



CNB

AVANCES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH/SIDA

national

centro nacional de biotecnología

biotechnology center

Mariano Esteban

Enfermedades para las que aún no hay vacunas eficaces

Enfermedad prevalente	Incidencia
SIDA	Año 2014 36 millones de personas infectadas. 2.5 millones de nuevas infecciones. 390.000 niños fueron infectados. 1.3 millones de muertes relacionadas con el SIDA.
Hepatitis C	170 millones de personas infectadas en todo el mundo. 3 millones de nuevas infecciones cada año. 350.000 muertes anuales.
Malaria	Alrededor del 40% de la población mundial (3.200 millones de personas) en riesgo. 216 millones de casos en el año 2010. 655.000 muertes en el año 2010.
Leishmaniasis	350 millones en riesgo. 12 millones de personas infectadas. 70.000 muertes al año.
Tuberculosis	8.7 millones de personas contrajeron tuberculosis en todo el mundo en 2011. 1.4 millones de muertes.
Cáncer	6-7 millones de nuevos casos anuales (pulmón, estómago, hígado, colon y mama). 7.6 millones de defunciones en 2008.
Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Huntington y encefalopatías)	36.5 millones de personas padecían demencia en el año 2010. 7.7 millones de nuevos casos de demencia en el año 2010 (1 caso cada 4 segundos). Alzheimer: Causa de demencia más frecuente en los adultos. En España, se calcula que unas 650.000 personas mayores de 65 años sufren Alzheimer.

