

Vacunas del futuro

Stanley A. Plotkin

Nuevas estrategias para el desarrollo de vacunas (1)

Conjugación de polisaccharidos con proteína

Reordenación

Genética invertida y mutaciones ts

Recombinación

Vectores de replicación recombinados con genes de patógenos

ADN plasmídicos y barajado de ADN

Replicación: defectuosas partículas

Vacunología inversa

Transcriptómica y proteínómica

Proteínas de fusión

Liberación genética por bacterias invasoras

Adyuvantes, incluidas citocinas

Conjugación

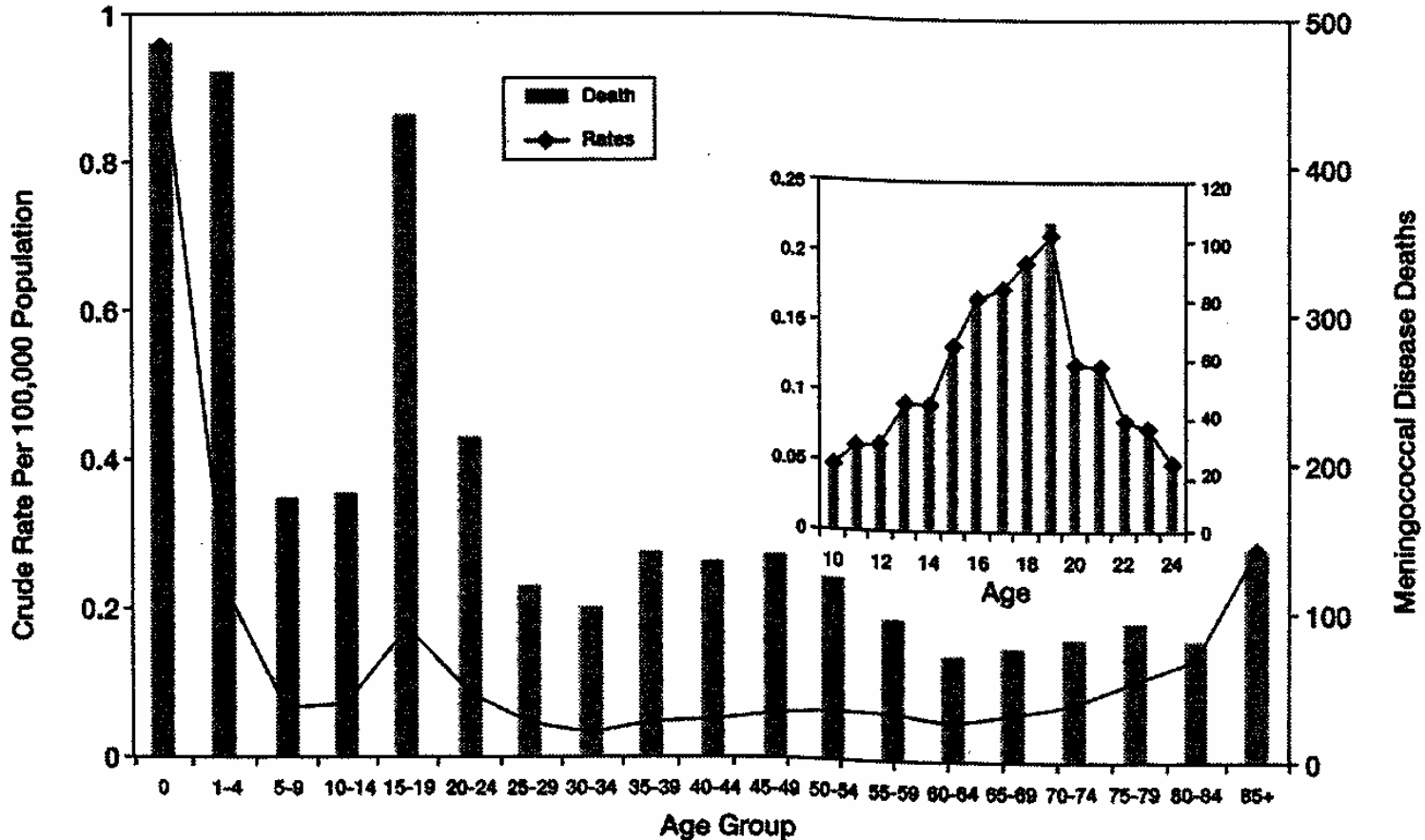
13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

PCV7 – Serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PCV13 – Añade 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

