
Detectives de vacunas: evaluando la eficacia contra el virus del Nilo Occidental



Guión profesorado

Estos materiales didácticos son para uso docente y de investigación. Queda prohibida su comercialización o modificación.

1. Caso práctico: la vacuna contra la fiebre del Nilo Occidental

Hace tres semanas el Departamento de Salud alertó de un aumento inesperado de casos de Fiebre del Nilo Occidental en varias zonas húmedas del país. Hasta ahora, la enfermedad afectaba sobre todo a aves y algunos caballos, sin embargo, últimamente han empezado a aparecer también casos en humanos.

Ante esta situación, las principales universidades del país han puesto en marcha un programa de investigación en sus laboratorios, los Laboratorios de Inmunología Experimental, con el objetivo de evaluar si las nuevas vacunas experimentales son efectivas contra el virus del Nilo Occidental y, por tanto, pueden ser candidatas reales para futuros programas de prevención de esta enfermedad.

Cada universidad ha constituido un comité evaluador que debe determinar la eficacia de dos posibles vacunas. Para ello dispone de sueros de varios pacientes que han sido vacunados con diferentes vacunas candidatas.

En una reunión con todas las universidades participantes, la Consejera de Salud os recuerda el reto:

"Necesitamos saber si estas vacunas realmente provocan una elevada producción de anticuerpos que se puedan unir al virus. Si vuestro análisis muestra una respuesta clara, podremos avanzar al siguiente paso del programa. Sin estos datos, no podemos seguir."

La presión es real: el Departamento de Salud espera los resultados antes de final de semana, y vuestro informe será clave para decidir los siguientes pasos.

- 1. ¿Qué palabras te parecen claves para entender qué tienes que hacer? Márcalas en el texto.**
- 2. ¿Hay algún concepto que no entiendas del todo? Escríbelo e intenta explicar qué crees que significa.**

- 3. ¿Qué sabes de los virus, la inmunidad y las vacunas? Anota al menos tres ideas.**

2. Objetivos

Los objetivos de esta práctica son los siguientes:

- a) Entender qué es un virus y conocer los diferentes tipos de virus que existen.
- b) Asimilar conceptos básicos sobre la inmunidad y el funcionamiento de las vacunas.
- c) Familiarizarse con el proceso de investigación en torno al desarrollo de una vacuna.
- d) Entender qué es y qué mide una prueba ELISA en el contexto de la detección de anticuerpos.
- e) Asimilar los pasos principales de un experimento de laboratorio, incluyendo controles (positivos y negativos), diluciones en serie e interpretación de datos.
- f) Desarrollar razonamiento crítico: controles, errores, resultados y conclusiones.



3. El mundo microbiano

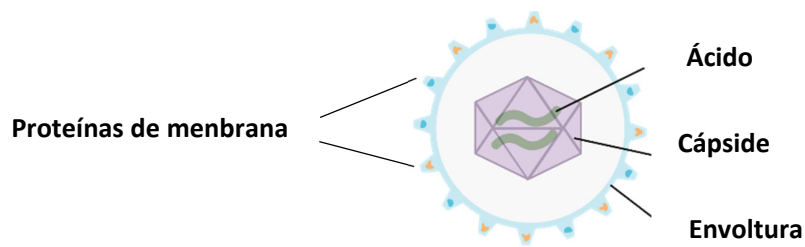
Los microbios o microorganismos son seres vivos de tamaño microscópico. Dentro de estos podemos encontrar bacterias, protozoos, arqueos, virus, algas y hongos. Los microorganismos son los seres más abundantes de nuestro planeta. De hecho, hay más de mil trillones de microorganismos por cada persona.



En el cuerpo humano encontramos un 50% de células humanas, un 50% de células bacterianas y, además, 10 partículas virales por cada célula.

Los virus

Los virus son entidades biológicas extremadamente pequeñas y de estructura muy sencilla. Están constituidos por un ácido nucleico —que puede ser ADN o ARN— rodeado por una cápside proteica, y, a veces, por otra capa externa que consiste en un envoltorio membranoso. Son formas de vida acelulares, es decir, no pueden reproducirse de manera autónoma ni realizan funciones metabólicas propias. Para multiplicarse, deben infectar a una célula hospedadora y aprovechar su maquinaria enzimática y biosintética.



Hay una gran diversidad de virus, con variaciones respecto a su estructura y el tipo de material genético que contienen (tabla 1).



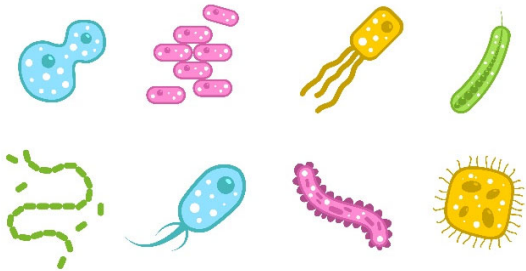
Según la morfología de la cápside ¹		
<p>Icosaédrica</p>	<p>Helicoidal</p>	<p>Compleja</p>
Según el tipo de material genético ²		
<p>ADN</p>	<p>ARN</p>	
<p>Lineal</p> <p>Monocatenario</p> <p>Bicatenario</p>	<p>Circular</p> <p>Monocatenario</p> <p>Bicatenario</p>	

¹ Fuente: <https://es.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/intro-to-viruses>

