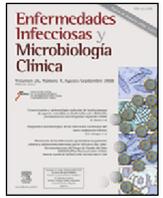




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Actualización en vacunas

El desarrollo de nuevas vacunas[☆]

Fernando González-Romo* y Juan J. Picazo

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de junio de 2015

Aceptado el 10 de junio de 2015

On-line el 2 de septiembre de 2015

Palabras clave:

Desarrollo de vacunas

Vacunología

Vacunómica

R E S U M E N

Recientes e importantes avances en los campos de la inmunología, genómica, genómica funcional, inmunogenética, inmunogenómica, bioinformática, microbiología, ingeniería genética, biología de sistemas, bioquímica sintética, proteómica, metabolómica y nanotecnología, entre otros, facilitan nuevos enfoques en el desarrollo de vacunas. La mejor identificación de epítomos ideales, la potenciación de la respuesta inmunitaria gracias a los nuevos adyuvantes o la búsqueda de nuevas vías de administración son buenos ejemplos de avances que ya son una realidad y que favorecerán el desarrollo de más vacunas, su uso en grupos poblacionales indicados o el abaratamiento de su producción. Actualmente hay en desarrollo más de 130 nuevas vacunas frente a las enfermedades infecciosas más deseadas (malaria y VIH), las que más dificultades están planteando (CMV o VRS), graves infecciones reemergentes (dengue o ebola), enfermedades parasitarias cada vez más presentes en nuestro medio (enfermedad de Chagas o leishmaniasis), o emergentes infecciones bacterianas nosocomiales (*Clostridium difficile* o *Staphylococcus aureus*).

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Development of new vaccines

A B S T R A C T

Recent and important advances in the fields of immunology, genomics, functional genomics, immunogenetics, immunogenomics, bioinformatics, microbiology, genetic engineering, systems biology, synthetic biochemistry, proteomics, metabolomics and nanotechnology, among others, have led to new approaches in the development of vaccines. The better identification of ideal epitopes, the strengthening of the immune response due to new adjuvants, and the search of new routes of vaccine administration, are good examples of advances that are already a reality and that will favour the development of more vaccines, their use in indicated population groups, or its production at a lower cost. There are currently more than 130 vaccines are under development against the more wished (malaria or HIV), difficult to get (CMV or RSV), severe re-emerging (Dengue or Ebola), increasing importance (Chagas disease or *Leishmania*), and nosocomial emerging (*Clostridium difficile* or *Staphylococcus aureus*) infectious diseases.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Keywords:

Vaccines development

Vaccinology

Vacunomics

Introducción

Durante los últimos años hemos asistido a una explosión en el desarrollo de numerosos campos de la medicina gracias a los

avances científicos y tecnológicos puestos a su disposición, así como a la facilidad y rapidez para interaccionar y comunicar los hallazgos. Entre estas áreas, no cabe la menor duda de que el campo de las vacunas se ha convertido en uno de los más pujantes de la investigación biomédica. El temor a una grave pandemia de gripe, o el reciente brote de enfermedad por el virus ebola, son apenas 2 visibles ejemplos de la imperante necesidad de desarrollar nuevas vacunas eficaces y seguras y, además, de poder hacerlo en un tiempo récord. Los obstáculos para encontrar vacunas de alta eficacia frente a plagas como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la malaria, a pesar del tiempo y de los

[☆] Nota: sección acreditada por el Consell Català de Formació Contínua de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgromo@salud.madrid.org (F. González-Romo).

Tabla 1
Razones por las que el clásico método de desarrollo de vacunas ya no es útil

- Suele utilizar un patógeno completo (vivo o atenuado)
- Ignora la genética poblacional (inmunogenómica)
- No es útil frente a virus hipervariables (VIH, hepatitis C, rinovirus. . .) o frente a patógenos complejos (parásitos, hongos, bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*)
- Suele necesitar cadena de frío para la conservación del producto final
- Suele utilizar la misma cantidad y número de dosis para cualquier persona (en muchos casos, incluso, sin distinguir niños o adultos)
- Su desarrollo requiere largos y costosos ensayos clínicos de eficacia y seguridad en poblaciones no caracterizadas genéticamente
- Las nuevas vacunas salen con precios elevados, lo que va en detrimento de su empleo y favorece coberturas más bajas
- No permite una comprensión informada de un determinado riesgo genético individual para un efecto adverso a la vacuna

recursos invertidos, ponen de manifiesto que son necesarios nuevos enfoques en el desarrollo de vacunas.

La vacunología es la compleja ciencia multidisciplinar que se dedica al estudio de las vacunas en su más amplio sentido (incluyendo desde los componentes antigénicos hasta el impacto en la población de distintas estrategias de vacunación). Al igual que otras ciencias, también va evolucionando. La clásica metodología de producción de vacunas basada en un procedimiento empírico que seguía el paradigma «aisla-inactiva o atenúa-inyecta», que ha dominado el desarrollo vacunal hasta finales de la década de 1990 —con buenos resultados, salvando millones de vidas y erradicando de la faz de la Tierra una enfermedad vírica mortal como la viruela— parece haberse agotado hoy día por distintas razones (tabla 1) y no da respuesta a la demanda de protección frente a numerosas enfermedades infecciosas (tabla 2)^{1,2}.