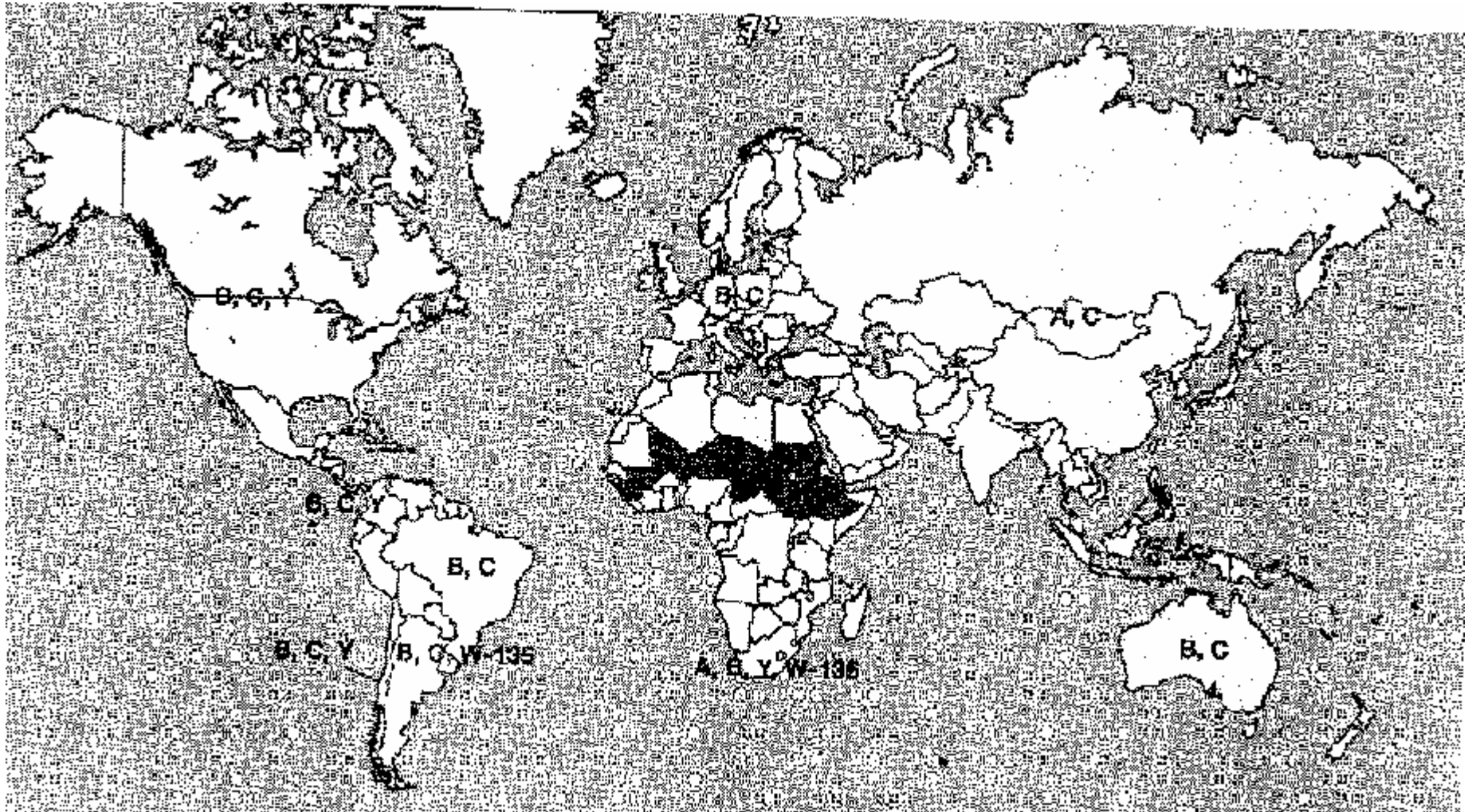
Para niños y adultos

Casos de Muertos y Incidencia Debido a Meningococco por Edad



Poland GA, CID 2010:50 (Suppl 2:S45-S53)

Distribución de Serogrupos Meningococcus



Novedades de Vacunas Meningococcus Conjugadas (1)

Meningo A- Por la Cintura Meningococco de Africa
Vacuna fabricada con financiación de EEUU
Tecnología de Holanda
Fabricada en India
Licienciada por reguladores Indianos
Vacunación en masa en Africa

Novedades de Vacunas

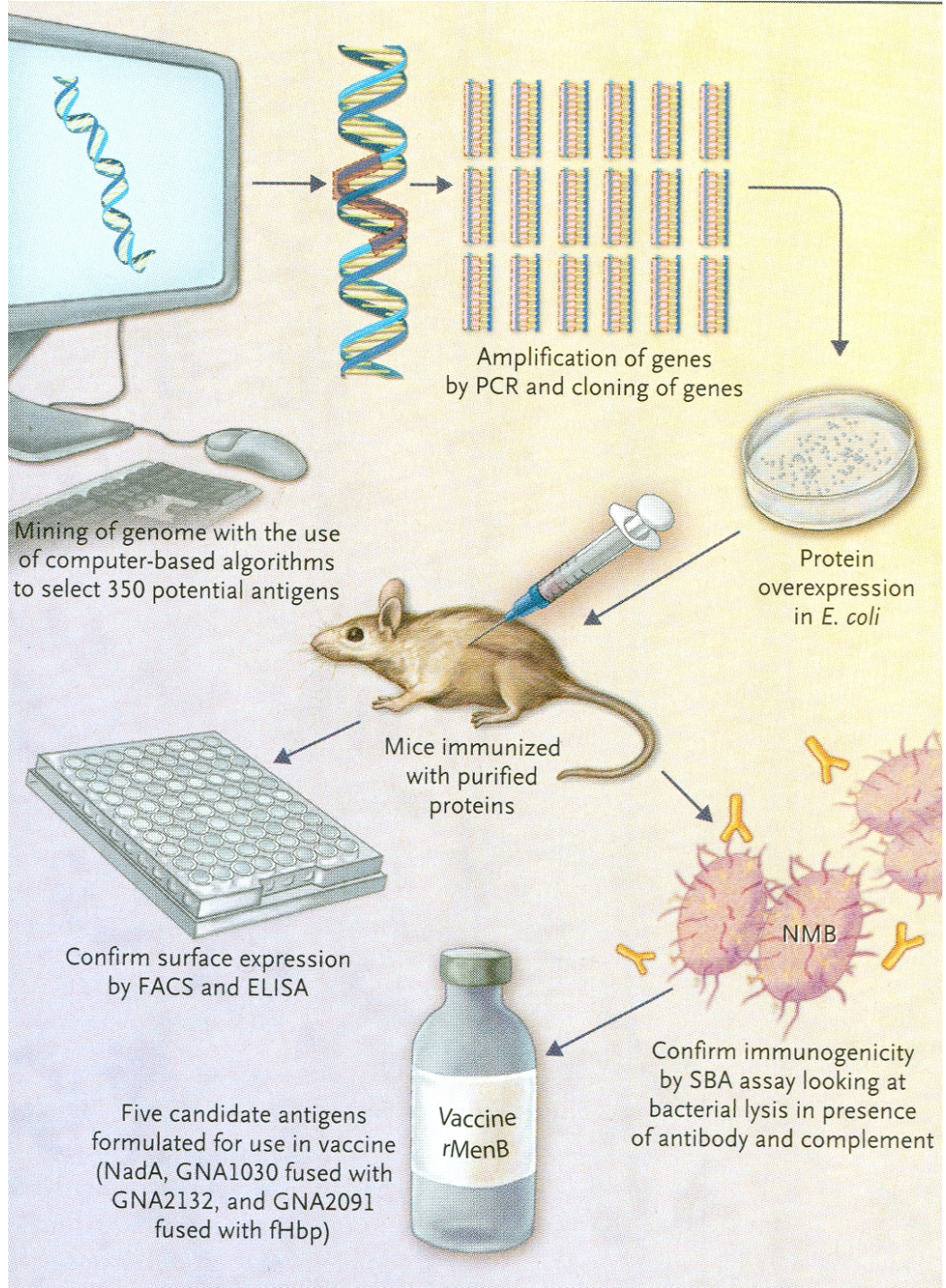
Meningococcos Conjugadas (2)

Meningo A/C/W-135/Y- Por Todas Partes del Mundo
Utilización en rutina en los Estados Unidos
a la edad de 11-13 años con booster a los 15 años.

