Expresión de antígenos en células articulares de Artritis Reumatoide;
- Genes de diferenciación relacionados con la capacidad infectiva del protozoo parásito *Leishmania infantum*.

Desde su aterrizaje en el estudio de parásitos, como *Leishmania infantum*, la dirección del trabajo investigador de Larraga se ha caracterizado por un doble compromiso, la Salud Pública y las Enfermedades de la Pobreza.

En efecto, *Leishmania infantum* causa el síndrome de leishmaniasis visceral zoonótica (ZVL) en la cuenca mediterránea y América del Sur.

Se ha demostrado que el parásito coinfecta a los pacientes con VIH, habiéndose detectado algunos brotes en las zonas indicadas y es causante de un problema de Salud Pública, siendo los perros el reservorio del parásito.

El grupo de Vicente Larraga, hace algunos años, ha desarrollado una vacuna para perros basada en el ADN, como forma de administrar, al organismo al que se vacuna, la información genética necesaria para sintetizar el antígeno que ha de estimular la correspondiente respuesta inmunitaria.

Los resultados de este esfuerzo le han permitido desarrollar un plásmido (*material genético bacteriano*) de 3899 pares de bases, que lleva toda la información genética para multiplicarse, al que le incorporaron diversos genes del parásito.

Este plásmido pPAL es el único que tiene la ventaja de no llevar marcadores de resistencia a los antibióticos. Actualmente es único en el mundo. Este vehículo es estable a temperaturas de hasta 60 °C durante un mínimo de dos meses, lo que le hace idóneo para vacunaciones en zonas que no pueden garantizar la cadena del frío.

Y ha puesto a punto una vacuna frente a la leishmaniasis canina. Para ello empezó a trabajar con Hipra, pero al cabo de pocos años la empresa decidió que se iban a dedicar al diagnóstico y cerraron la línea de vacunas.

Pero Larraga ya había comenzado con su vacuna de la leishmaniasis.

Paso a trabajar con Pfizer Salud Animal y transcurridos 6 años también esta empresa decidió reestructurar su subcentral europea de Sandwich, la cerraron y 4500 trabajadores perdieron su empleo.

Le devolvieron la patente a Larraga y fue entonces cuando los de CZ vacunas (luego CZvaccines y ahora Grupo Zendal) se pusieron en contacto con Vicente para iniciar una colaboración que ha resultado muy fructífera para el mundo de las vacunas.

Con el Dr. Esteban y su equipo de ZENDAL, superando las vicisitudes habituales de tener un fármaco biológico, consiguieron el desarrollo de una vacuna frente a la leishmaniasis canina.

El profesor Larraga, sin duda alguna, está en la vanguardia del desarrollo de vacunas frente a la COVID.

La experiencia con la vacuna frente a la leishmaniasis llevó a la Agencia Española del Medicamento a proponerle que se implicase en los esfuerzos en pro de lograr un tratamiento preventivo de la COVID-19.

Como es sabido, la pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 ha movilizado multitud de esfuerzos en pro del logro de vacunas eficaces. A pesar del hito que supone el que dispongamos ya de varias vacunas, eficaces pero limitadas, la última palabra en estas vacunas está aún pendiente de pronunciar.

Lógicamente, el grupo del Profesor Larraga se concentra en vacunas de DNA, aprovechando las posibilidades del plásmido pPAL de incorporar diversos genes del coronavirus SARS-CoV-2, para lograr la deseada inmunización.

Como punto de partida, las vacunas de DNA gozan de una notable ventaja frente a todas las demás que es su notable estabilidad, lo que permite su conservación estable, a temperatura ambiente, durante más de diez semanas.

Los logros, hasta el momento, se han materializado en estudios preclínicos que demuestran:

- Protección de los ratones inmunizados con esta vacuna, frente a la infección experimental por el virus.
- Diversas posibilidades para su administración, que van desde la vía intramuscular, hasta la cutánea o nasal.
- La posibilidad de ser administradas con polímeros nanoestructurados carga-

dos positivamente que canalizan al DNA vacunal al interior de la célula con gran eficacia.

En este trabajo he tenido la enorme fortuna que el profesor Larraga me pidiera la colaboración de mi grupo de trabajo para facilitar la internalización de su vacuna.

Para ilustrarlo dejeme que les ponga un video donde se puede visualizar esta colaboracion que fue auspiciada por el Profesor Larraga.  
<https://youtu.be/WaAWkO7pazI>

Sus publicaciones son importantes en número y calidad ya que son más de 140 artículos y capítulos de libros y las revistas en las que publica son, sin duda, de excelencia tales como Nature; Proc.Nat.Acad.Sci. USA; Nucleic Acid.Res.; Lancet; Int.J.Parasitol.; PlosNTD; Vaccine, etc...)

Cabe mencionar entre otros méritos.

- Ha sido Vocal Asesor de la Sec. Gral. del Plan Nacional de I+D (1987-89) y que colaboró activamente en el desarrollo de la primera Ley de Ciencia (1986).
- Fue Vicepresidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (1989-92)
- Director del Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC (2005-2012).
- Miembro del Steering Committee del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (Heidelberg).
- Miembro del Steering Committee del European Medical Research Council (Estrasburgo).

Y pertenece a Sociedades científicas como:

- Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular; New York Academy of Sciences;
- Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional;
- Sociedad Española de Parasitología. Entre otras.

Y para terminar me gustaría dar una pincelada de su persona.

Yo destacaría que es una buena persona. Que le gusta el deporte, la música y la lectura. Y por encima de todo, un magnifico profesional.

Casado con Marga, también médico, ella neurofisióloga, que sin duda alguna ha sido un excelente pilar en su vida y su carrera.

Y actualmente embarcado en el desarrollo de una nueva vacuna contra la COVID.

Como han visto en el video será una magnífica solución para los países en vías de desarrollo porque su estabilidad y fácil aplicación puede ser la solución para vacunar a toda la población mundial.

Gracias profesor Larraga por su trabajo, esfuerzo y dedicación al desarrollo de vacunas para el bien de la humanidad.

He dicho.