CANDIDATOS VACUNALES PRODUCIDOS POR EL GRUPO EN EL LABORATORIO DEL CNB-CSIC

VIRUS

HIV/AIDS
Hepatitis C
Influenza
Chikungunya
Ebola*

CÁNCER

Prostata

BACTERIANA

Tuberculosis*

PARÁSITOS

Malaria
Leishmaniasis

NEURODEGENERATIVA

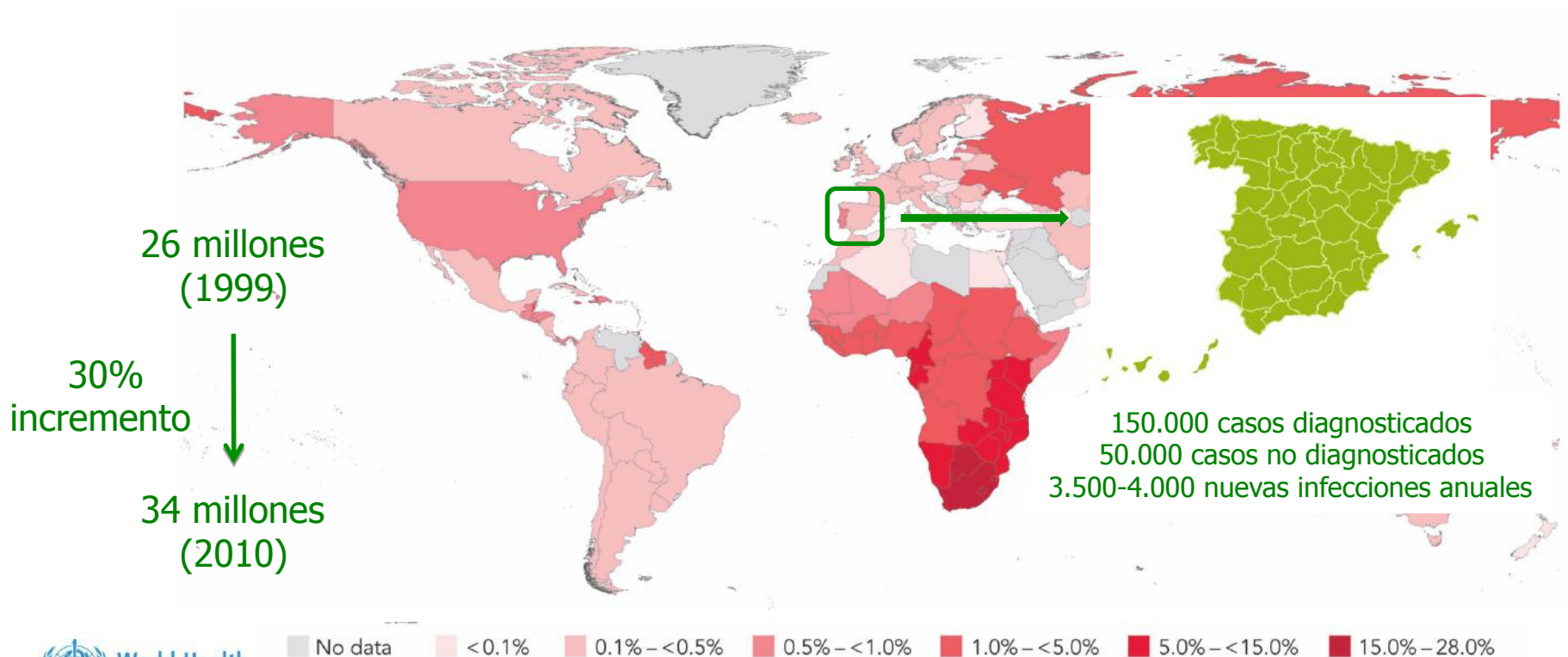
Alzheimer*

Pandemia Global VIH / SIDA

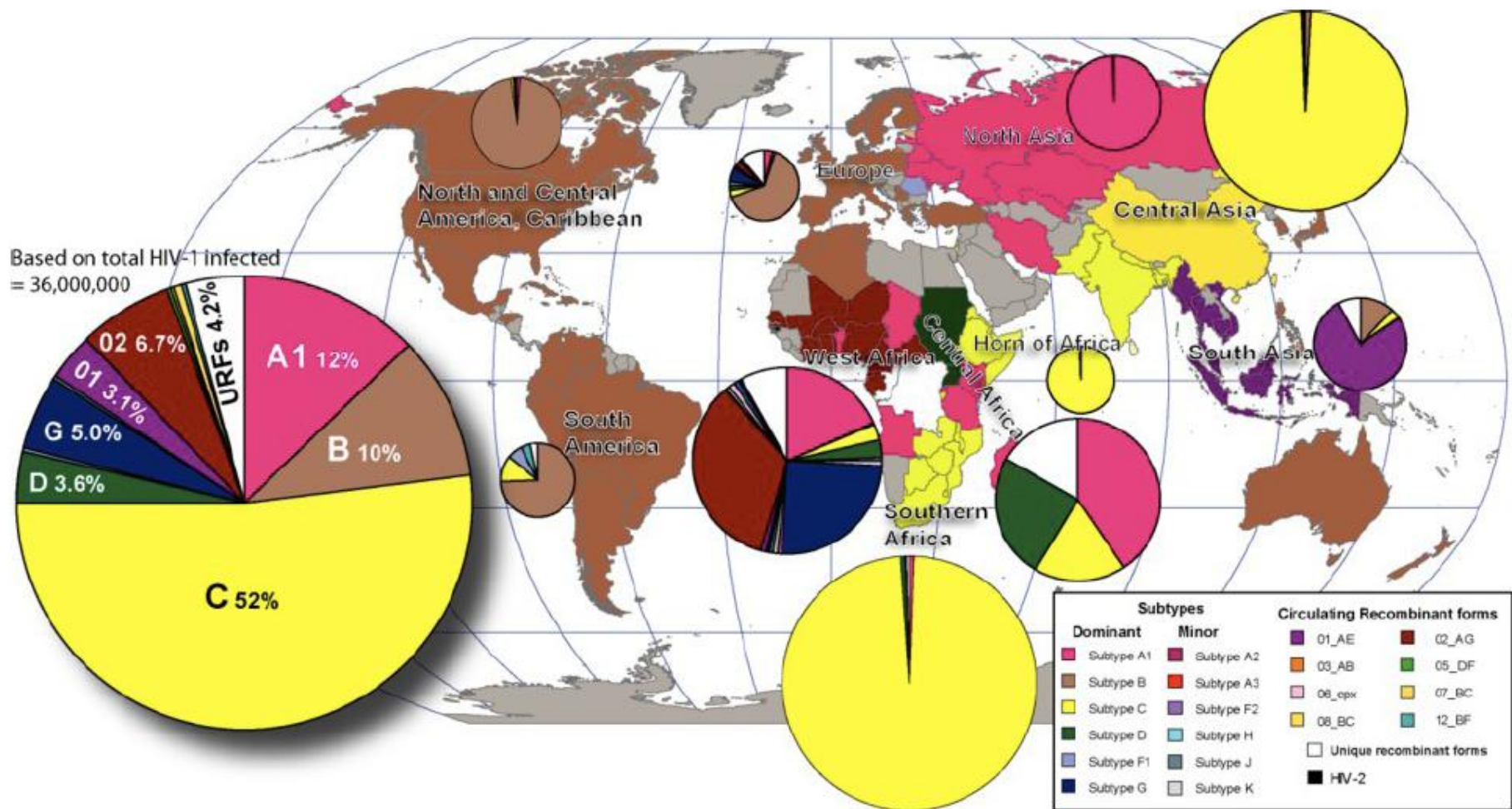
Desde el inicio de la pandemia de VIH/SIDA en 1981:

- 78 millones de personas han resultado infectadas
- 39 millones de personas han muerto por causas relacionadas con el SIDA

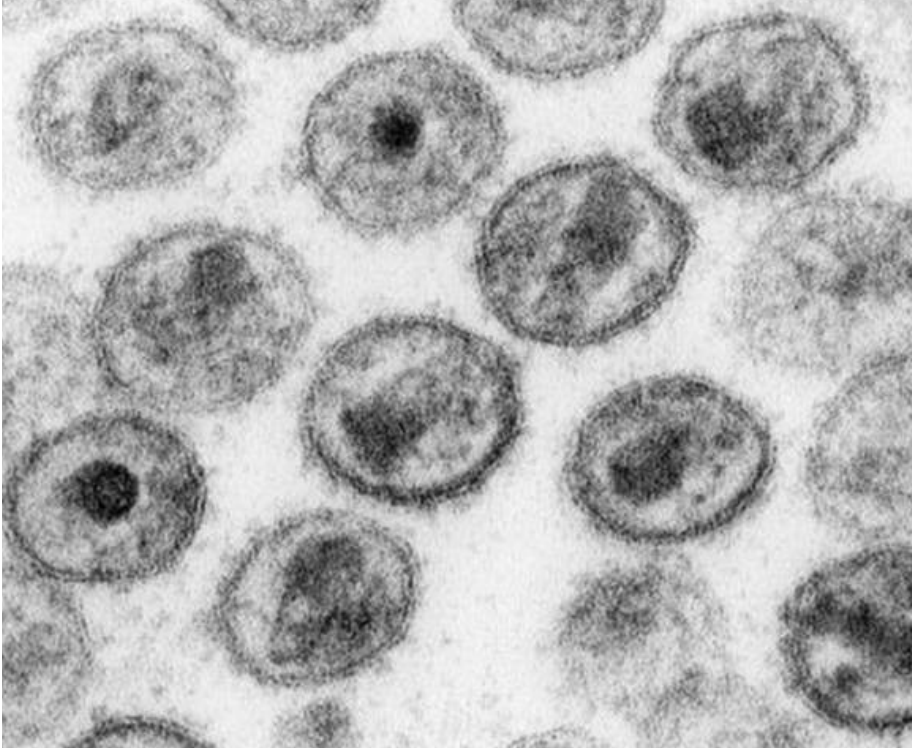
En el año 2014 se produjeron 1,3 millones de muertes por VIH y 2.5 M infectados