Recientemente licenciada con 3 dosis en infantes

Vacunología Inversa

Vacundgía Inversa



Novedades de Vacunas Meningococcus Conjugadas (3)

Meningo B-por Toda Parte del Mundo

Anteriores vacunas-outer membrane proteins

Nueva-5 proteínas derivadas la vacunología inversa:

Neisserial adhesin A

Neisserial heparin binding protein

Factor H binding protein

GNA 1030

GNA 2091

Outer membrane proteins

Examples of Vaccines that have been Developed Using Reverse Vaccinology-based Approaches

Pathogen	Status of Disease	Vaccine Development
<i>Neisseria meningitidis</i> B	Meningitis and septicemia	Phase II
<i>Streptococcus sgalactiae</i>	Septicemia, pneumonia and meningitis	Preclinical
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonia	Preclinical
<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax	Preclinical
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Pharyngitis, bronchitis and pneumonitis	Preclinical
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Periodontitis	Preclinical

Reordenación (Reassortimiento)

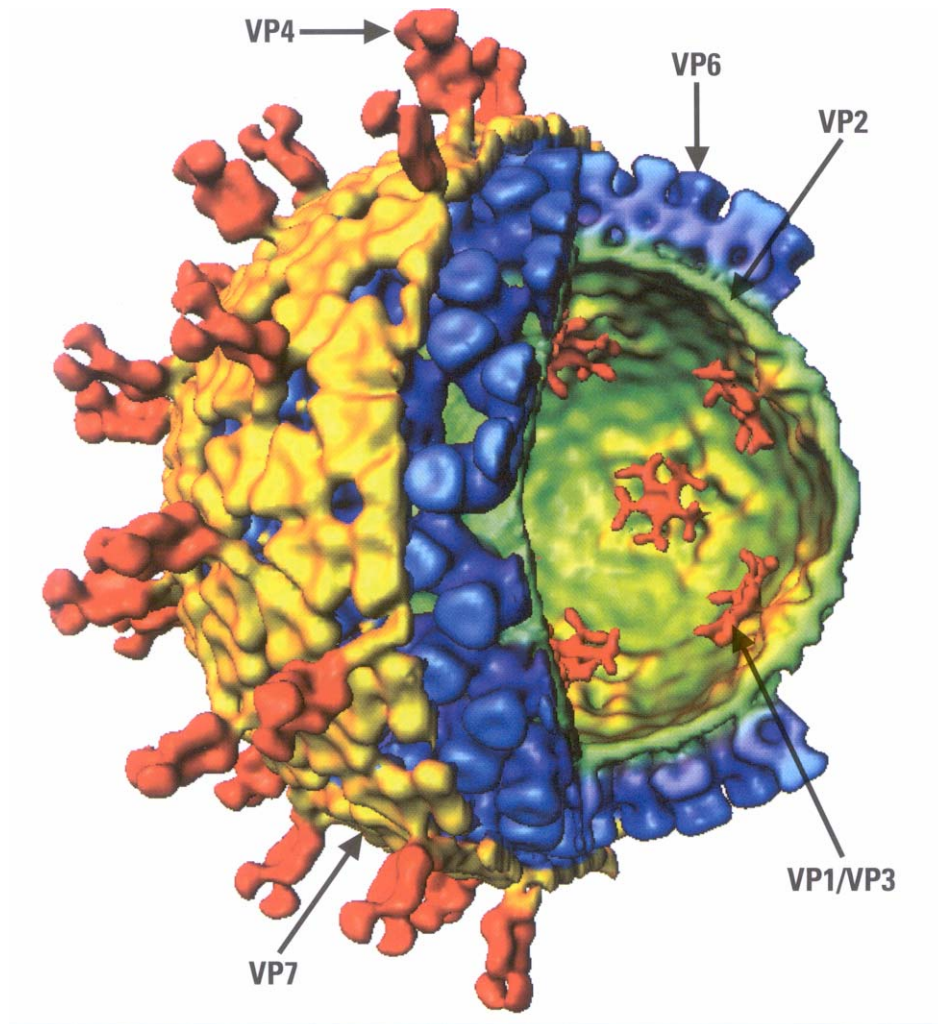
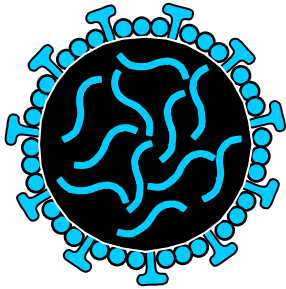
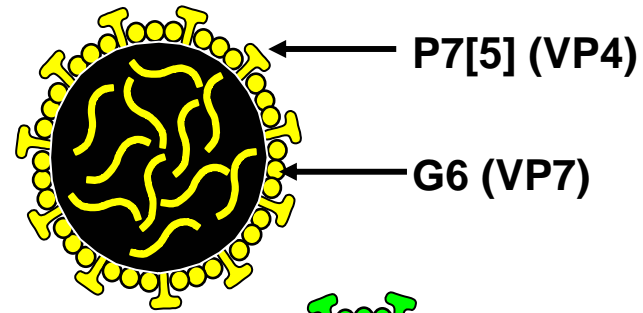
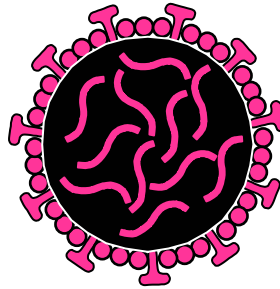


Imagen reconstruida de la partícula rotavírica

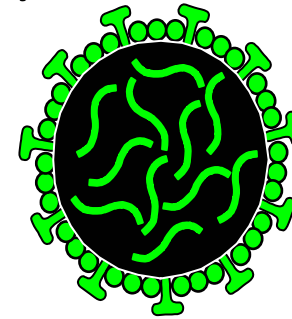
Rotavirus bovino (WC3)



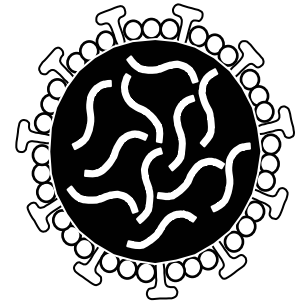
Rotavirus humano
G1,P1 (WI79)



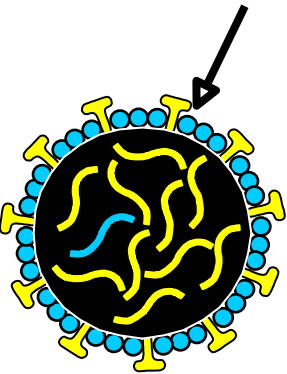
Rotavirus
humano G2 (SC2)



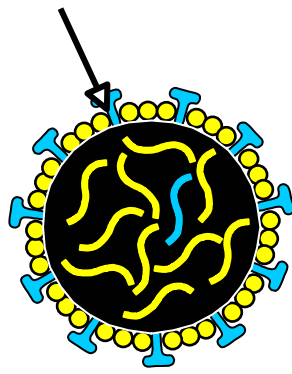
Rotavirus humano
G3 (WI78)



