

INMUNOTERAPIA DE INFECCIONES BACTERIANAS, PARASITARIAS Y
FÚNGICAS

IMMUNOTHERAPY OF BACTERIAL, PARASITIC AND FUNGAL INFECTIONS

Judit Moreano

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Dirección: Av. De la Cultura, Nro. 733, Cusco – Perú

Correspondencia:

Judit Moreano

Teléfono: +51994884140

Dirección: Calle Mariscal Castilla 503 - San Sebastian

Conflicto de intereses: Ningún conflicto de interés

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5310-2200>

INMUNOTERAPIA DE INFECCIONES BACTERIANAS, PARASITARIAS Y FÚNGICAS

RESUMEN

La inmunoterapia ofrece prometedoras estrategias para combatir infecciones bacterianas, parasitarias y fúngicas, utilizando anticuerpos monoclonales, vacunas e inhibidores de puntos de control inmunológico. Este enfoque busca potenciar la respuesta del sistema inmunológico para superar desafíos como la resistencia a antibióticos. Aunque presenta avances notables, persisten desafíos que requieren investigación adicional para una aplicación clínica más amplia y efectiva.

Palabras clave: inmunoterapia, vacunas bacterianas, anticuerpos monoclonales

IMMUNOTHERAPY OF BACTERIAL, PARASITIC AND FUNGAL INFECTIONS

ABSTRACT

Immunotherapy offers promising strategies to combat bacterial, parasitic and fungal infections, using monoclonal antibodies, vaccines and immune checkpoint inhibitors. This approach seeks to boost the immune system response to overcome challenges such as antibiotic resistance. Although it presents remarkable advances, challenges remain that require further research for broader and more effective clinical application.

Keywords: immunotherapy, infectious disease, vaccine, checkpoint inhibition, T-cells

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha emergido como un campo prometedor en el tratamiento de diversas infecciones, abarcando desde bacterianas y parasitarias hasta fúngicas. Este enfoque busca potenciar la respuesta inmunológica del organismo para combatir patógenos, aprovechando estrategias como anticuerpos monoclonales, vacunas, y más recientemente, inhibidores de puntos de control inmunológico. En este contexto, exploramos avances y desafíos en la inmunoterapia de infecciones, destacando investigaciones que han impulsado el desarrollo de terapias

innovadoras. Desde la resistencia antibiótica hasta la búsqueda de soluciones contra parásitos y hongos, la inmunoterapia se erige como un pilar crucial en la lucha contra enfermedades infecciosas, prometiendo transformar el panorama de la medicina y la salud global.

INMUNOTERAPIA DE INFECCIONES BACTERIANAS

El incremento en la creación de patógenos bacterianos MDR o "superbacterias" se atribuye al uso excesivo y mal uso de agentes antibióticos. Estas superbacterias, se estima, ocasionan alrededor de 700,000 muertes anuales a nivel mundial, y se proyecta que esta cifra podría ascender a 10 millones para el año 2050. La falta de opciones de tratamiento eficaces frente a los agentes antibióticos constituye la principal inquietud vinculada a la rápida aparición de estas superbacterias. ⁽¹⁾

Inmunoterapia basada en vacunas

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) es el agente responsable de la tuberculosis (TB) y constituye la principal causa de muertes relacionadas con enfermedades infecciosas. Aunque la única vacuna autorizada para la tuberculosis, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), brinda una protección sistemática contra las formas más severas de tuberculosis juvenil que afectan a órganos fuera de los pulmones, presenta una eficacia limitada en proporcionar inmunidad contra la tuberculosis pulmonar en adultos. ⁽¹⁾

Inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales

Se está reconsiderando el uso de mAb (anticuerpos monoclonales) en el tratamiento de infecciones bacterianas. Los anticuerpos desempeñan un papel crucial en la modulación del sistema inmunológico durante la tuberculosis, como se evidencia en los perfiles de anticuerpos durante la infección latente de la tuberculosis, donde muestran una mejora en la función efectora inmune mediada por Fc. Esto impulsa la destrucción de patógenos intracelulares por parte de los macrófagos, resaltando así el papel protector de estos anticuerpos. Sin embargo, hasta la fecha, ha habido fracasos en el desarrollo de mAb protectores contra *Mycobacterium tuberculosis*