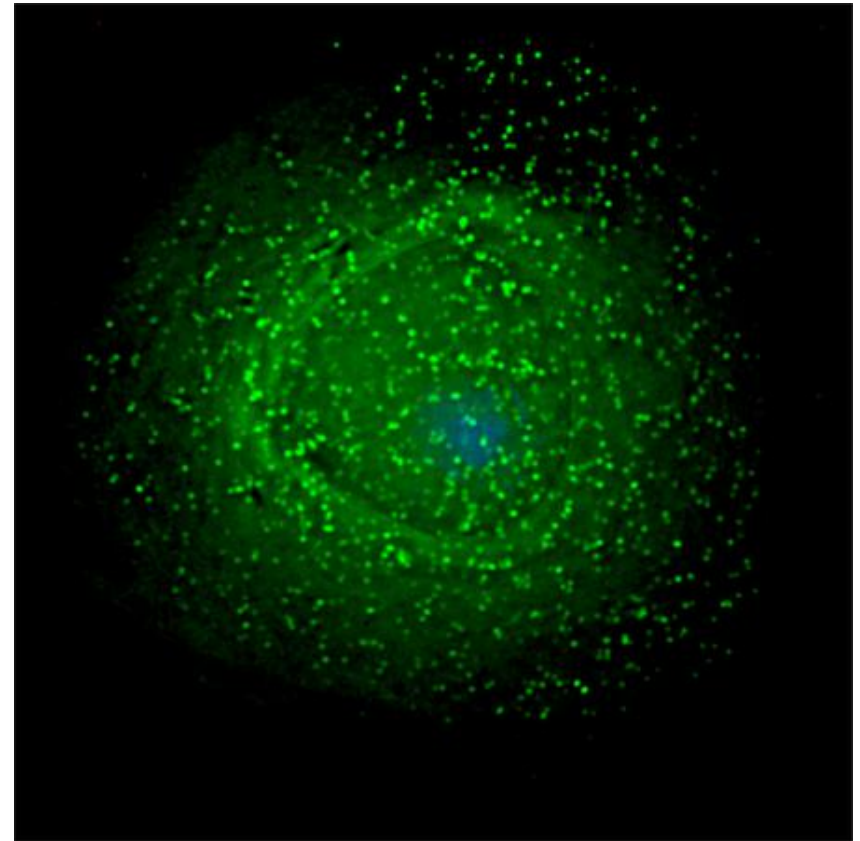
DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE SUBTIPOS VIH



El VIH y su célula diana



Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)



Linfocito infectado

Terapia Antirretroviral (HAART)

Suprime la replicación viral

Reestablece la población de células T CD4 → No cura

Reduce la progresión de la enfermedad

Aumenta la vida del paciente

No se lo pueden permitir los países pobres



Se necesita una vacuna segura y eficaz contra el VIH/SIDA

Ensayos Clínicos Fase III

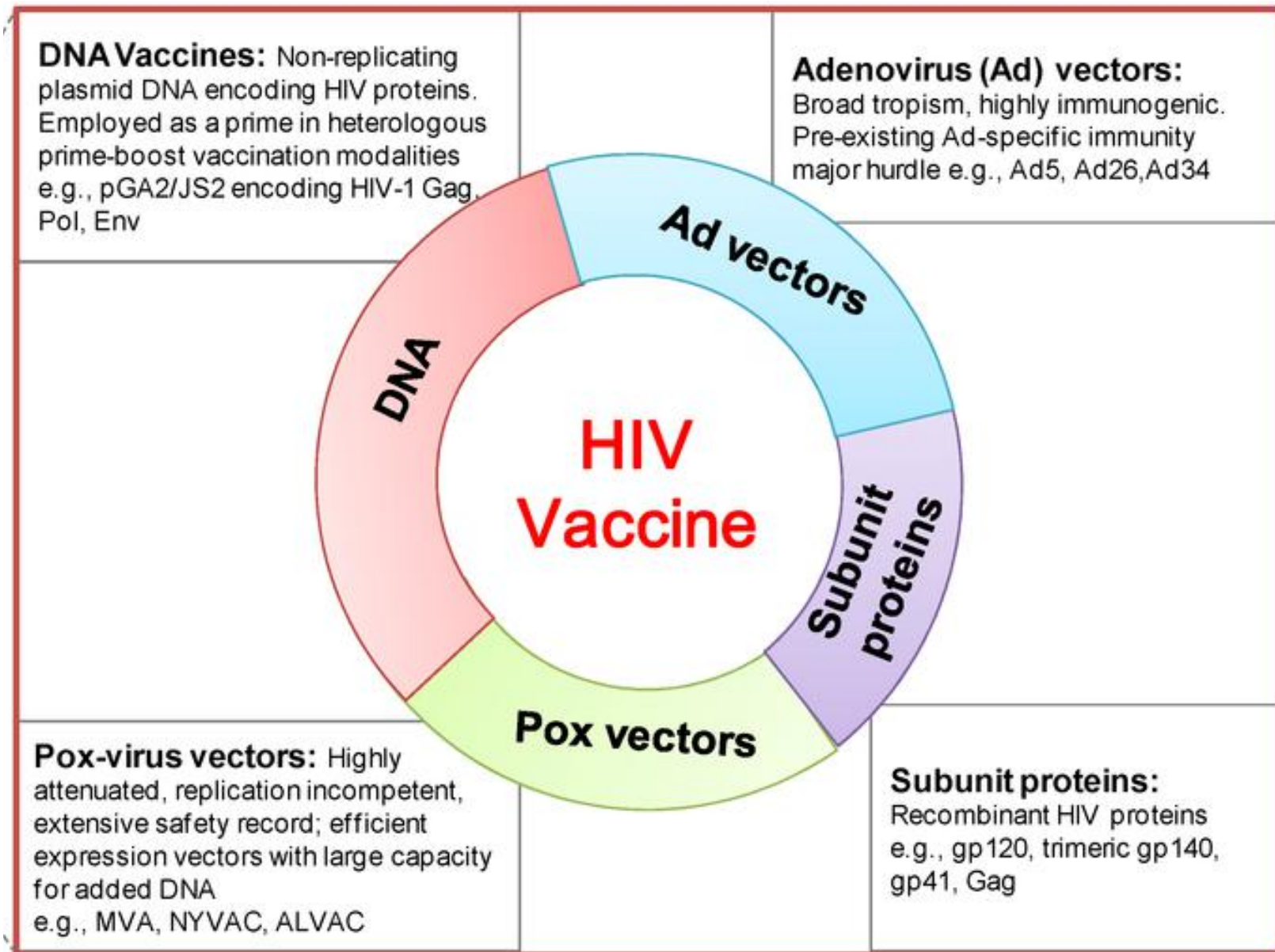
EFFICACY TRIAL	VACCINE	N	EFFICACY
VAX004	AIDSVAX B/B rgp120	5403	None
VAX003	AIDSVAX B/E rgp120	2546	None
Step	rAd5 expressing Gag, Pol, Nef	3000	None
RV144	Prime: Canarypox vector expressing Env, Gag and Pol Boost: AIDSVAX B/E	16402	31.2% overall

Adapted from Yehuda Z. Cohen and Raphael Dolin, *Ther Adv Vaccines*, 2013

Para que una vacuna contra el VIH sea eficaz debe de:

- Inducir una respuesta humoral y celular frente a los antígenos del VIH
- Producir altos niveles de anticuerpos neutralizantes con amplia especificidad
- Activar linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos
- Activar una respuesta inmune celular multifuncional y duradera
- Eliminar los reservorios virales