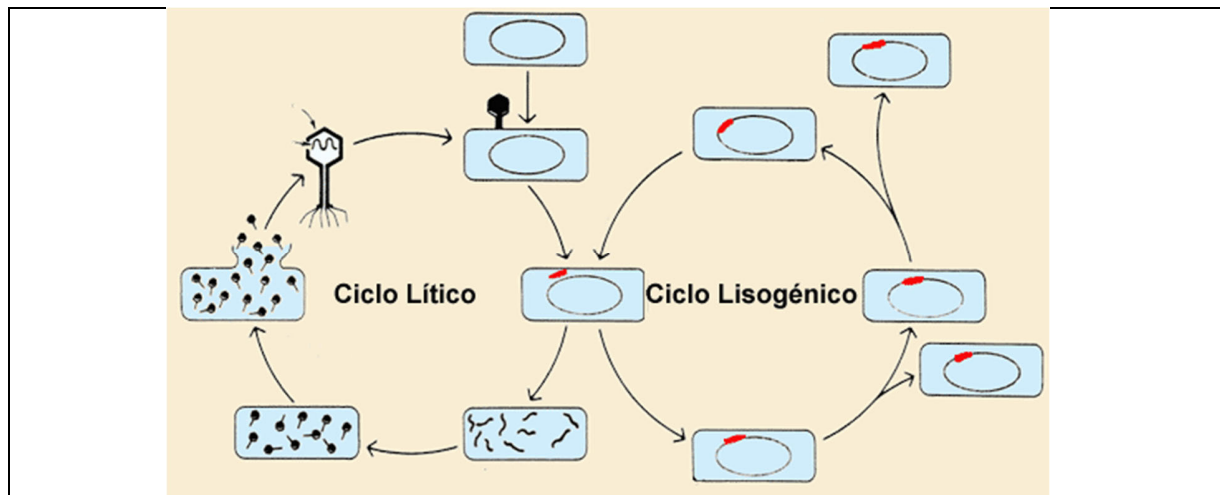
² Fuente: https://www.freepik.es/vector-premium/comparacion-arn-o-acido-ribonucleico-adn-o-acido-desoxirribonucleico_359660404.htm#fromView=search&page=1&position=33&uuid=302b9d48-a28a-450f-a1a7-119301845f65&query=adn+vs+arn

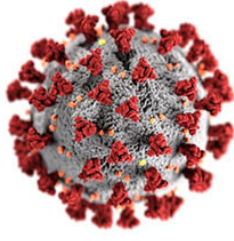
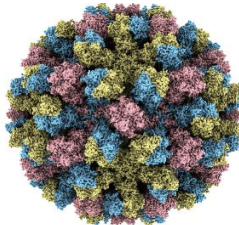
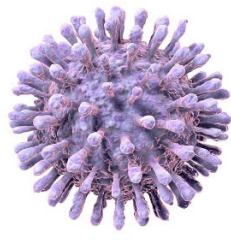
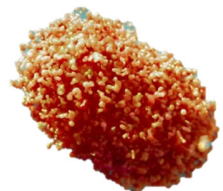

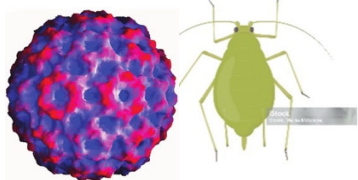

Según la presencia/ausencia de envoltura
--

Los virus son parásitos obligados intracelulares o intrabacterianos (bacteriófagos),³ ya que no pueden reproducirse ni nutrirse de manera independiente. Necesitan, por tanto, un organismo hospedador para completar su ciclo vital. Este hospedador puede pertenecer a grupos muy diversos, y los virus que lo infectan pueden seguir diferentes estrategias para replicarse (tabla 2).

Según el tipo de hospedaje	
Eucariotas Animales  Plantas 	Procariotas Bacterias y arqueos 
Según el ciclo reproductivo	
Ciclo lítico <p>Una vez que el virus ha penetrado en la célula procede inmediatamente a "secuestrar" la maquinaria celular para replicar y transcribir su material genético y producir nuevas copias del virus. La infección es rápida y acaba provocando la destrucción (o lisis) de la célula huésped.</p>	Ciclo lisogénico <p>El virus es capaz de integrar su material genético dentro del de la célula huésped. En esta fase se mantiene <i>latente</i>: no produce nuevos virus de manera inmediata, pero su genoma se replica y se transmite cada vez que la célula se divide.</p>

³ Fuente: <https://es.slideshare.net/slideshow/biologia-2n-batxillerat-ud16-els-microorganismes/16233809>



Según la vía de transmisión		
Respiratoria  SARS-CoV-2	Fecal-oral  Norovirus	Sexual  VIH
Contacto directo  Virus de la viruela del mono  Virus del mosaico del tabaco		Vectores  Virus del mosaico del pepino Fuente: Bujarski et al., 2019, CC BY 4.0, DOI: 10.1099/jgv.0.001282 

	Virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo
--	---

Además, los virus utilizan diferentes vías para pasar de un hospedador a otro. Cada virus tiene una manera propia de transmitirse, y esto determina cómo se propagan las infecciones y qué medidas de prevención son más efectivas (tabla 3).

Los arbovirus^{4,5}

Los arbovirus (del inglés, **AR**thropod-**BO**rne **VI**RUSes) son un grupo de más de 500 virus transmitidos por artrópodos (animales invertebrados como los insectos y los arácnidos). Aunque la mayoría infectan principalmente aves y mamíferos, cerca de 150 de estos virus pueden causar enfermedades en humanos.

Los artrópodos transmisores de arbovirus más conocidos son los mosquitos, especialmente los de los géneros *Aedes* (p. ej. mosquito tigre), *Anopheles* y *Culex* (p. ej. mosquito común). Estos insectos actúan como portadores de los virus cuando chupan la sangre de una persona o animal infectado y lo inoculan a otras personas o animales sanos también a través de sus picaduras.

