



FAPap

Formación
Activa
en Pediatría
de Atención
Primaria



Novedades y perspectivas futuras en vacunación infantil

Luis Miguel Fernández Cuesta

Diciembre 2012

Novedades y perspectivas futuras en vacunación infantil

- En las últimas décadas, avances espectaculares en el campo de las vacunas:
 - ✓ Avances en genética: secuenciación completa del genoma de los microorganismos.
 - ✓ Dos nuevas vacunas frente al meningococo B, válidas para cualquier cepa.
 - ✓ Vacuna eficaz frente a la malaria para el año 2015.
 - ✓ Lentos pero prometedores avances para una vacuna preventiva frente al VIH a partir de los estudios realizados en Tailandia.
 - ✓ Inicio del ensayo clínico en humanos con la nueva vacuna española frente a la tuberculosis.
 - ✓ Avances en la vacuna frente al virus respiratorio sincitial.
 - ✓ Investigación en proteínas de membrana para conseguir una vacuna universal frente a todos los serotipos de neumococo.

Novedades y perspectivas futuras en vacunación infantil

- Nuevas vías de administración: mucosa, sublingual, intranasal o transcutánea.
- Vacunas comestibles utilizando vegetales genéticamente modificados.
- Nuevas combinaciones de vacunas ya existentes.
- Vacunas “a la carta”.
- Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.
- Nuevas técnicas de preparación de antígenos.
- Secuenciación completa del genoma de un microorganismo.
- Actualización y unificación de calendarios vacunales.

Meningococo B

Neisseria meningitidis

- Bacteria gram negativa aerobia estricta encapsulada:
 - ✓ 13 serogrupos en función de la cápsula polisacárida: A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y y Z.
 - ✓ 20 serotipos y 11 subserotipos, independientes del serogrupo, en función de la especificidad antigénica de las proteínas de la membrana exterior.
 - ✓ 12 inmunotipos según la cadena distal del lipopolisacárido.

- Los más relevantes son el A, el B y el C, seguidos del Y, el W135 y el resto:
 - A. Causa importantes epidemias en el cinturón subsahariano y otras áreas del mundo en desarrollo.
 - B. Suele relacionarse con una mayor presencia de casos esporádicos en muchos países desarrollados.
 - C. Produce sobre todo brotes y, ocasionalmente, epidemias.

Meningococo B

- Vacuna conjugada eficaz y segura frente a meningococo C incluida en el Calendario Vacunal y vacuna tetravalente conjugada A-C-Y-W135 (medicación extranjera).
- Aún no disponemos de vacuna universal frente a meningococo B.
- Los brotes de meningococo B se han ido solventando temporalmente con las vacunas a la carta.

Meningococo B

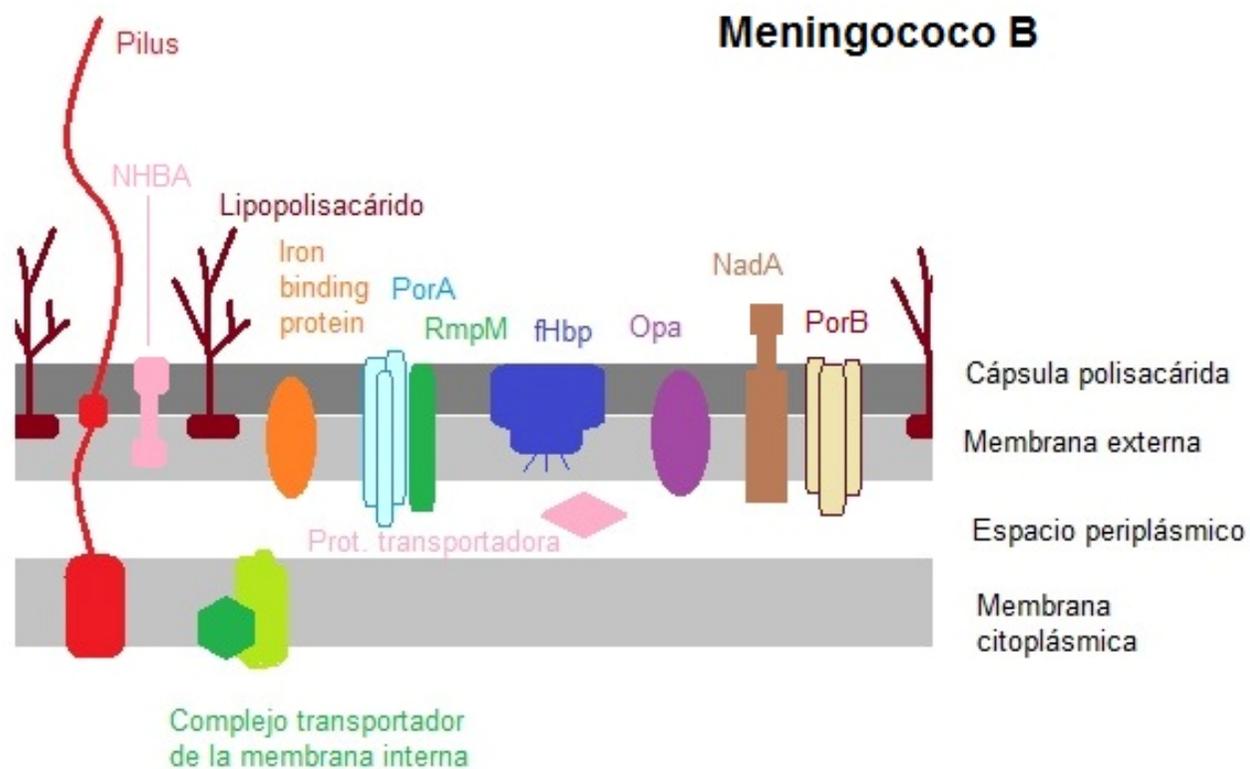
- Desarrollo de vacunas frente a meningococo B:
 - ✓ Frente a antígenos capsulares:
 - Poco inmunógenas.
 - Riesgo de autoinmunidad.
 - ✓ Frente a antígenos no capsulares:
 - Protección solo para cepas homólogas.
 - Pobre respuesta en lactante.
 - Inmunidad poco duradera.
 - Necesidad de dosis repetidas.