(Mtb). En contraste, varios mAb diseñados para *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* han avanzado con éxito hasta ensayos clínicos. ⁽²⁾

Inhibición de los puntos de control

Entre las formas de inmunoterapia más destacadas en los últimos años, la terapia de inhibición de puntos de control implica el uso de anticuerpos monoclonales (MAb) para desvincular combinaciones de receptores y ligandos que actúan como supresores del sistema inmunológico. Los puntos de control inmunológico son reguladores fundamentales que evitan que el sistema inmunológico del organismo ataque indiscriminadamente a las células normales. Al bloquear la activación de los puntos de control inmunológico que están desregulados y relacionados con la enfermedad, se restablece el funcionamiento normal del sistema inmunológico, permitiendo respuestas inmunológicas mejoradas frente a estímulos más potentes. ⁽¹⁾

La expresión de puntos de control inmunológico en la tuberculosis podría interpretarse como una respuesta fisiológica frente a la presencia crónica de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). La supresión de estos puntos de control podría aumentar tanto la enfermedad infecciosa como la virulencia, como indican investigaciones realizadas en ratones mutantes y células que han examinado la supresión de PD-1. Estas conclusiones se respaldan también mediante investigaciones epidemiológicas. ⁽¹⁾

INMUNOTERAPIA DE ENFERMEDADES PARASITARIAS

Vacunas

La primera y única vacuna humana en uso contra una enfermedad parasitaria es RTS,S/AS01 (Mosquirix, GlaxoSmithKline) que mostró una eficacia limitada (<50%) contra *Plasmodium falciparum* entre los niños. ⁽²⁾

La combinación del antígeno recombinante Tc24 C4 con un agonista del receptor tipo Toll 4 (TLR4) denominado EC6020 demostró tener un efecto sinérgico con el benznidazol, uno de los dos agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Esta combinación logró reducir significativamente la carga parasitaria en ratones al inducir un equilibrio Th1/Th2. ⁽²⁾

Los anticuerpos identificados a través de la respuesta inmunitaria humoral en participantes de ensayos clínicos han conducido a la identificación de anticuerpos monoclonales (mAb) potentes, como los mAb 2530, 2544, 2586 y 2587, dirigidos contra la vacuna candidata Pfs25. Estos mAb tienen la capacidad de bloquear la transmisión del parásito *P. falciparum*.⁽²⁾

Bloqueos de puntos de control

La inhibición de la interacción PD1/PD-L1 mediante anticuerpos monoclonales (mAb) ha demostrado tener potencial terapéutico en ratones para el tratamiento de la malaria y la leishmaniasis. Por otro lado, PD-L2 juega un papel protector en las infecciones por malaria al inhibir la interacción PD1/PD-L1 y al mediar la inmunidad Th1.⁽²⁾

Conjugados de anticuerpos

En un estudio, se demostró la internalización y destrucción de *Trypanosoma brucei*, un parásito, mediante el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos al receptor de haptoglobina-hemoglobina humana (HpHbR), los cuales estaban conjugados con una toxina de pirrolobenzodiazepina. Este proceso se llevó a cabo in vitro.

Un ejemplo del desarrollo de este tipo de terapia es la leishmaniasis. Las opciones terapéuticas convencionales y asequibles para la leishmaniasis visceral (LV) presentan diversas limitaciones, que van desde toxicidad hasta reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Además, el uso de una formulación eficaz basada en lípidos, como AmBisome, se ve restringido principalmente por su elevado costo e inestabilidad en condiciones tropicales. Para superar estas limitaciones, una alternativa más prometedora podría ser comprender a fondo la patogénesis y los eventos inmunológicos que ocurren durante la infección por LV. Esta comprensión resulta crucial para desarrollar estrategias inmunoterapéuticas contra la LV. La inmunoterapia, ya sea sola o en combinación con la quimioterapia convencional antileishmania (inmunoquimioterapia), podría representar una opción terapéutica eficaz en el futuro. Sin embargo, estos esfuerzos requieren una estandarización

clara de los procedimientos, y los modelos animales in vivo podrían ser útiles para comprender la base inmunológica y facilitar la traducción a entornos clínicos. ⁽³⁾