Algunos de los arbovirus más conocidos son los que causan enfermedades como el dengue, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, el chikungunya, el Zika, la fiebre amarilla y la fiebre del Nilo Occidental. Los arbovirus pertenecen a varias familias virales, como *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae* y *Reoviridae*. Estas familias son muy diversas: pueden tener RNA de una sola cadena o segmentado, cápsidas helicoidales o icosaédricas, con o sin envoltura. Esto hace que no haya una estructura única que defina todos los arbovirus.

⁴ Fuente: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/a/arbovirosis/>

⁵ Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560866/#:~:text=Introduction,for%20biological%20transmission%20to%20humans.>

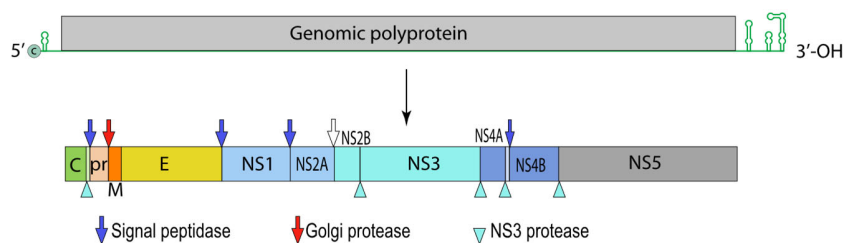
El virus del Nilo Occidental ^{6, 7, 8, 9}

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, un grupo de virus que comparten un genoma de ARN monocatenario y lineal. Este genoma se traduce como una única poliproteína, que luego se corta en diferentes proteínas:

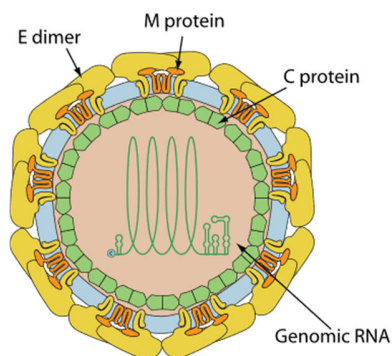
-Estructurales: C (cápside), prM/M (membrana) y E (envoltura)

-No estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5

El virión tiene una cápside icosaédrica rodeada por una membrana lipídica, donde está la proteína E, esencial para que el virus se una a las células del hospedador.

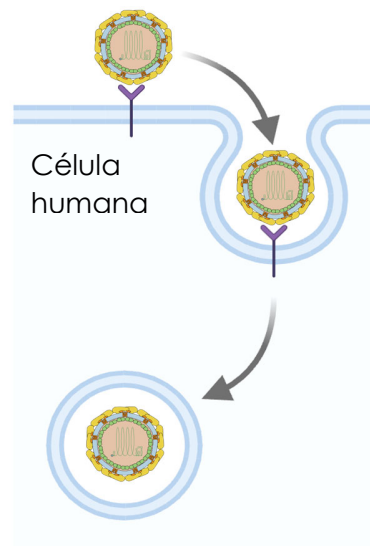


Fuente: "Flaviviridae genome image", Wikimedia Commons, CC BY-SA 4.0. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flaviviridae_genome_image.svg



Fuente: "Flaviviridae virion image", Wikimedia Commons, CC BY-SA 4.0.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flaviviridae_virion_image.svg

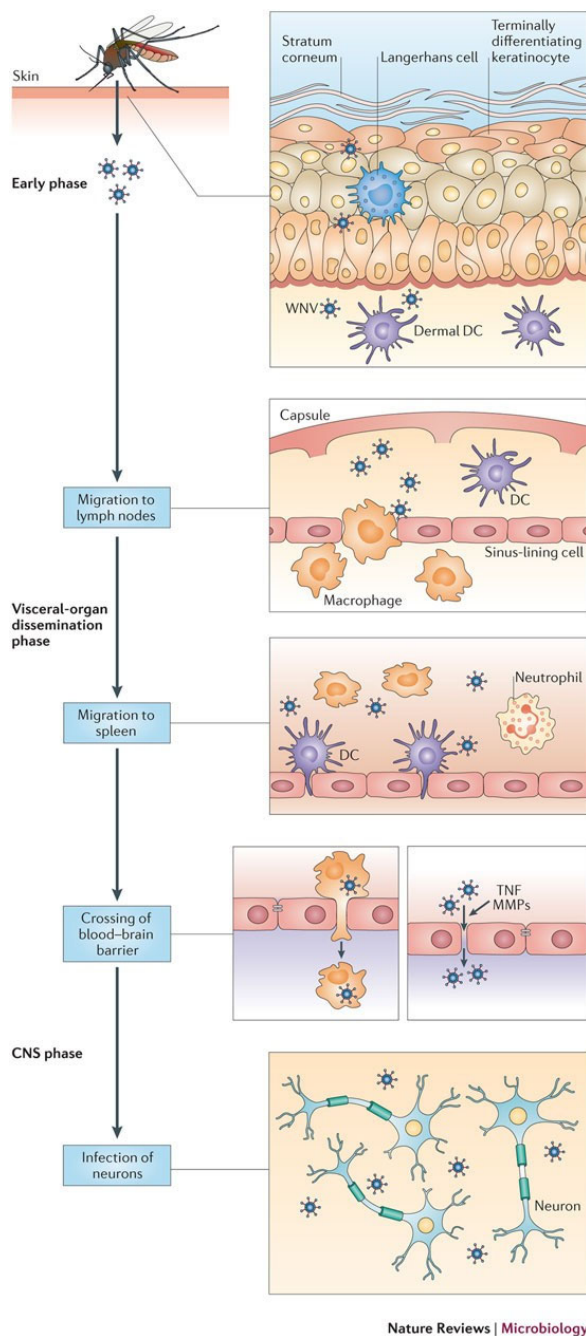


⁶ Fuente: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/v/virus-nil-occidental/>