Meningococo B

Gracias a la secuenciación completa del genoma del meningococo B y a la vacunología inversa, inminentes dos nuevas vacunas:

- **LP2086 de Pfizer:**
 - ✓ Se basa en mezcla bivalente de lipoproteínas fHbp.
 - ✓ Ensayos clínicos de fase III en adolescentes y de fase I en lactantes.
 - ✓ Se espera su presentación a la EMA para este año 2012.
- **4CMenB de Novartis:**
 - ✓ basada en 4 componentes antigénicos: NadA, fHbp, NHBA y PorA.
 - ✓ ensayos clínicos fase III en adolescentes.
 - ✓ fue presentada a la EMA en diciembre de 2010 y se encuentra pendiente de autorización.

Meningococo B



Malaria

Se requeriría una vacuna:

- Eficaz.
- Que genere inmunidad secuencial frente a todas las fases del ciclo vital del plasmodio y los antígenos esenciales.
- Capaz de inducir respuesta celular y humoral.
- Barata.
- Fácil de administrar.

Malaria

Más de cien líneas de investigación, la mitad centradas en tres antígenos clonados:

- La proteína del cirumsporozoíto CSP.
- La proteína del merozoíto MSP.
- El antígeno de membrana apical AMA-1.

Vacunas preeritrocíticas, eritrocíticas y con antígenos de ambos estadios.

Vacunas de bloqueo de transmisión del gametocito.

Vacunas de plasmodios vivos atenuados.

Descodificación completa del genoma del *Plasmodium falciparum*: cientos de nuevas proteínas y nuevas vías de investigación.

Nuevos adyuvantes: AS02, montanide ISA 720 y GM-CSF DNA.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Lentivirus miembro de la familia Retroviridae.

Clasificación inicial: SI, NSI y dual-trópicos, según la capacidad de infectar a linfocitos T4 o a macrófagos respectivamente y de producir o no sincitios.

Clasificación actual: X4 si utilizan el receptor CXCR-4 para infectar a los linfocitos T y R5 si utilizan el CCR-5 para infectar a los macrófagos.

Clasificación según las secuencias genéticas del virus: M (principal), N (nuevo) y O (el resto, no clasificable).

Dentro del grupo principal M, subtipos de la A a la K.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Principales dificultades:

- Identificación de determinantes mayores de inmunogenicidad comunes para todos los virus.
- Definición de marcadores subrogados de protección.
- Múltiples mecanismos de escape viral:
 - ✓ Variabilidad genética.
 - ✓ Mutaciones en los epitopos que reconocen los linfocitos CD8.
 - ✓ Escudos glicanos.
 - ✓ Rapidez en el establecimiento de la infección y posibilidad de latencia y reactivación.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Se han ensayado todo tipo de vacunas:

- Basadas en virus vivos: requieren un alto grado de atenuación para evitar su persistencia y su reversión a cepa virulenta, lo que merma la respuesta.
- De virus enteros inactivados producen una pobre respuesta inmune.
- De partículas virales de la envuelta.
- Basadas en partículas no estructurales: proteína reguladora Tat.
- Vacunas atenuadas recombinantes con vectores vivos víricos y bacterianos.
- Vacunas de partículas víricas exentas de genoma o pseudoviriones que incluyen los antígenos Gag y Env.
- Vacunas híbridas utilizando poliovirus que expresan en su superficie partículas del VIH.
- Vacunas terapéuticas para el control de la infección ya establecida.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Nuevos proyectos:

- Primera vacuna contra el VIH que parece eficaz en 16 000 voluntarios (Tailandia):
 - ✓ Combina dos tipos de vacuna: cuatro dosis de ALVAC (vehiculada por virus canarypox para estimular la inmunidad celular) y dos más de AIDSVAX (que utiliza una proteína del VIH purificada para lograr generar anticuerpos).
 - ✓ Reducción del 30% en la infección.
- Vacunas contra el VIH basadas en los conocimientos de la estructura proteínica de las espigas superficiales que el VIH utiliza para fijarse a las células humanas al infectarlas.
- Otras: identificar las cualidades especiales que hacen que determinados VIH sean más infectivos que otros para fabricar nuevas vacunas dirigidas específicamente contra esas variantes.

Tuberculosis

- Complejo *Mycobacterium Tuberculosis*:
 - ✓ *Mycobacterium tuberculosis*.
 - ✓ *M. bovis*.
 - ✓ *M. africanum*.
 - ✓ *M. microtti*.
 - ✓ Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

- Dos mil millones de individuos en el mundo infectados.
- Solo un 10% con enfermedad tuberculosa activa.
- Coinfección con VIH.
- Selección de cepas de micobacterias multirresistentes.

Tuberculosis

- Vacuna actual BCG:
 - ✓ Ampliamente utilizada a nivel mundial.
 - ✓ Eficacia frente a la TB pulmonar en adultos limitada aunque no despreciable.
- Diferentes necesidades según el caso:
 - ✓ Individuos inmunizados previamente con BCG.
 - ✓ No inmunizados.
 - ✓ Con infección TB latente.
 - ✓ Enfermos de TBC.
 - ✓ Coinfectados con el VIH.
 - ✓ Individuos que nunca tuvieron contacto con el BK.
- Diferentes estrategias vacunales.

Tuberculosis

Tipos de vacunas en estudio:

- De subunidades (antígenos adyuvados, ADN desnudo o con transportador recombinante que exprese un antígeno de TB).
- De micobacterias enteras mutantes.
- De rBCG recombinantes con expresión de citolisina o citokina o con sobreexpresión de antígeno.
- Combinadas, recombinantes o mutantes, que coexpresan el antígeno bacteriano con un inmunomodulador.
- Vectorizadas por virus.
- Estrategias de administración no inyectable (vía mucosa y oral).

Tuberculosis

Investigación coordinada por la Universidad de Zaragoza:

- Vacuna viva más eficaz que la actual BCG en ensayos preclínicos.
- Identificada una compleja red de virulencia bajo el control de la proteína phoP, se elimina el gen que la codifica en el *Mycobacterium tuberculosis*.
- Apoyo de la Fundación Bill y Melisa Gates: preparadas 10 000 dosis.
- Ensayos clínicos a partir de 2012.

Virus respiratorio sincitial

- Principal causa de infección pulmonar en lactantes y niños en todo el mundo.
- Anticuerpos monoclonales palivizumab útiles en la prevención pero coste muy elevado.
- Actualmente no hay vacunas disponibles.
- Razones:
 - ✓ Inmadurez inmunológica de los lactantes.
 - ✓ Necesidad de obtener inmunidad específica protectora sin la interferencia de anticuerpos maternos transplacentarios.
 - ✓ Necesidad de que proteja frente a los grupos A y B del virus.
 - ✓ Necesidad de varias dosis para obtener una protección eficaz y duradera.

Virus respiratorio sincitial

Años 60: vacuna inactivada con formol:

- No eficaz.
- Consecuencias de la infección natural en vacunados mucho más graves.
- Algunas muertes.
- ¿Por generar una respuesta fundamentalmente tipo T helper 2?

Ninguna de las estrategias convencionales ha demostrado seguridad + inmunogenicidad.

Vacunas con virus muertos o inactivados: abandonada.

Virus respiratorio sincitial

- Vacunas de virus vivos atenuados:
 - ✓ Altamente inmunogénicas.
 - ✓ Escasa estabilidad.
 - ✓ Poco seguras en neonatos.
 - ✓ Respuesta inmune puede ser inhibida por ac maternos preexistentes transferidos por la placenta.

- Vacunas vivas atenuadas con VRS mutantes (cpts 530/1009, cpts248/955 y cpts248/404):
 - ✓ Excesiva congestión nasal en lactantes.