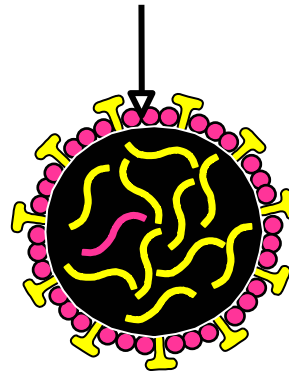
Rotavirus
humano G4 (BrB)



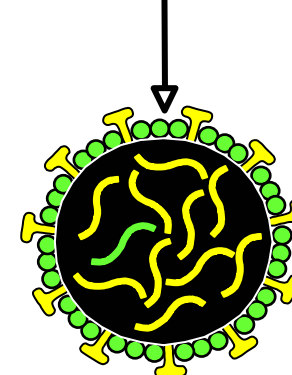
G1 WI79-9



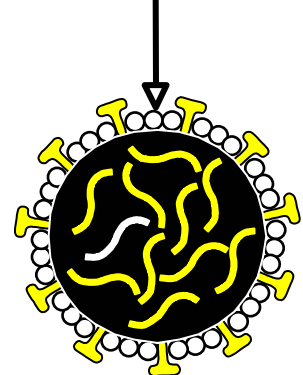
P1 WI79-4



G2 SC2-9



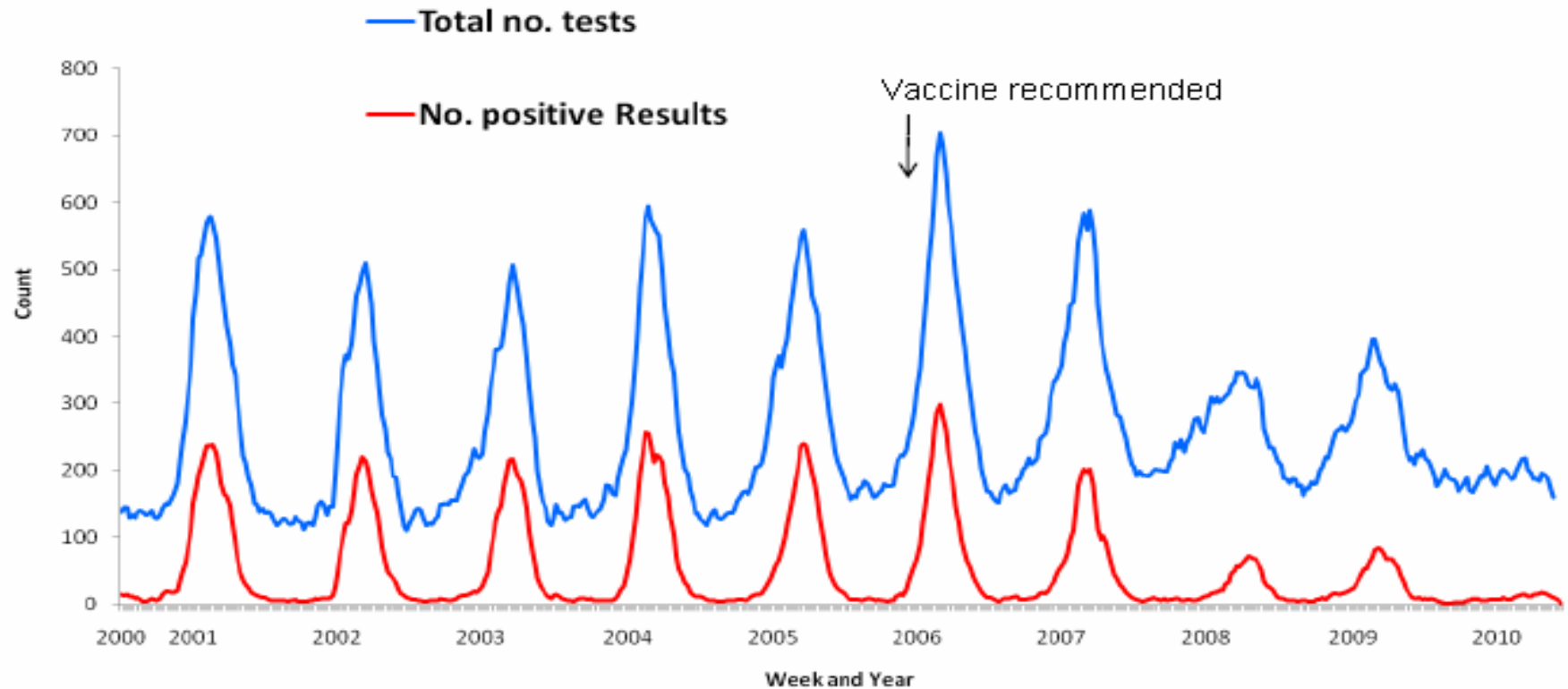
G3 WI78-9



G4 BrB-9

Cepas de la vacuna de rotavirus con reordenamiento humano-bovino

Proporción de Pruebas Positivas Por Rotavirus 2000-2010



Tate J et al Pediatrics 2009; CDC unpublished data

*3-week moving average  6

Eficacia de Vacunas Rotavirus Contra Diarrea Grave en Paises Tropicos

Vaccine	Country	Efficacy
Rotarix	Malawi	49%
Rotarix	S. Africa	77%
Rotateq	Ghana	64%
Rotateq	Bangladesh	51%
Rotarix	Latin America	85%

Glycoproteinas

Infección Con CMV

Infección congénital más frecuente, aunque a menudo sin síntomas al nacimiento

Lleva a la sordera y al retardo mental

Para prevenir la infección por CMV en trasplantados

Para que sea una vacuna eficaz, ambos anticuerpos y la inmunidad celular podrían ser necesarios

Estrategias en desarrollo para las vacunas frente al citomegalovirus

Virus atenuado	Fase II
Glucoproteína gB	Fase II*
Plásmidos de ADN	Fase I
Vectores Poxvirus	Fase I
Replicones de alfavirus	Fase I

* Disminución de infección de mujeres por 50%

Recombinantes virales

Vacuna recombinante contra parainfluenza 3/virus respiratorio sincitial

HPIV3 (atenuado)



HPIV3/VRS



Recombinantes:

**Los monos vacunados con PIV3/VRS
bovino/humano quedaron protegidos de manera
eficaz frente a la exposición a VRS**

**Título medio máx. (\log_{10} UFP/ml \pm
EE**

Virus inmunizante

Después de la exposición

	NP	BAL
b/h PIV3/VRS F2	<1,2 \pm 0,4	<1,2 \pm 0,3
Placebo	4,3 \pm 0,3	5,7 \pm 0,3

Vectores

Vehículos no patógenos en los que se insertan genes patógenos y que expresan dichos genes