⁷ Fuente: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/vigilancia/mdo-a-z/febre-del-nil-occidental-vno/>

⁸ Fuente: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5280.3/protocol_vigilancia_control_febre_nil_occidental_2023.pdf?sequence=9

⁹ Fuente: https://viralzone.expasy.org/43.html?outline=complete_by_species



El VNO mantiene su ciclo de forma natural entre los mosquitos y las aves (reservorio primario), pero de manera ocasional puede afectar a otros mamíferos, principalmente caballos y personas (huéspedes accidentales finales), que pueden desarrollar la fiebre del Nilo Occidental.

La infección tiene un periodo de incubación de entre 2 y 14 días con el pico de viremia (cantidad de virus en la sangre) que se produce a los 4-8 días, pero desaparece rápidamente. Por eso los humanos no contribuimos a perpetuar su ciclo de transmisión, ya que no infectamos a nuevos mosquitos.

En humanos la infección es asintomática en el 80% de los casos. Al 20% restante les puede causar, independientemente de la edad, fiebre y al menos uno de los siguientes síntomas: dolor muscular, dolor articular, dolor de cabeza, fatiga y sensibilidad a la luz. También puede producir un aumento del tamaño de los ganglios y erupción en la piel. Menos del 1% (principalmente personas mayores), sin embargo, son casos graves y presentan afectación neurológica, como meningitis, encefalitis (inflamación del cerebro) y síndrome de Guillain-Barré (inflamación de los nervios) o parálisis flácida. La infección da inmunidad para toda la vida, pero, actualmente, no

se dispone de tratamientos ni vacunas para su uso en humanos.

4. ¿La fiebre del Nilo occidental es una zoonosis? ¿Conoces más ejemplos?

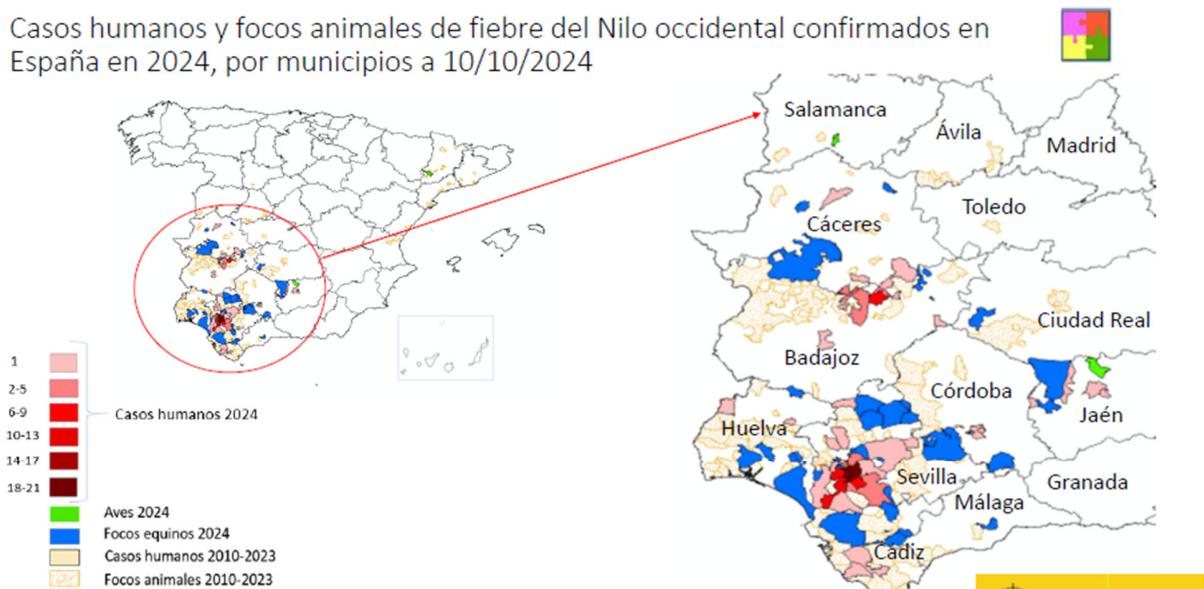
Una zoonosis es una enfermedad o infección que se transmite de manera natural de los animales vertebrados a los humanos. Así pues, la fiebre del Nilo Occidental lo es.

Algunos ejemplos son la rabia, el ébola, la salmonelosis, la COVID-19, etc.

Este virus se aisló por primera vez en humanos en Uganda en 1937. Posteriormente se detectó en mosquitos, aves y mamíferos de Europa, África, Australia y la India.

Durante la última década se ha detectado en varios países europeos: Francia, España, Portugal, Austria, Hungría, Rumanía e Italia. En los últimos años se han producido algunos brotes con una importante proporción de casos graves tanto en regiones templadas de Europa como de América del norte, de manera que se ha convertido en un riesgo para la salud pública.