INMUNOTERAPIA DE INFECCIONES FÚNGICAS

La infección fúngica invasiva representa una amenaza emergente y poco reconocida para la salud global. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió la primera lista de hongos que constituyen una amenaza para la salud (**Tabla 1**), con el objetivo de orientar la investigación y las intervenciones de salud pública para fortalecer la respuesta mundial a las infecciones fúngicas y la resistencia a los antifúngicos. Hasta ahora, los medicamentos antimicóticos han tenido éxito solo parcial en mejorar el pronóstico de los pacientes infectados, y esta situación se ve agravada por la rápida evolución de la resistencia a los fármacos en diversas especies de hongos. La prevalencia aumentada de infecciones fúngicas en individuos con deficiencias inmunológicas subyacentes subraya la importancia de un sistema inmunológico íntegro para controlar las micosis. Esto resalta la inmunomodulación como una nueva vía potencial para el tratamiento de las enfermedades fúngicas diseminadas. ⁽⁴⁾

<u>LISTA DE PATÓGENOS FÚNGICOS PRIORITARIOS (OMS 2022)</u>
PRIORIDAD CRÍTICA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Cryptococcus neoformans</i>• <i>Aspergillus fumigatus</i>• <i>Candida auris</i>• <i>Candida albicans</i>
PRIORIDAD ALTA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Nakaseomyces glabrata</i>• <i>Fusarium spp.</i>• <i>Candida parapsilosis</i>• <i>Histoplasma spp.</i>• <i>Mucorales</i>• <i>Candida tropicalis</i>• <i>Eumycetoma</i>
PRIORIDAD MEDIA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Scedosporium spp.</i>• <i>Lomentospora prolificans</i>• <i>Coccidioides spp.</i>• <i>Pichia kudriavzevii</i>• <i>Cryptococcus gattii</i>• <i>Talaromyces marneffeii</i>• <i>Pneumocystis jirovecii</i>• <i>Paracoccidioides spp.</i>

Fuente: elaboración propia

En la actualidad, los agentes antifúngicos, como polienos, azoles, flucitosina y equinocandinas, que están diseñados principalmente para dirigirse a hongos patógenos, continúan siendo la primera opción de tratamiento para pacientes infectados. Sin embargo, su aplicación se ve con frecuencia limitada debido a su eficacia limitada, la presencia de toxicidad fuera del objetivo y la resistencia que emerge entre las especies de hongos. ⁽⁴⁾

Terapia basada en citoquinas ⁽⁴⁾

Los factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), son glicoproteínas secretadas que desempeñan un papel clave como reguladores maestros de las células mieloides, mejorando la mielopoyesis y aumentando sus actividades funcionales.

El G-CSF estimula la proliferación, la supervivencia y la función de los neutrófilos, y, por lo tanto, se puede utilizar para restablecer el número y la actividad de los neutrófilos en pacientes con neutropenia, como aquellos sometidos a quimioterapia contra el cáncer o a trasplantes de órganos. Dado que el riesgo de infección por hongos está directamente relacionado con la duración y la extensión de la neutropenia, se puede emplear el G-CSF junto con agentes antimicóticos convencionales para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes. Además, se ha demostrado que la administración de G-CSF junto con fluconazol o anfotericina B mejora los resultados clínicos en pacientes con leucemia y neutropenia que presentan mucormicosis refractaria.

El GM-CSF, a diferencia del G-CSF, ejerce su acción sobre una variedad más amplia de células mieloides, incluyendo células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, monocitos, megacariocitos y eosinófilos. Se propone que esto confiere una ventaja al GM-CSF durante la defensa del huésped contra patógenos fúngicos. En este contexto, la inmunoterapia con GM-CSF, combinada con los fármacos antifúngicos voriconazol y caspofungina, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de una

infección potencialmente mortal del sistema nervioso central causada por A. ventriculitis en un paciente que había recibido quimioterapia.

El uso de IFN γ recombinante también ha sido explorado como un tratamiento antifúngico complementario, y los resultados de estos estudios son prometedores y alentadores. Se ha observado que la administración de IFN γ durante un corto período, junto con el tratamiento de anfotericina B, puede mejorar la eliminación de *Cryptococcus neoformans* del líquido cefalorraquídeo en pacientes infectados por el VIH. Más allá de las infecciones por *Cryptococcus*, la inmunoterapia con IFN γ ha demostrado eficacia en el control de infecciones diseminadas causadas por *Candida* y *Aspergillus*.