***Ejemplos: Poxviruses, Adenoviruses
Vesicular Stomatitis Virus, Adeno-associated
virus, Alphaviruses, CMV***

Countries/areas at risk of dengue transmission, 2008

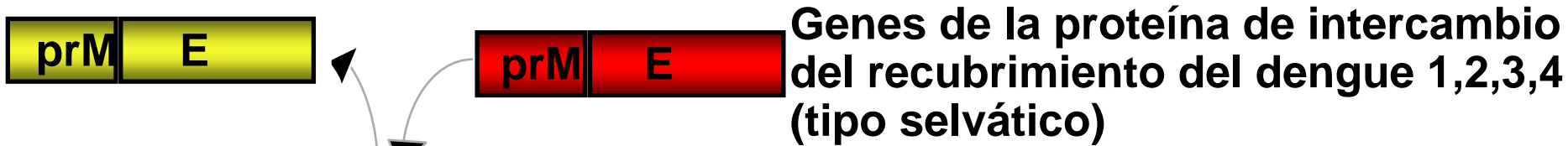


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: DengueNet, World Health Organization
 Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)

Tecnología ChimeriVax™

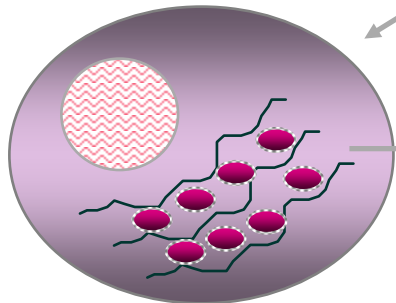
Genoma de la fiebre amarilla 17D clonado como ADNc



ADNc quimérico → transcripción a ARN

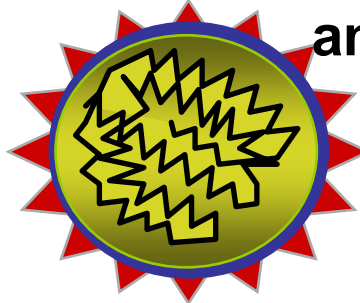


Transfectar ARNm



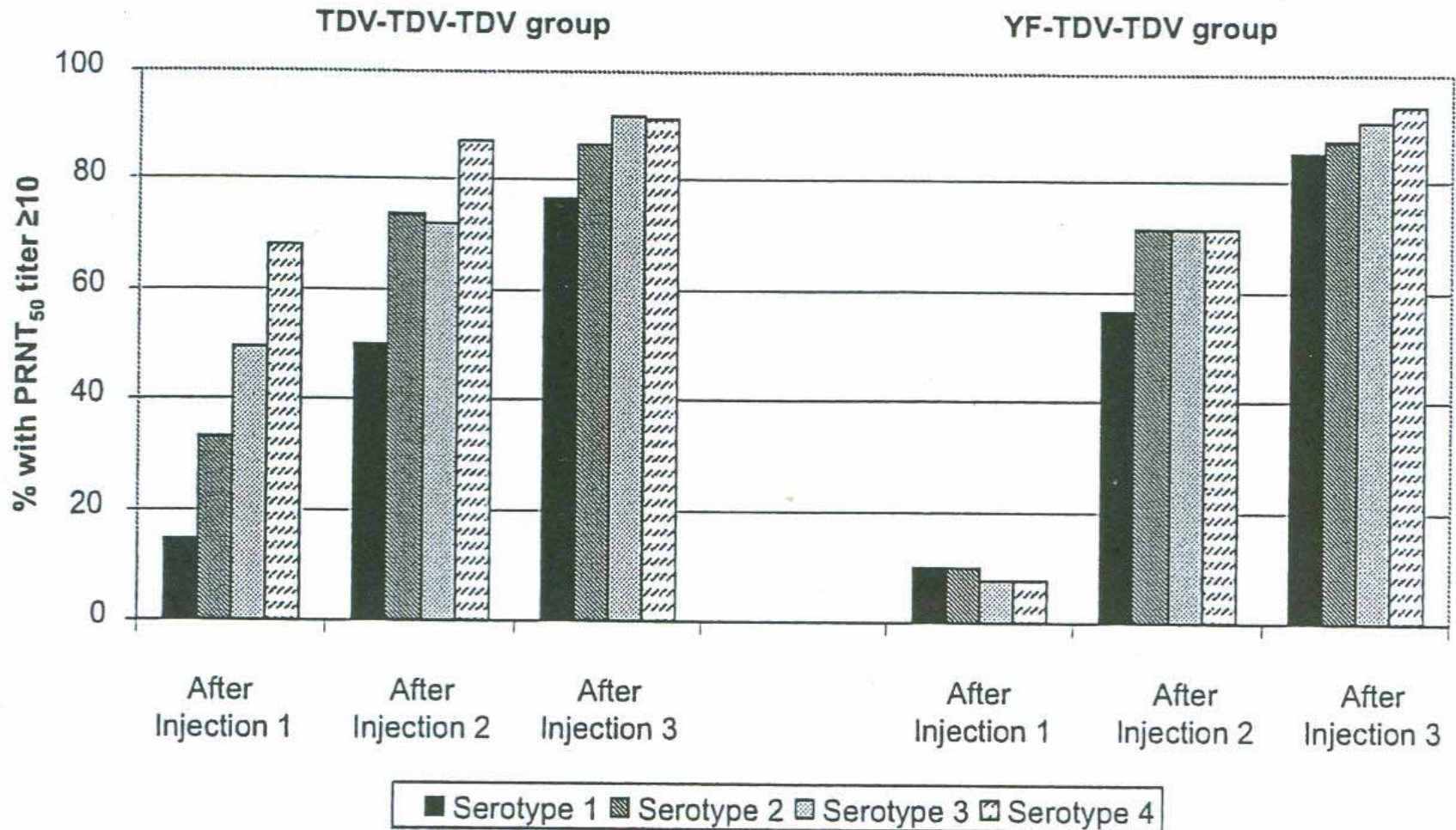
Crecimiento del virus en cultivo celular

La envoltura es de un virus heterólogo que contiene antígenos inmunizantes



El "motor" que replica el ARN es FA 17D

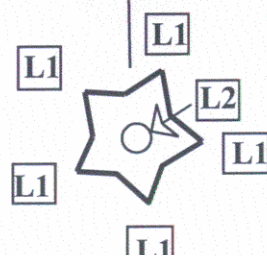
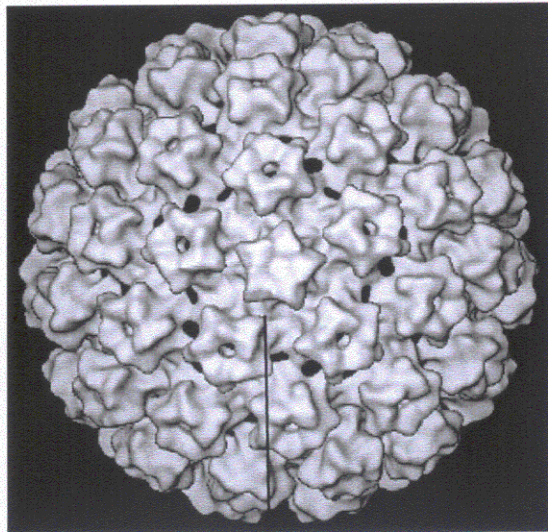
Respuestas Anticuerpos a la Vacuna Dengue