Virus respiratorio sincitial

- Vacunas basadas en ingeniería genética: única herramienta con el potencial para producir inmunogenicidad segura.
- Vacunas de ADN:
 - ✓ Promueven inmunidad celular y humoral.
 - ✓ Mayor potencial para brindar protección completa frente VRS.
- Vacunas de plásmidos de ADN:
 - ✓ Igual y podrían resultar más estables.
- Vacunas de subunidades, con glicoproteínas F, G y M:
 - ✓ Útiles en ancianos, niños seropositivos para el VRS y embarazadas.
 - ✓ No seguras en niños sin contacto previo con el VRS (efecto potenciador de la enfermedad).

Streptococcus pneumoniae

Neumococo

- Diplococo encapsulado Gram positivo.
- 90 serotipos en base a la cápsula polisacárida.
- La mayoría de las infecciones en niños se asocian a unos 20 serotipos.
- Menos de una docena de ellos causan el 75% de las enfermedades invasivas graves.
- Principal patógeno en las complicaciones asociadas a la gripe.
- Altas tasas de mortalidad y morbilidad.
- Estado de portador de durabilidad limitada.
- En época invernal más del 90% de los niños habrán sido portadores en nasofaringe en algún momento.
- Incremento de las resistencias bacterianas a penicilinas, cefalosporinas y macrólidos.

Streptococcus pneumoniae

Trayectoria:

- Pasado:
 - ✓ Vacunas polisacarídicas 23v.

- Presente:
 - ✓ Vacunas conjugadas hepta-, deca- y tridecavalentes.

- Futuro:
 - ✓ Vacunas que pudieran ser universales, válidas para todos los serotipos de neumococo.

Streptococcus pneumoniae

Vacunas futuras

- Basadas en proteínas de la superficie de la membrana del neumococo (PspA, PsaA, PspC y neuraminidasa), proteínas de la pared (autolisina) o proteínas extracelulares (pneumolisina).
- Vacuna bacteriana viva utilizando una *Salmonella enterica* serovariedad *Typhimurium* modificada genéticamente:
 - ✓ *S. enterica* coloniza el tejido linfático del huésped.
 - ✓ Fabrica la proteína PspA o la PspC del *Streptococcus pneumoniae* altamente antigénica.
 - ✓ Programada para su autodestrucción después de la producción de antígenos.
- Neumococo mutante Rx1AL(-)PdT que expresa un pneumolisolide en lugar de pneumolisina.
- Otros ensayos con el resto de las proteínas de superficie.
- En la actualidad varias vacunas candidatas estudiándose en modelos animales.

Tosferina

Bordetella pertussis

- Cocobacilo gramnegativo inmóvil en parejas.
- Patógeno humano obligado.
- Exige medios especiales para su cultivo.
- Produce factores biológicamente activos, responsables de los signos y síntomas de la enfermedad, cuya capacidad inmunogénica es la base de las vacunas acelulares:
 - ✓ Toxina pertussis.
 - ✓ Hemaglutinina filamentosa.
 - ✓ Adenilciclasa.
 - ✓ Citotoxina traqueal.
 - ✓ Aglutinógeno fimbrial.
 - ✓ Toxina dermonecrótica.
 - ✓ Pertactinas.
 - ✓ Y una endotoxina probablemente responsable de la fiebre.

Tosferina

Estrategias para mejorar la eficacia de su vacunación:

- Añadir a la vacuna la pertactina-2 además de la 1 para generar mayor inmunogenicidad.
- Adelantar la inmunización al nacimiento y al mes de vida, para proteger a los más vulnerables.
- Vacunar a los jóvenes y adultos con bajas dosis para que, protegiéndose ellos, protejan también a los lactantes.

Otras vacunas

Gripe

- Nuevas vacunas contra la gripe: inactivadas, vivas atenuadas y de subunidades formuladas en virosomas.
- Vacunas intraepidérmicas de ADN del virus de la gripe.
- Vacunas por ingeniería genética fusionando la proteína M2 del virus gripal con el core del virus de la hepatitis B o con el complejo de proteínas de la membrana externa (OMPC) del meningococo.

Otras vacunas

Vacunas frente a bacterias:

- *Staphylococcus aureus*.
- *Streptococcus* del grupo B.
- *Escherichia coli*.
- *Shigella*.
- *Moraxella catarrhalis*.

Vacunas frente a virus:

- Coronavirus causante del SARS.
- Parainfluenza.
- Herpes zóster.
- Herpes tipo 2.
- Citomegalovirus.
- Flavivirus causantes del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis centroeuropea y la japonesa.

Vacuna frente a la amebiasis.