CANDIDATOS VACUNALES EN EXPERIMENTACIÓN



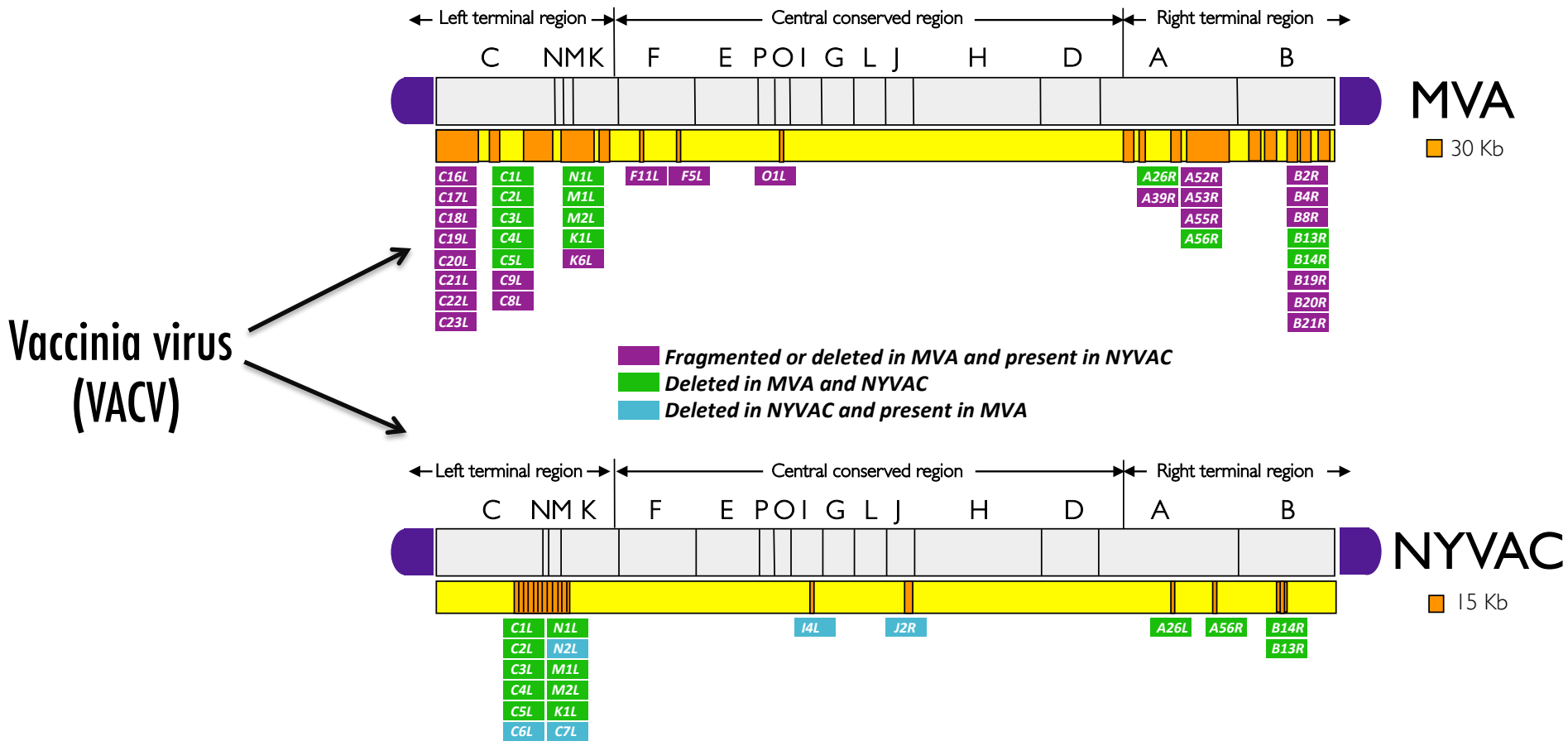
VECTORES ATENUADOS DE
POXVIRUS COMO CANDIDATOS
VACUNALES:

Vacuna profiláctica y terapéutica

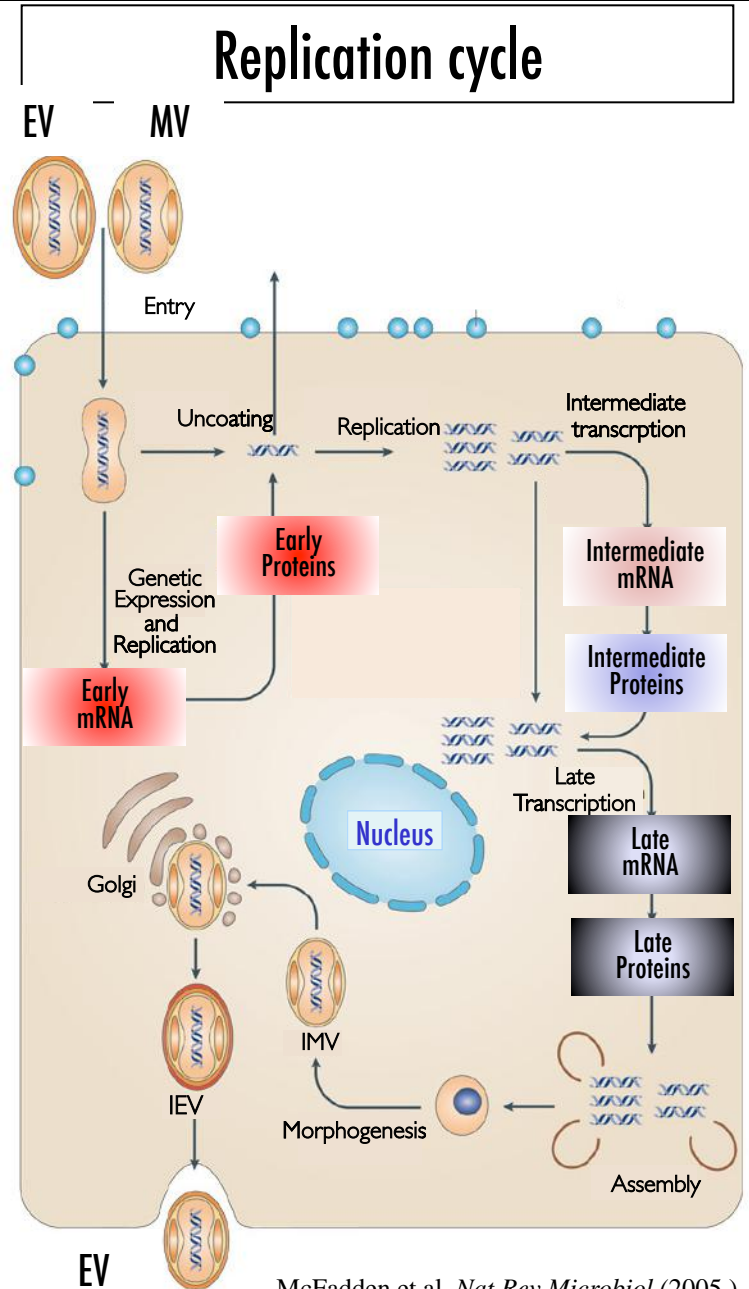
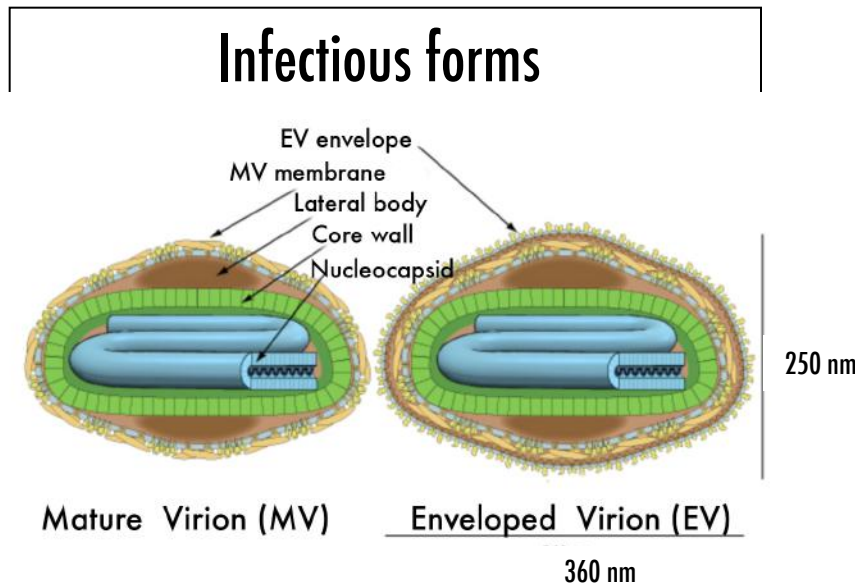
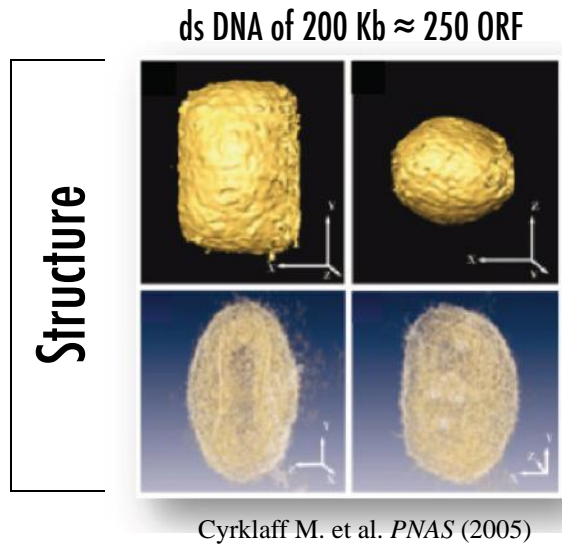
Poxvirus as vaccine vectors

Features:

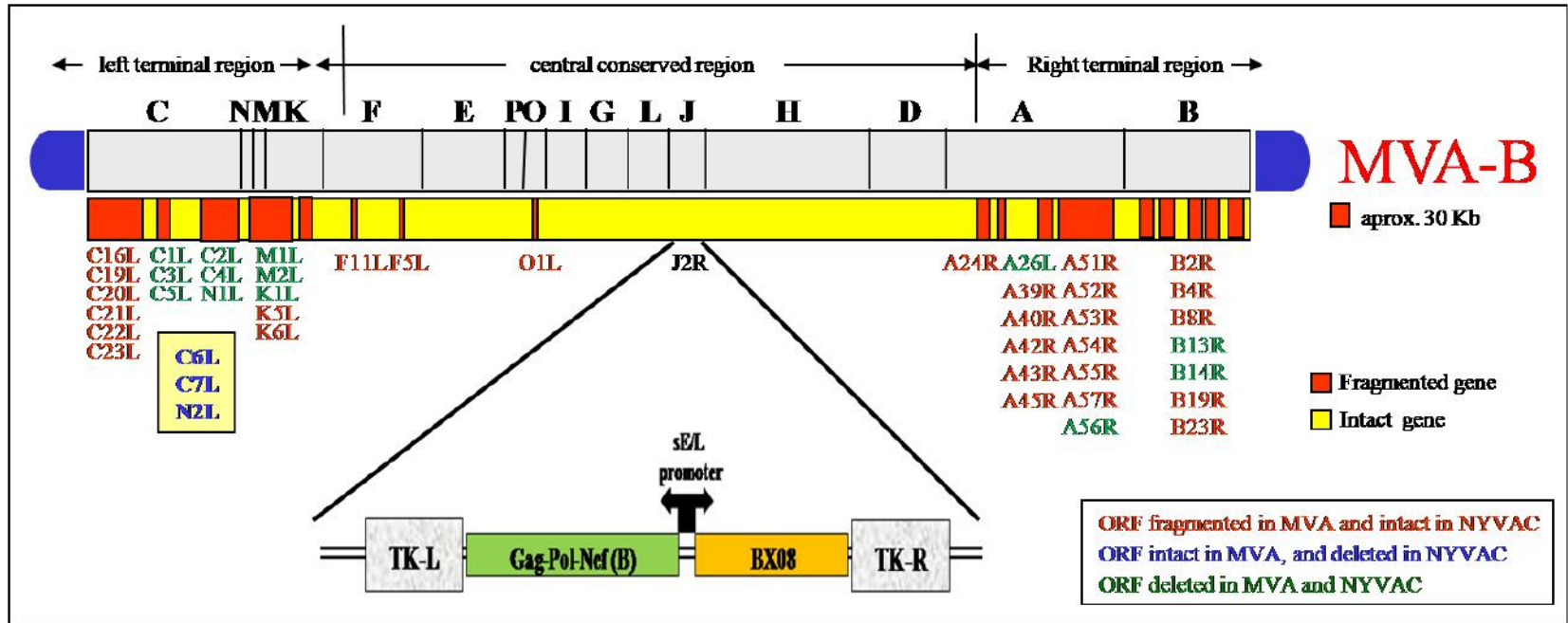
- Capacity to induce cellular and humoral response
- High stability
- Ability to incorporate large amounts of DNA
- Ease of manufacture
- Low production cost
- High levels of expression of heterologous antigens