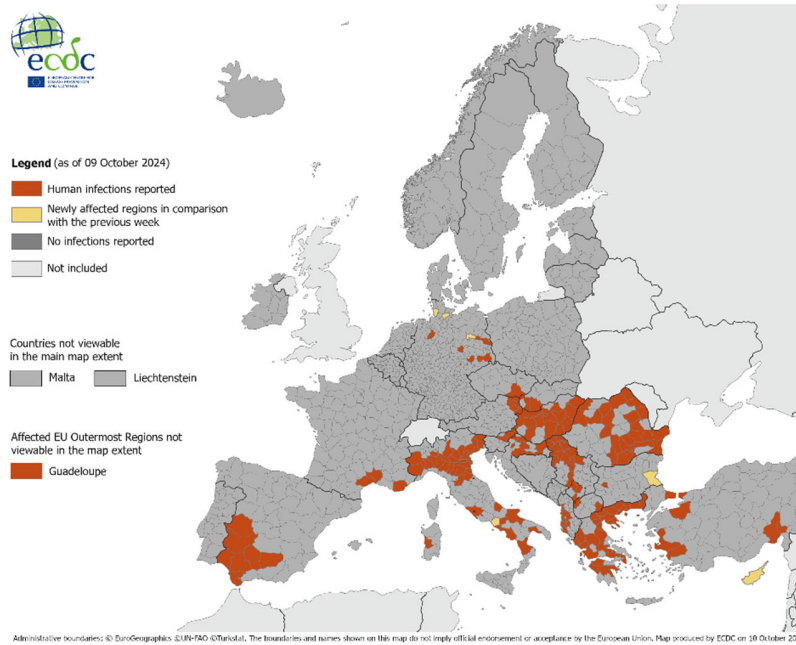
Casos humanos y focos animales de fiebre del Nilo occidental confirmados en España en 2024, por municipios a 10/10/2024



Fuente: Elaborado por el Centro de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad con datos de RENAVE (casos humanos confirmados de 2010 a 2023); Servicios de epidemiología de las CCAA (casos humanos confirmados en 2024) y RASVE (focos equinos y de aves)

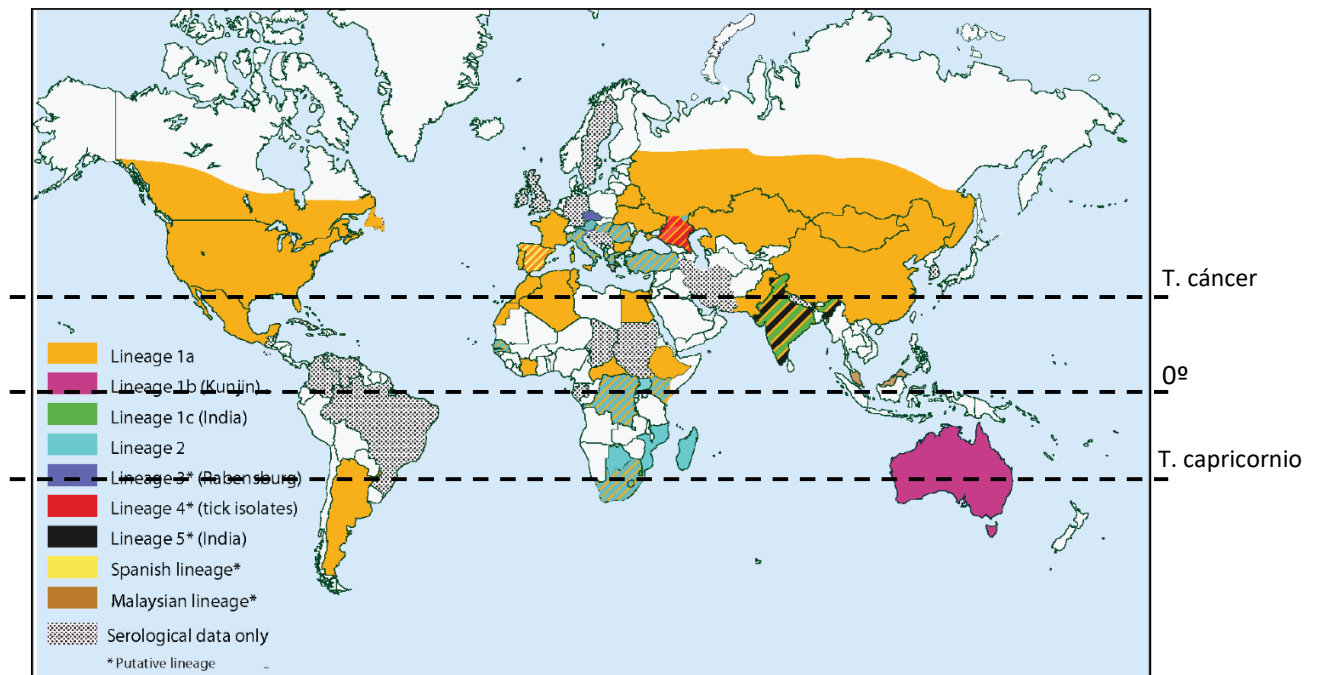
Fuente: Ministerio de Sanidad (2024).

Europa



Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (2024).

Mundo



Fuente: Ciota, A. T., & Kramer, L. D. (2013). Vector-virus interactions and transmission dynamics of West Nile virus. *Viruses*, 5(12), 3021–3047. DOI: [10.3390/v5123021](https://doi.org/10.3390/v5123021)

5. ¿Cómo crees que el cambio climático puede influir en la presencia de mosquitos y aves, y cómo esto puede afectar a la propagación de los arbovirus?

El aumento de las temperaturas, las sequías, o las lluvias intensas pueden hacer que algunos mosquitos sobrevivan mejor o que aparezcan en zonas donde antes no podían vivir. Esto aumenta el riesgo de que transmitan virus a más lugares.