Partículas que son Replicación - defectuosa

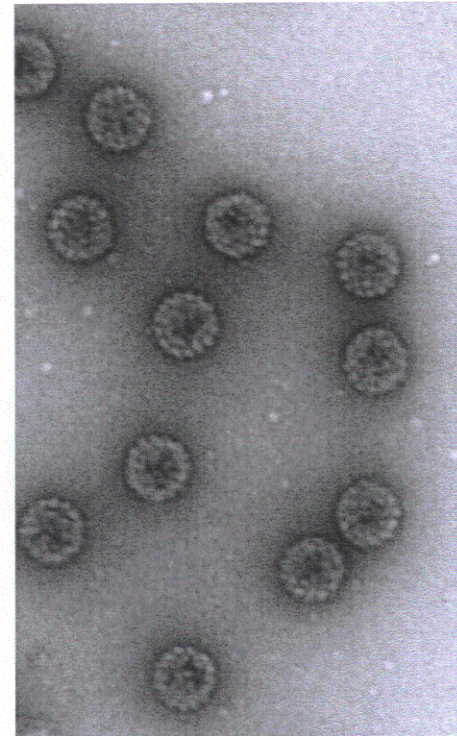
Partículas pseudovirales

A. Virión del virus del papiloma



72 pentámeros L1 + ~ 72 L2

B. Partículas pseudovirales L1 de VPH16



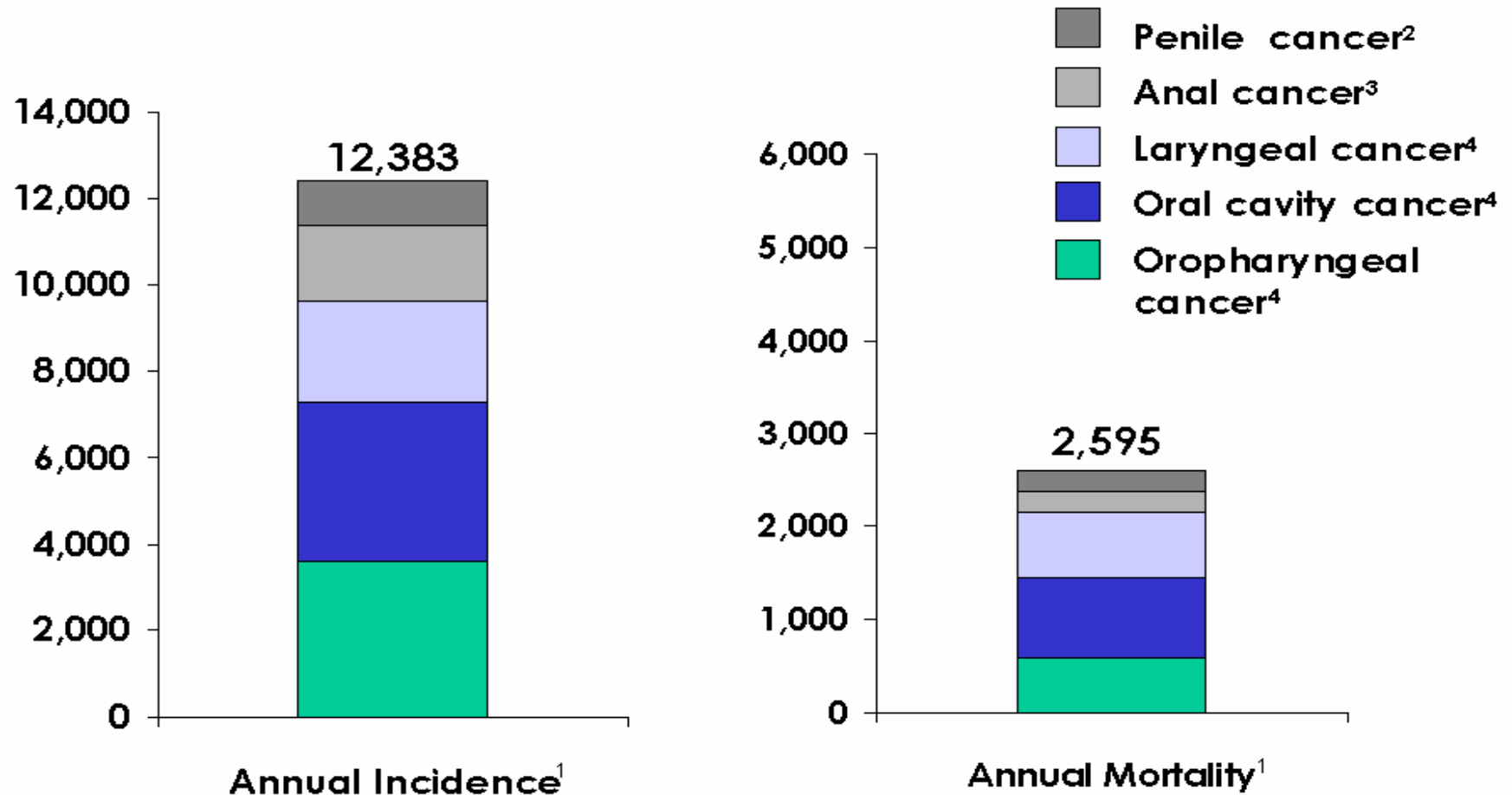
72 pentámeros L1

Eficacia de la Vacuna HPV Contra Neoplasia de Cerviz de Hembras

	Eficacia
Vacuna bivalente	93%
Vacuna cuadrivalente	98%

Casos de Cancer y Muertos Asociado Con HPV en Hombres Norteamericanos

Estimated Annual Incidence and Mortality From HPV-Associated Cancers in Males Within the United States



1. Based on American Cancer Society, *Cancer Facts and Figures 2008*. 2. Daling JR et al. *Cancer*. 2004;101:270-280. 3. Ryan DP et al. *N Engl J Med*. 2000;342:792-800. 4. Kreimer AR et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467-475.