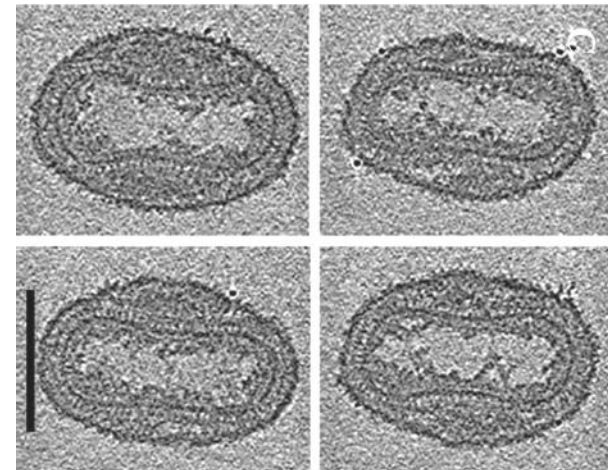
Poxvirus biology



MVA-B como candidato vacunal frente al VIH/SIDA

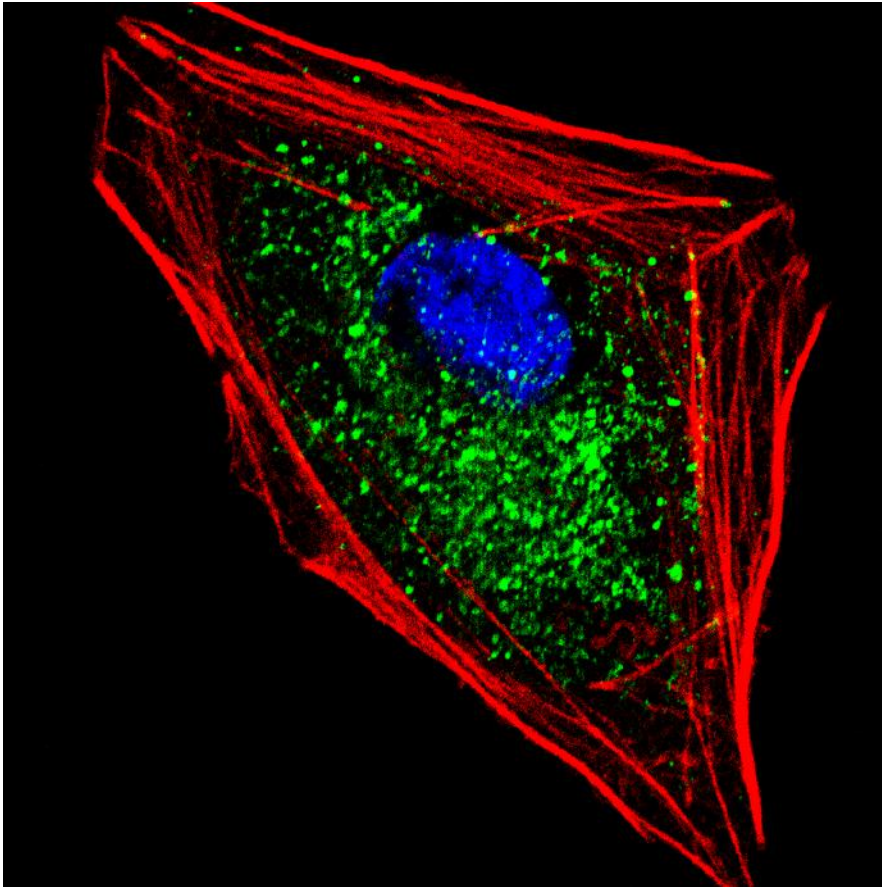


- Clade B {
- Env (gp120) BX08 (producto secretado)
 - Gag-Pol-Nef IIIB (poliproteína intracelular)