Al mismo tiempo, las aves migratorias pueden cambiar sus recorridos y llegar a nuevas zonas o quedarse durante más tiempo. Si llevan un arbovirus, lo pueden introducir en regiones donde antes no estaba presente.

6. ¿Cómo podemos combatir la fiebre del Nilo occidental?

A nivel individual nos podemos proteger utilizando repelentes e instalando mosquiteras en casa.

En el entorno se debe procurar eliminar el agua estancada, mantener piscinas y evitar zonas de

riesgo, pero también es importante la prevención y el control de la plaga. También es importante la vigilancia que puedan hacer las autoridades regionales y estatales. Además, es necesario potenciar la investigación de estas enfermedades y fomentar acciones para combatir el cambio climático y la expansión de especies invasoras.

4. Práctica: evaluando la eficacia contra el virus del Nilo Occidental

Tal y como hemos planteado al principio, con tus compañeras y compañeros formais parte de un comité evaluador que debe determinar la eficacia de dos vacunas experimentales candidatas. Una vez realizado el análisis tenéis que recomendar cuál de las dos vacunas sería más efectiva.

7. Pero ¿sabes qué es una vacuna? ¿Qué tipos hay? ¿Cómo funcionan?

Una vacuna es una preparación que tiene la función de generar inmunidad contra una determinada enfermedad en un organismo. Las vacunas estimulan la producción de anticuerpos para protegernos de futuras infecciones. Las hay de dos tipos: las que contienen un patógeno atenuado o inactivado y las que contienen un fragmento del patógeno.

Vacunas y activación del sistema inmunitario^{10, 11}

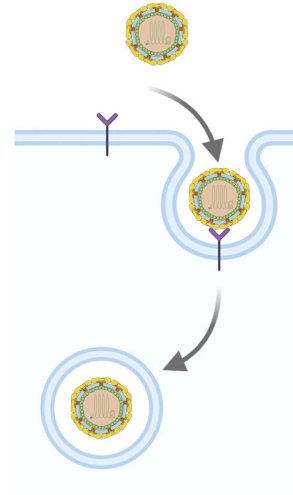
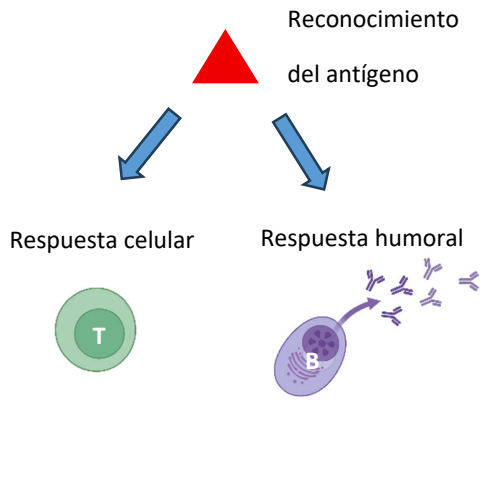
Una vacuna es una preparación biológica que tiene el objetivo de generar una respuesta del sistema inmunitario contra un patógeno concreto y proporcionan al organismo protección contra una enfermedad infecciosa específica. Las vacunas pueden contener el patógeno inactivado o atenuado o bien un fragmento del patógeno.

Una vez recibida la vacuna, el sistema inmunitario detecta los antígenos presentes en la vacuna y desarrolla una respuesta inmune adaptativa, produce anticuerpos específicos (respuesta humoral) y forma células de memoria (respuesta celular). Es lo que se conoce como **respuesta primaria**.

En una exposición posterior al mismo antígeno, las células de memoria se activan rápidamente y generan una **respuesta secundaria** mucho más rápida, potente y eficaz, lo que evita que nos pongamos enfermos o hace que la enfermedad sea mucho más leve.

¹⁰ Fuente: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/v/vacunacions/#:~:text=Una%20vacuna%20%C3%A9s%20una%20preparaci%C3%B3,immunitza%20contra%20una%20malaltia%20concreta.>

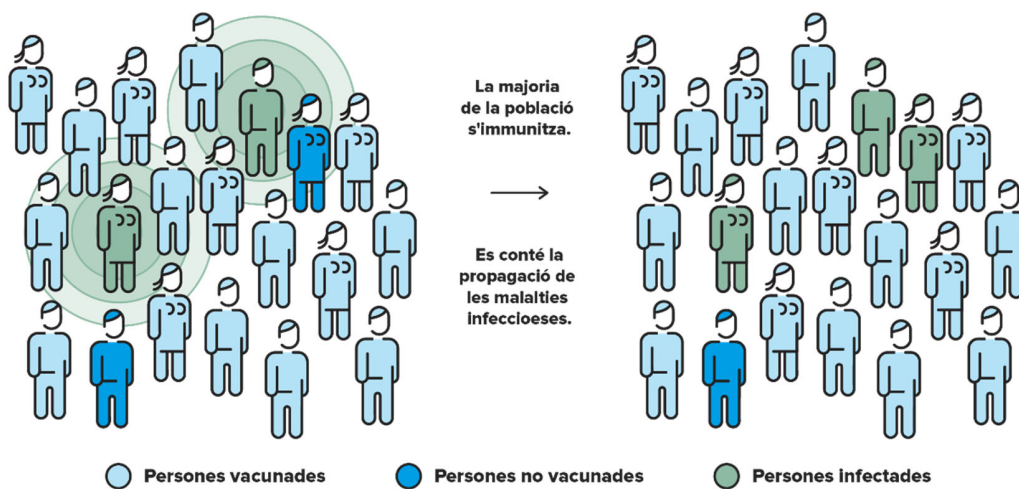
¹¹ Fuente: <https://www.studocu.com/ca-es/document/institut-pere-borrell/biomedicina/biomedicina-vacunes-1r-batxillerat/106320849>



La vacunación genera una respuesta inmune dirigida a un agente patógeno específico, lo que se llama **inmunidad adquirida o específica**. La vacunación simula la exposición a un patógeno, pero sin causar la enfermedad y permite al cuerpo reconocer y responder de manera más eficaz al agente patógeno en un futuro.