Eficacia de la Vacuna HPV en Hombres Contra Varias Enfermedades

Enfermedad	Eficacia
Verruga	91%
Cancer Penis	100%
Neoplasia Anal	77%

Ejemplo de Vacunas HPV: Nuevas Estrategías

Vacuna Profiláctica – Segundo Generación

Nueve componentes de L1

Administración por aerosol

L1 en vector de sarampión

L2 peptidos (neutralización cruzada)

Enfoque Terapéutico contra neoplasia

Plasmidos ADN de E6 + E7

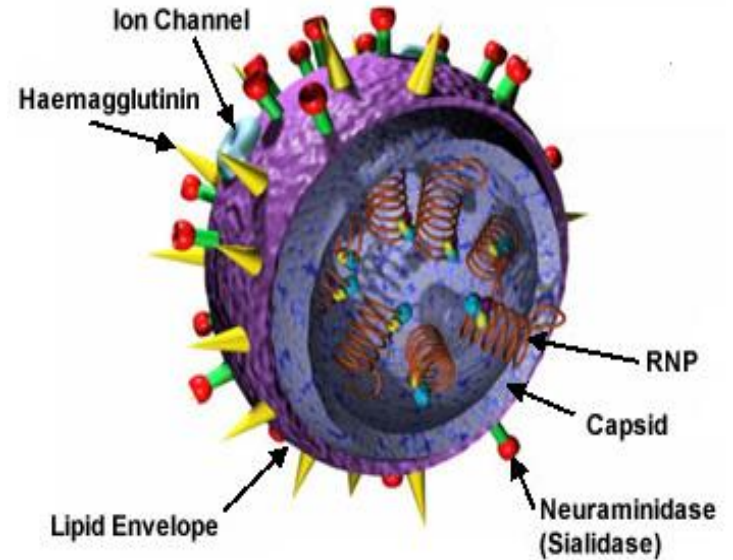
MVA virus vaccinia que lleva E6 + E7

Peptido E7 fundido a L1

E6+E7 peptidos con adyuvante

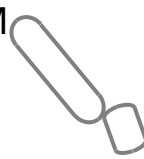
Development of Influenza VLP Vaccines

- Select proteins important for inducing neutralizing antibody and CMI
 - Surface hemagglutinin (HA)
 - Neuraminidase (NA)
 - Matrix (M1)



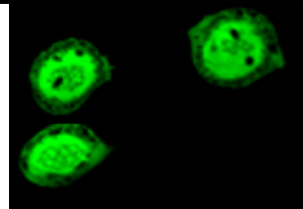
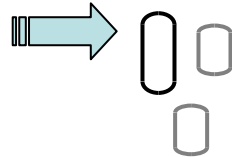
Genes coding for the HA, NA, and M proteins are put into baculovirus

rBaculovirus

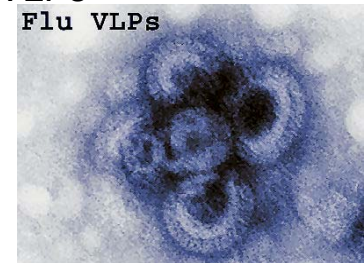


Infect cell culture (Sf9) with baculovirus

Baculovirus-infected Sf9 Cells



Proteins (HA, NA, M1) spontaneously form VLPs



Algunas estrategias para una nueva vacuna antigripal

Virus vivos atenuados reordenados (i.n.)

Subunidad HA + nuevos adyuvantes

Adición de neuraminidasa

Partículas defectuosas pseudovirales, ciclo único

Antígeno M2 conservado

Antígeno NP para provocar inmunidad celular

Nuevos epitopes en el tallo de HA que son conservados

Vacunas contra Stafilococco

Es complicada porque el mecanismo de la enfermedad es complejo:

bacteremia

formación de absceso

formación de biofilm

**La enfermedad empieza con el porte
(importancia de células Th 17
para limitarlas)**

Candidatos Principales por una Vacuna Stafilococco

Capsulas 5 y 8

Iron binding protein- IsdB

Clumping factors- ClfA + ClfB

Alpha hemolysin

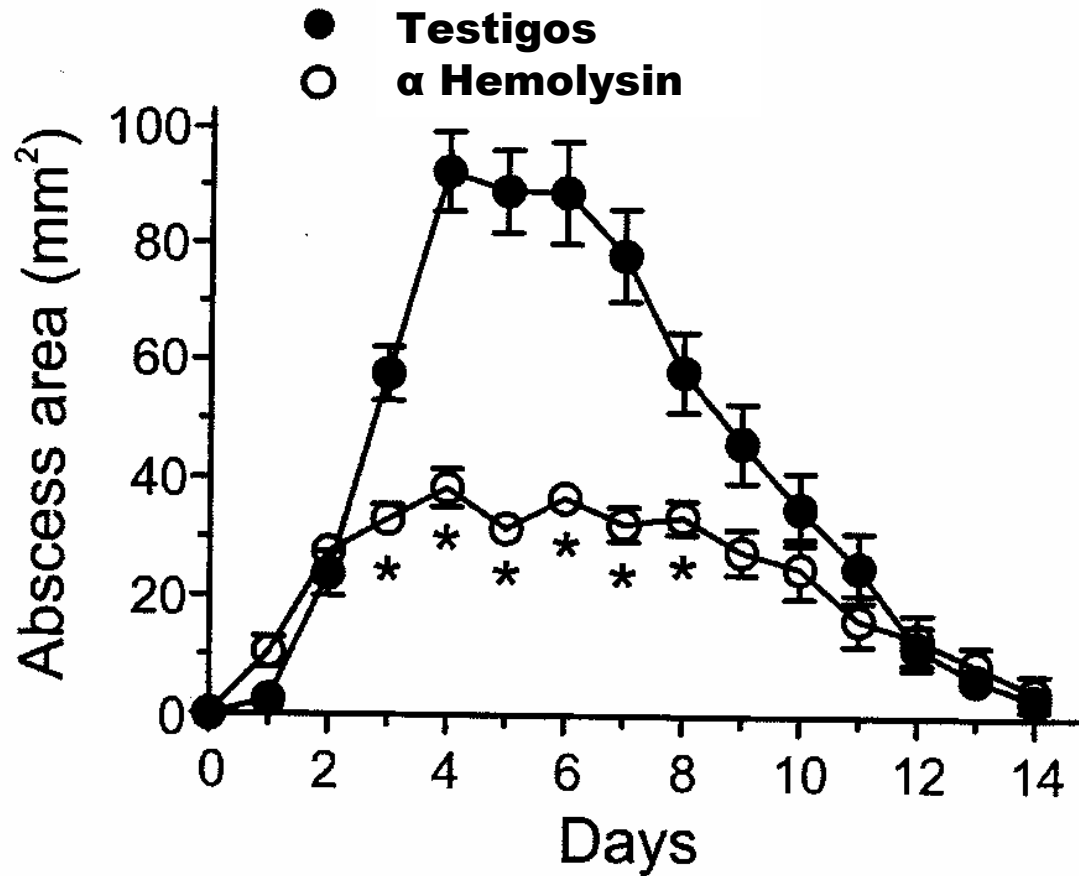
Protein A

Panton-Valentin leukocidin

Poly-N-acetylglucosamine

Lipoteichoic acid

Protección contra staph Por α Hemolysin



Vía Transcutánea



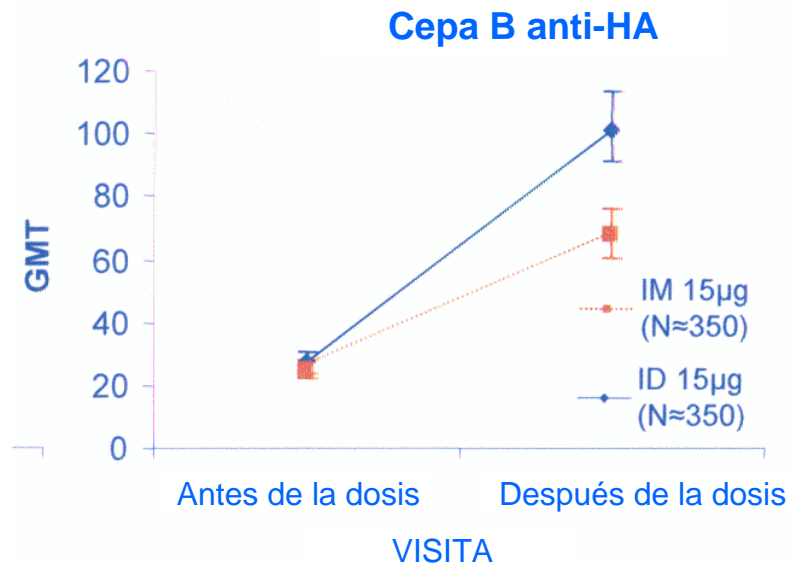
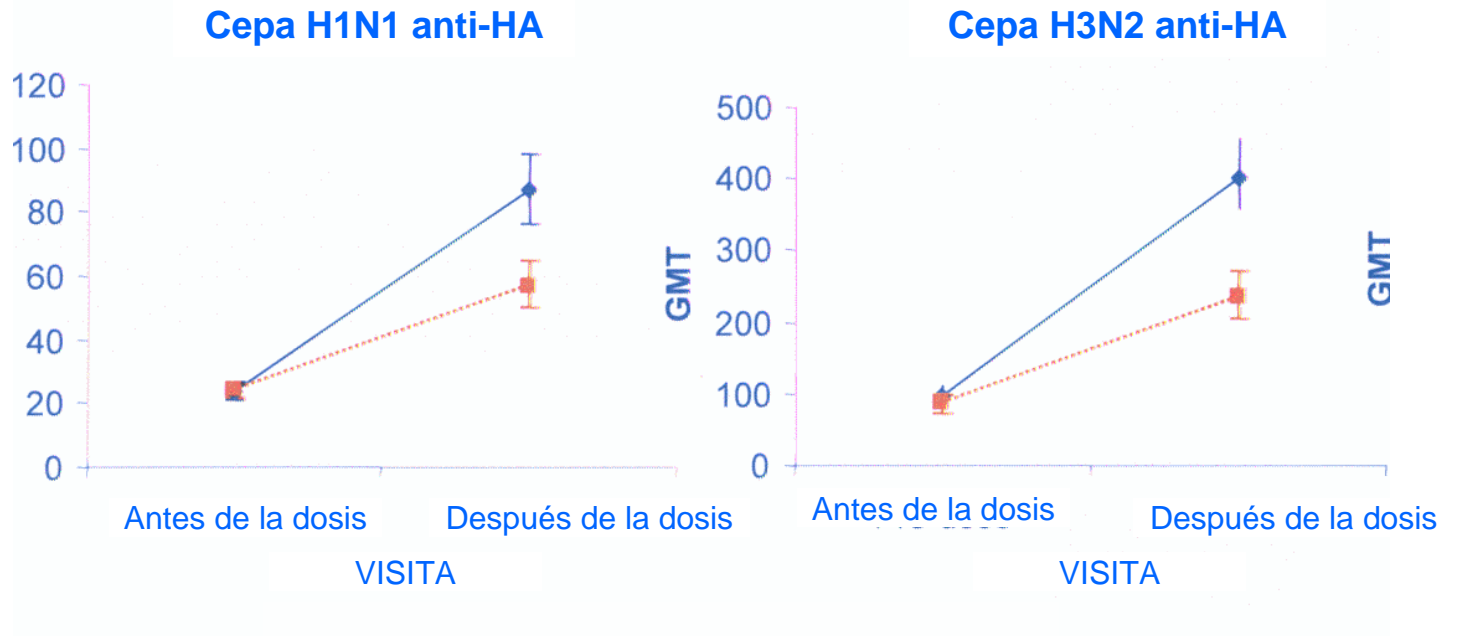
Helping all people
live healthy lives



Jeringa BD MicroMedica

Patente US 6494865

Resultados de fase II con la microinyección gripal



Vacunas contra el paludismo

- **Principales candidatos: proteína del circumporozoito (CSP)**
Proteína 1 y 3 de la superficie del merozoito (MSP1, MSD3)
Antígeno 1 de la membrana apical (AMA1)
- **El Ag de CSP portado por VLP de Hep B disminuye la enfermedad grave de los niños en un 49%**
- **Centenares de proteínas potencialmente inmunógenicas: puede precisarse combinaciones**

Vacunas antituberculosas

- **BCG con genes añadidos de proteínas protectoras de la infección por M.tb**
- **Vectores de poxvirus y adenovirus con los mismos genes**
- **M.tb atenuada por eliminación de los genes de virulencia**
- **Subunidades de proteínas protectoras**

Ensayo Fase 3 en Tailandia con Canarypox env/gag/pol x 4 seguido por gp120 x 2 “Prime Boost”

Eficacia –	31%
Anticuerpos –	99%
Lymphoproliferation gp 120	90%
	p 24 49%
CD4+ gag (ICS)	1%
CD8+ gag (ICS)	8%

Protección asociada con anticuerpos, pero cuales?

Tendencias en Vacunación

Reemplazo de DTwcP por DTaP

Introducción de Hib y Pneumo conjugados

Reemplazo de VOP por VIP

Introducción de Rotavirus y HPV

Mayor uso de la vacuna gripe

Mayor uso de vacunas meningococco

Vacunología

Una mezcla de:

Microbiología

Inmunología

Epidemiología

Salud Pública

Ahora es una ciencia que logra.