Terapia basada en células ⁽⁴⁾

Terapia adoptiva de células T

Implica la purificación, estimulación y expansión in vitro de células T derivadas del donante o del paciente antes de ser reintroducidas en el paciente, puede ser aplicada en el contexto de infecciones fúngicas, especialmente después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Esto se debe a que los pacientes trasplantados suelen tener una inmunidad celular debilitada a largo plazo. El beneficio clínico significativo de esta terapia fue demostrado inicialmente por Perruccio et al., quienes informaron que nueve de cada diez pacientes trasplantados con diagnóstico de aspergilosis invasiva experimentaron la desaparición de la infección dentro de $7,8 \pm 3,4$ semanas después de la transferencia de células T adoptivas anti-*Aspergillus*.

Sin embargo, este enfoque presenta desafíos técnicos, ya que las bajas frecuencias de las células T específicas para hongos dificultan su expansión a gran escala. Además, la viabilidad de esta terapia se ve cuestionada por el posible desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y los inmunosupresores administrados como profilaxis anti-EICH pueden afectar la función de las células T infundidas.

Transfusión de granulocitos

Debido a la larga data de conocimiento que vincula la neutropenia y la disfunción de los neutrófilos con un mayor riesgo de infección fúngica invasiva, la transfusión de granulocitos se puede emplear como un tratamiento complementario con el objetivo de reducir la mortalidad y la morbilidad en aquellos pacientes que se encuentran en este grupo de alto riesgo.

Bloqueos de puntos de control ⁽⁵⁾

Varios estudios preclínicos han sugerido la actividad terapéutica protectora de los inhibidores de puntos de control inmunológicos clásicos, como los inhibidores de PD-1, PD-L1 y/o CTLA-4, en modelos murinos de sepsis fúngica, infecciones invasivas por hongos o infecciones fúngicas dimórficas. Se describen efectos positivos de la terapia antifúngica con inhibidores de puntos de control inmunológicos en el reclutamiento, activación y maduración de células inmunes innatas, así como en la activación y agotamiento de las células T y la producción de citocinas.

CONCLUSIONES

En conclusión, en el avance de la inmunoterapia de las infecciones bacterianas se exploran terapias basadas en anticuerpos monoclonales (mAb), los mAb dirigidos contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* han avanzado a ensayos clínicos. Además se investiga el papel de la inmunomodulación, particularmente los mAb, en la tuberculosis. Respecto a las infecciones parasitarias se menciona la vacuna RTS,S/AS01 como la primera y única vacuna humana contra una enfermedad parasitaria (*Plasmodium falciparum*). Aún se investigan compuestos, como el antígeno recombinante Tc24 C4, en combinación con agonistas de TLR4, para tratar la enfermedad de Chagas. Dentro de las infecciones fúngicas destaca el papel de la inmunoterapia, especialmente los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI), en infecciones fúngicas. En conjunto, estos puntos reflejan un creciente interés en la aplicación de la inmunoterapia para combatir diversas

infecciones, ofreciendo nuevas perspectivas y desafíos para el desarrollo de tratamientos efectivos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qadri H, Shah AH, Alkhanani M, Almilaibary A, Mir MA. Immunotherapies against human bacterial and fungal infectious diseases: A review. *Frontiers in Medicine* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1135541>.
2. Ramamurthy D, Nundalall T, Cingo S, Mungra N, Karaan M, Naran K, et al. Recent advances in immunotherapies against infectious diseases. *Immunotherapy Advances* 2020;1. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltaa007>.
3. Yadagiri G, Singh A, Arora K, Mudavath SL. Immunotherapy and immunochemotherapy in combating visceral leishmaniasis. *Frontiers in Medicine* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1096458>.
4. Loh JT, Lam K-P. Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2023;196:114775. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114775>.
5. Wurster S, Watowich SS, Kontoyiannis DP. Checkpoint inhibitors as immunotherapy for fungal infections: Promises, challenges, and unanswered questions. *Frontiers in Immunology* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018202>.