Cuando una proporción suficientemente grande de la población está inmunizada contra una enfermedad infecciosa, esto protege indirectamente a los individuos que no están inmunizados. Es lo que se conoce como **inmunidad de grupo**. Esto ocurre porque cuando la mayoría de la población está inmunizada el patógeno tiene dificultades para encontrar individuos susceptibles y propagarse, así se detiene la cadena

Inmunitat de grup

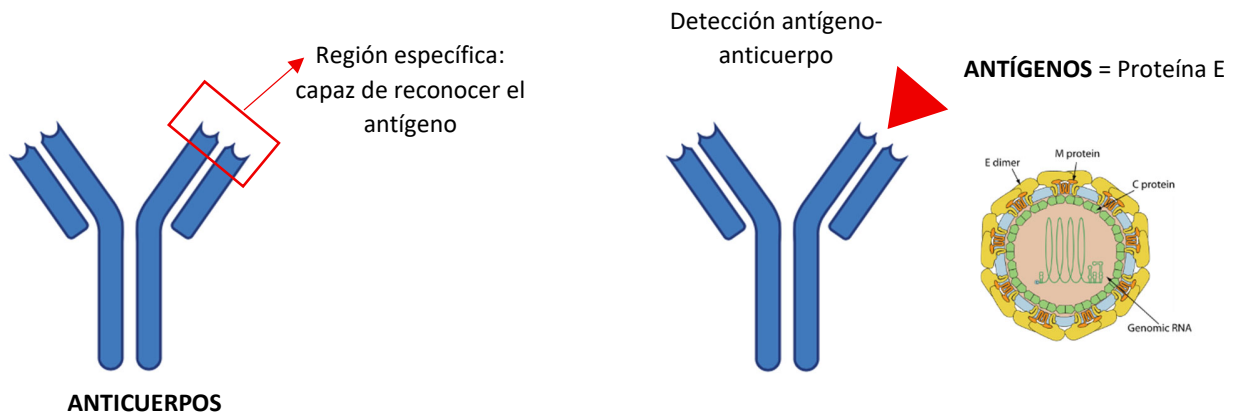


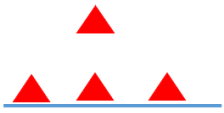


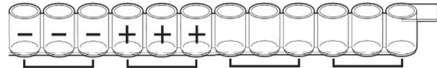

de transmissió.


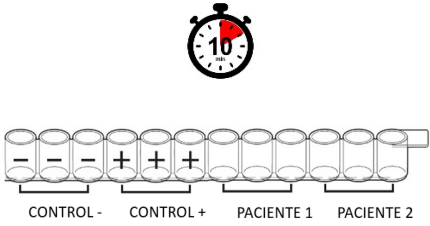
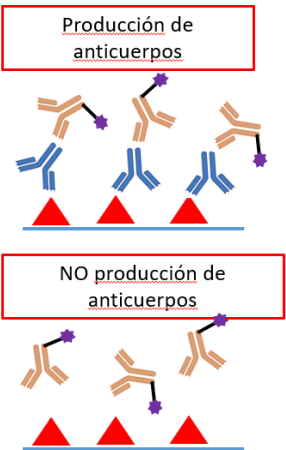
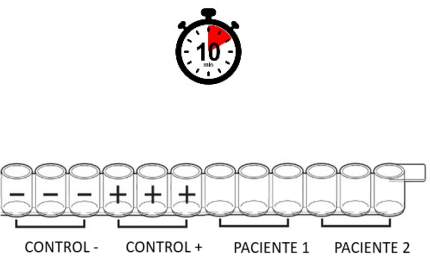
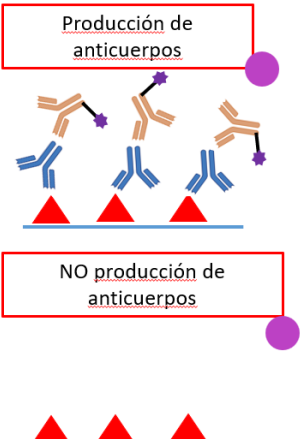
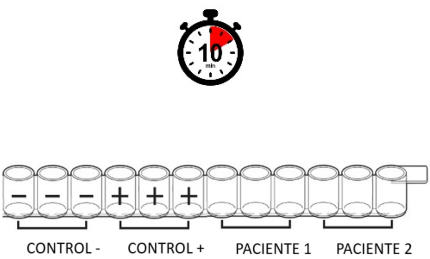
8. ¿Cómo podemos analizar si una vacuna es eficaz contra una enfermedad?