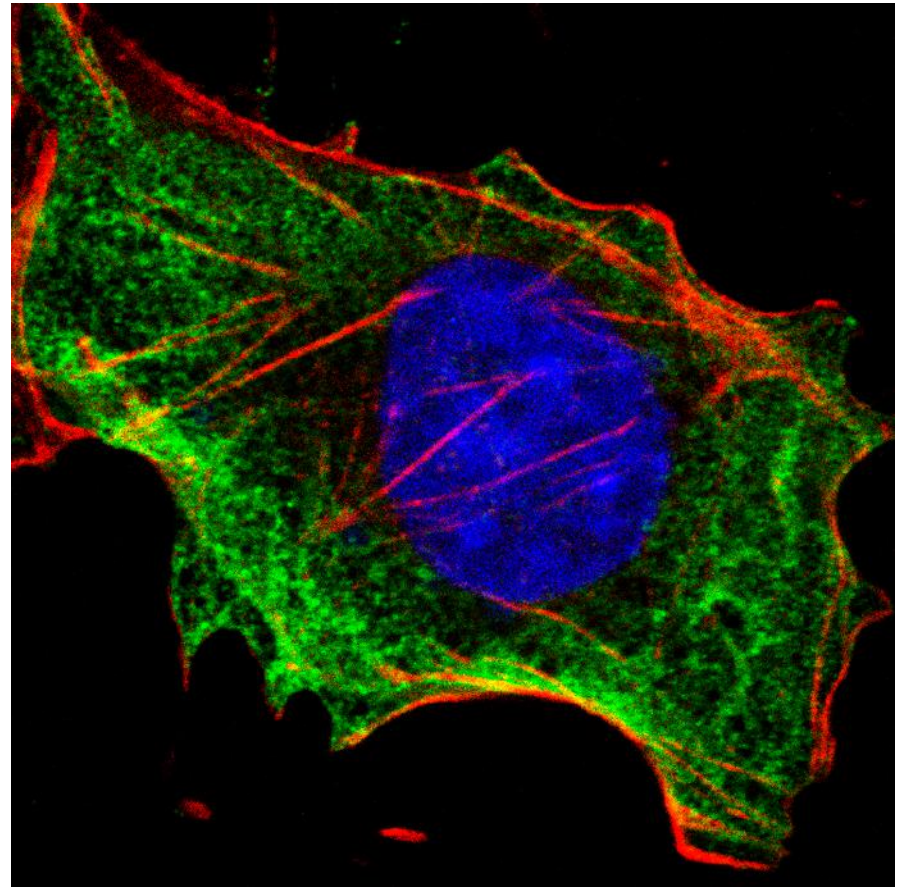


El vector: MVA-B

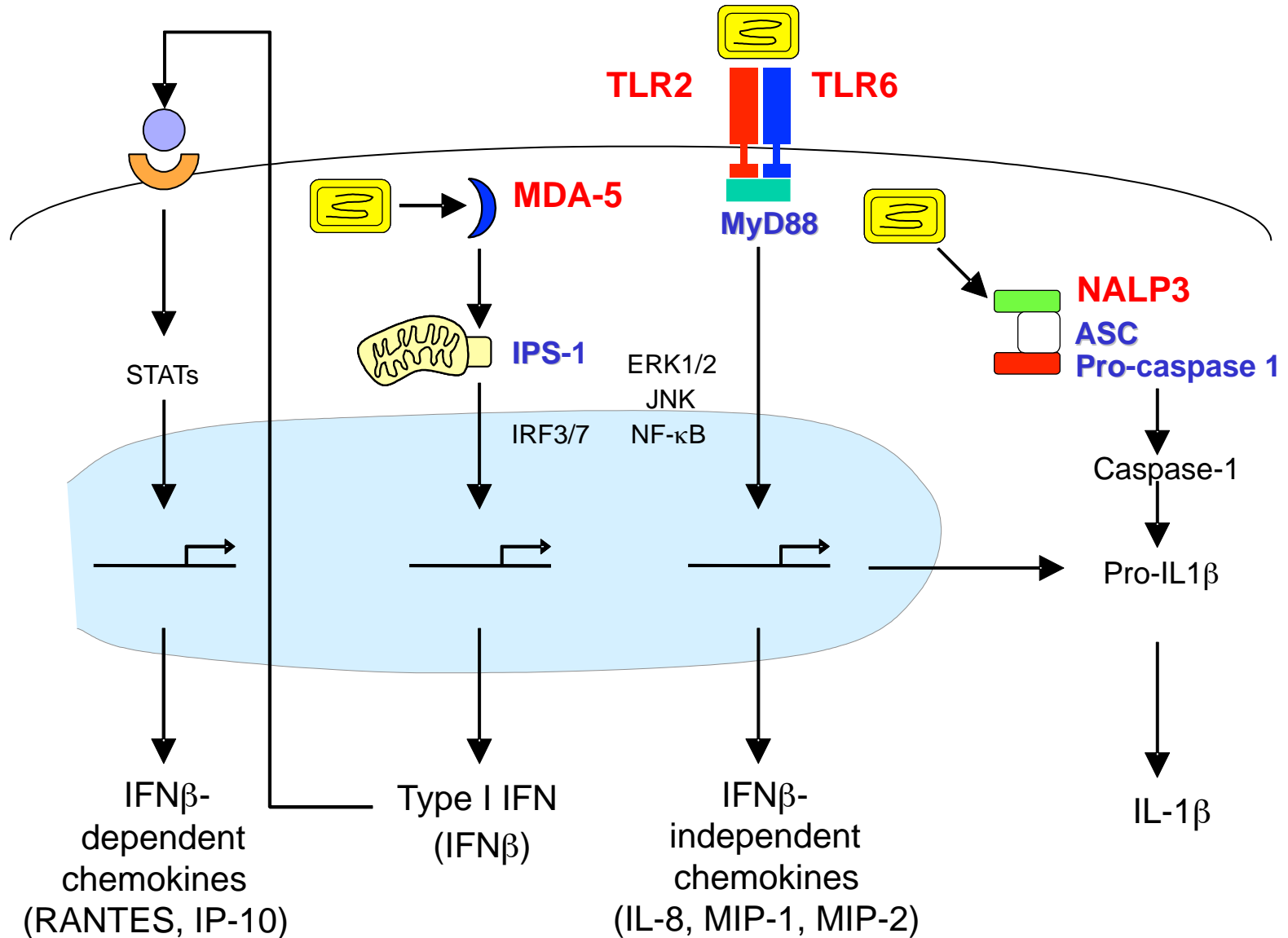
Env



Gag

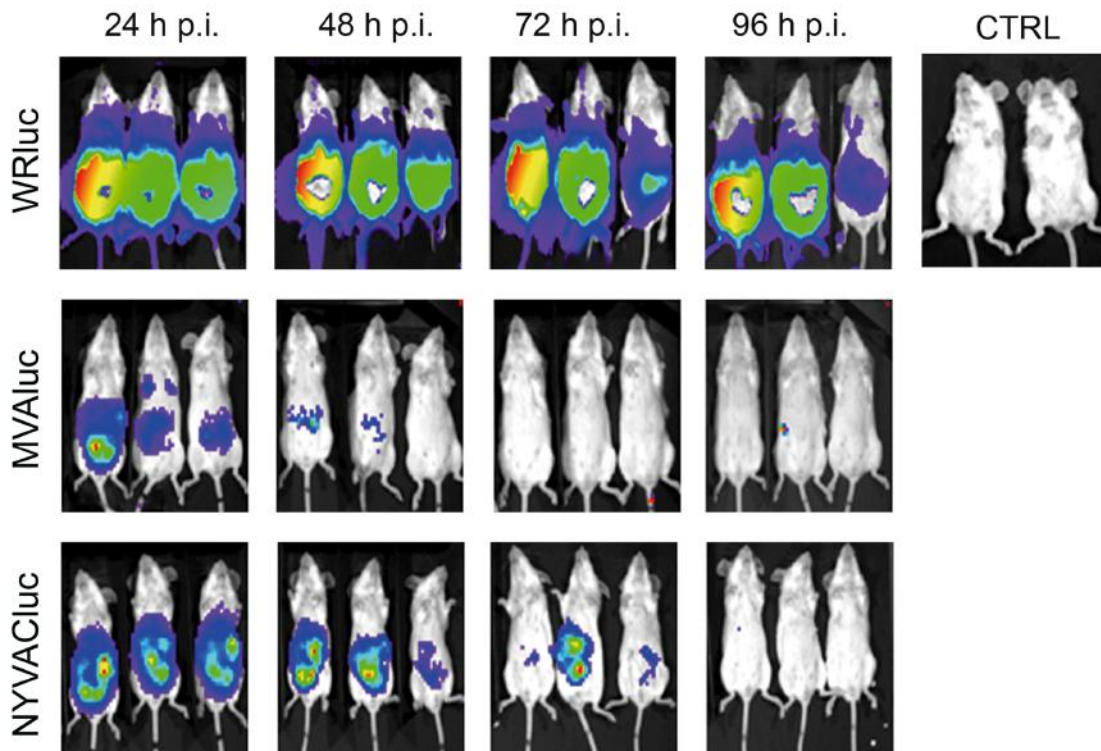


Impacto del vector MVA en la célula: señalización



Distribución de los vectores MVA y NYVAC en ratones

Intraperitoneal route (i.p)