Los recientes avances en inmunología, genómica (identificación y estudio de los genes, así como el conocimiento de su función de cara a crear copias de un organismo), genómica funcional (que rastrea esos genes y determina el papel que juega cada uno), inmunogenética (estudio de las variaciones genéticas individuales del huésped asociadas a diferencias individuales en la respuesta inmunitaria a un mismo antígeno), inmunogenómica (estudio de las variaciones genéticas a nivel poblacional asociadas a diferencias poblacionales en la respuestas inmunitarias), metabolómica (identifica y cuantifica metabolitos fruto de procesos químicos del metabolismo), bioinformática, microbiología, ingeniería genética, biología de sistemas, bioquímica sintética, proteómica, nanotecnología, etc., han dado un vuelco al desarrollo en vacunas que actualmente sigue el nuevo paradigma «descubre-valida-caracteriza-aplica»^{2,3}.

Durante la última década, vivimos «la segunda edad de oro de la vacunología» gracias a varios nuevos enfoques utilizados para encontrar candidatas a futuras vacunas. En este artículo se detallarán estos nuevos enfoques o estrategias, que se pueden dividir básicamente en los que se centran en el estudio genómico del agente infeccioso y los que, en cambio, se centran en el estudio de nuestra propia respuesta inmunitaria frente a ellos. Por otro lado, se encuentran los que buscan nuevas vías de administración. La mayoría de ellos se complementan (y hasta se solapan), y solo será de la combinación de los mismos de donde vayan surgiendo las vacunas del futuro (tabla 3). Al final, se resumirán algunas candidatas a futuras vacunas.

Tabla 2
Enfermedades infecciosas frente a las que la estrategia empírica encuentra limitaciones en el desarrollo de vacunas

- La infección natural no confiere inmunidad
- La infección no se controla con anticuerpos neutralizantes (p. ej., requiere inmunidad celular T)
- El periodo previo a establecerse la latencia es breve y ocurre días o semanas desde la infección a la incorporación en el huésped del ADN, permitiendo poco tiempo para la vacunación una vez que la infección ha ocurrido
- La inmunidad natural solo ocurre tras infecciones repetidas
- La inmunidad resultante de la infección natural previene la patología pero fracasa en la prevención de la diseminación de la enfermedad
- La exposición ocurre en un momento de inmadurez inmunitaria del huésped
- La inmunidad pasiva transmitida por la madre interfiere con la respuesta a las vacunas
- El agente infeccioso, y especialmente sus antígenos, muestran alto nivel de variabilidad genética
- Los anticuerpos formados tras la vacunación dan lugar a anticuerpos no neutralizantes que no protegen y además pueden incluso provocar daño

Estrategias dirigidas a la identificación de nuevos antígenos protectores

Vacunología inversa

Esta estrategia trata de seguir justo el camino contrario a la vacunología convencional. Concretamente, se selecciona virtualmente —partiendo de la secuencia completa del genoma de un microorganismo— una lista de genes responsables de la producción de potenciales proteínas que pudieran servir de antígenos y sean accesibles para los anticuerpos⁴. Suele denominarse «predicción *in silico*». Esta parte se realiza mediante complejos cálculos bioinformáticos y es la más delicada, puesto que hay que «alimentar» al ordenador con la suficiente información de calidad. A continuación se realiza la «caracterización experimental», que consiste en expresar las proteínas y purificarlas (p. ej., en una cepa de *Escherichia coli*) para ulteriormente inmunizar ratones con objeto de conocer *in vivo* la capacidad inmunógena y, especialmente, la actividad bactericida de los anticuerpos formados y establecer su correlación con marcadores humanos. De esta forma se pueden obtener —de forma relativamente rápida— vacunas de subunidades inmunógenas y más seguras que incorporen varias proteínas en su forma más natural y, por ello, con mayor efecto neutralizante^{1,4}.

El desarrollo de la vacuna frente a *Neisseria meningitidis* grupo B, fue pionera de esta estrategia y uno de sus mejores ejemplos. Partiendo de la secuencia genómica de la bacteria, con un total de 2.158 genes diferentes, se seleccionaron un total de 570 proteínas de superficie. De estas, en *E. coli* se podían clonar y expresar 350, de las que finalmente se compararon 35 proteínas con las cepas más frecuentemente productoras de infección, seleccionando un total de 7 antígenos conservados en esas cepas, y con ellos se comenzaron los primeros ensayos clínicos. En el año 2013 se comercializó esta primera vacuna, que incluye hasta 3 de estos antígenos: la proteína NadA, que se ha encontrado en la práctica totalidad de las cepas virulentas y se ha demostrado protectora; la proteína de unión al factor H, y el antígeno de unión a la heparina, todos ellos combinados con una vesícula de membrana externa de meningococo B¹.

Para paliar el problema que representa la diversidad genética de patógenos de una misma especie pero con múltiples cepas se está desarrollando el concepto del Pan-Genoma. En estos casos, como el de *Streptococcus agalactiae*, se comparan los genomas de distintas cepas y se identifican los genes compartidos (genoma *core*) y

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400706>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400706>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)