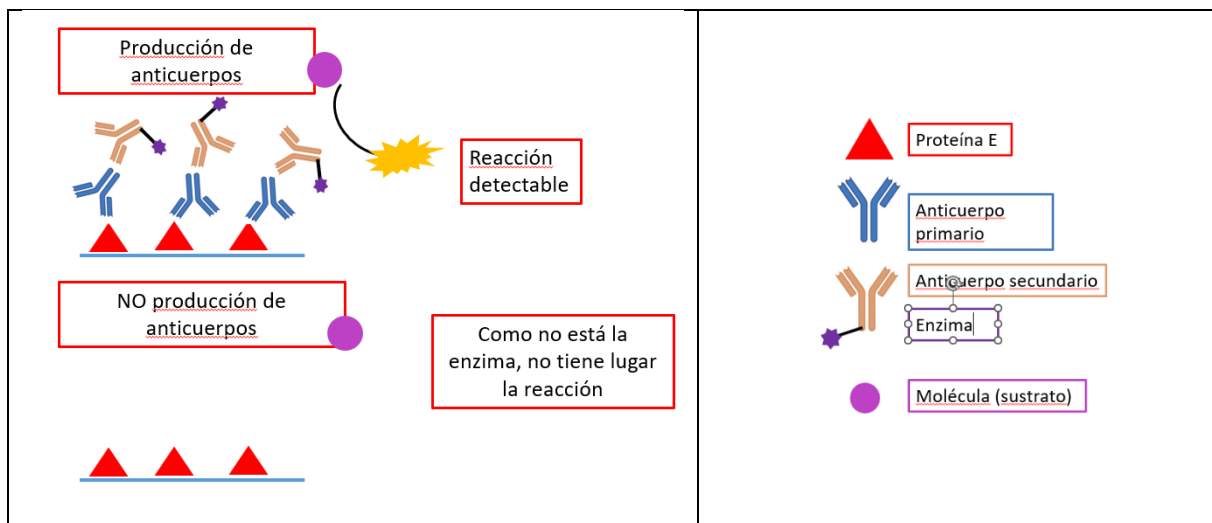
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

El ELISA es un método que permite detectar, cuantitativamente, la presencia de anticuerpos (o, en otras versiones, de antígenos) contra enfermedades específicas en una muestra de suero de un paciente. Así, el ensayo se basa en la interacción específica entre antígenos y anticuerpos y permite detectar a simple vista, por la aparición de color, antígenos o anticuerpos de interés.



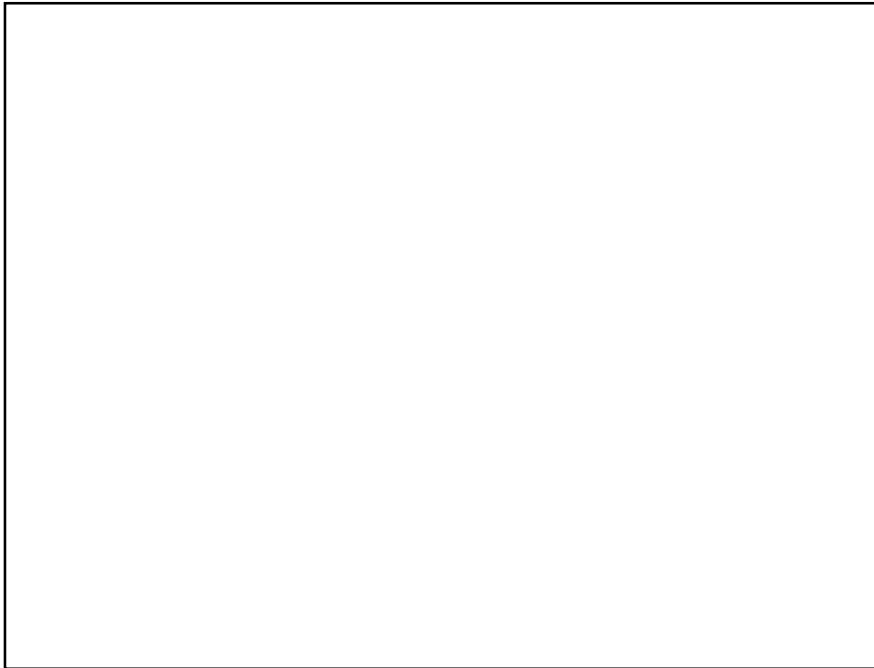
Pasos	
<p>1. Añadir el antígeno</p> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;">Producción de anticuerpos</div>  <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;">NO producción de anticuerpos</div>  </div>	<p>Añadir 50 µL del antígeno (Ag) a todos los pocillos.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 20px; margin-top: 5px;"> CONTROL - CONTROL + PACIENTE 1 PACIENTE 2 </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  <div style="border: 1px solid red; padding: 2px 5px;">Proteína E</div> </div> <p>Retirar el líquido y lavar dos veces.</p> </div>

<p>2. Añadir el suero</p> 	<p>Añadir 50 μL de las muestras C+, C- P1 y P2 a los pocillos correspondientes.</p>  <p>Retirar el líquido y lavar dos veces.</p>
<p>3. Añadir el anticuerpo secundario</p> 	<p>Añadir 50 μL del anticuerpo secundario (AB2) a todos los pocillos.</p>  <p>Retirar el líquido y lavar dos veces.</p>
<p>4. Añadir el sustrato de la enzima</p> 	<p>Añadir 50 μL del sustrato de la enzima (ABTS) a todos los pocillos.</p> 



5. Resultados, análisis y conclusiones

9. ¿Ha obtenido resultados fiables? ¿La técnica ha funcionado? ¿Los controles positivo y negativo han funcionado? ¿Ha obtenido los resultados previstos?



Control positivo: se determinan las condiciones del experimento para garantizar un resultado positivo. En este caso la presencia de anticuerpos.

Control negativo: se determinan las condiciones del experimento para provocar un resultado negativo. Es decir, la

10. ¿Cuál crees que es la vacuna más eficaz de entre las candidatas? ¿Por qué?