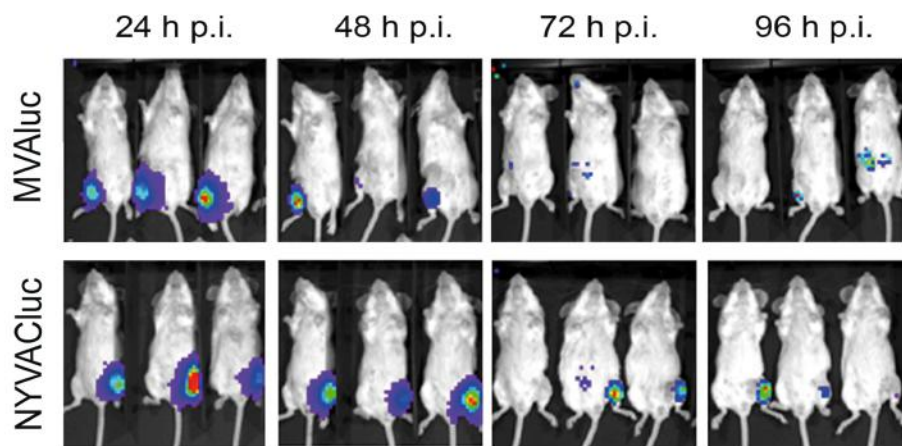


WRIuc 1×10^6 PFU/mice

MVAIuc 1×10^7 PFU/mice

NYVACIuc 1×10^7 PFU/mice

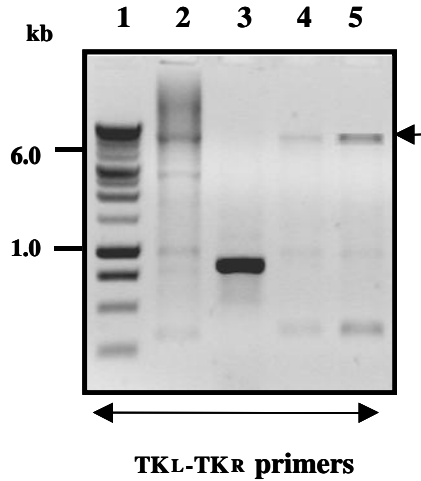
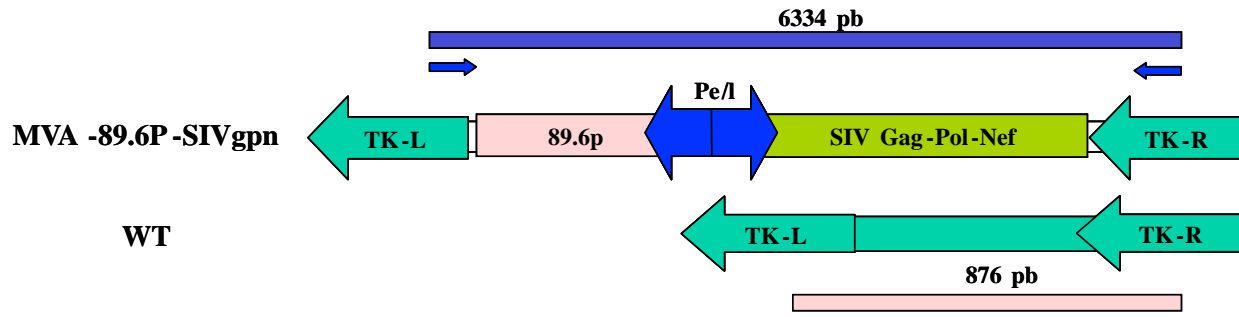
Intramuscular route (i.m)



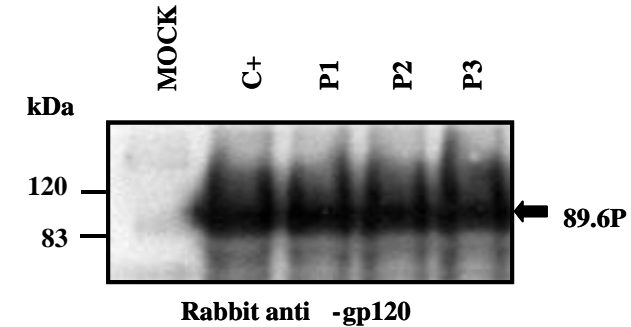
ENSAYOS PRECLÍNICOS EN MONOS



Vectores poxvirales para estudios en monos

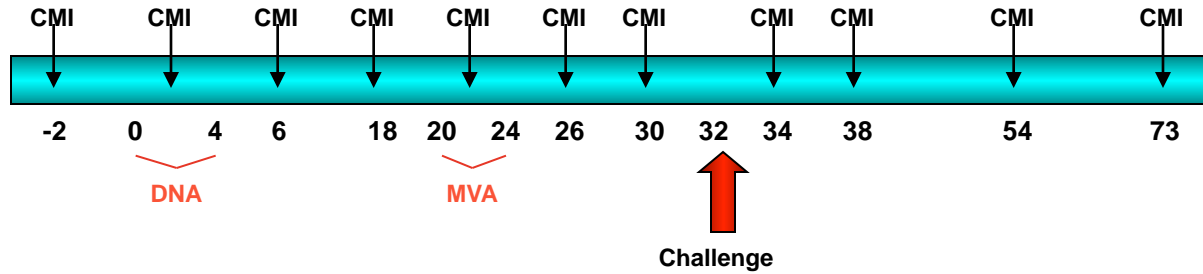


1. 1Kb leader
2. C+ (pLZAW1-9.6P-SIVgpn-18)
3. MVA-WT
4. MVA-89.6P-SIVgpn (P2)
5. MVA-89.6P-SIVgpn (P3)



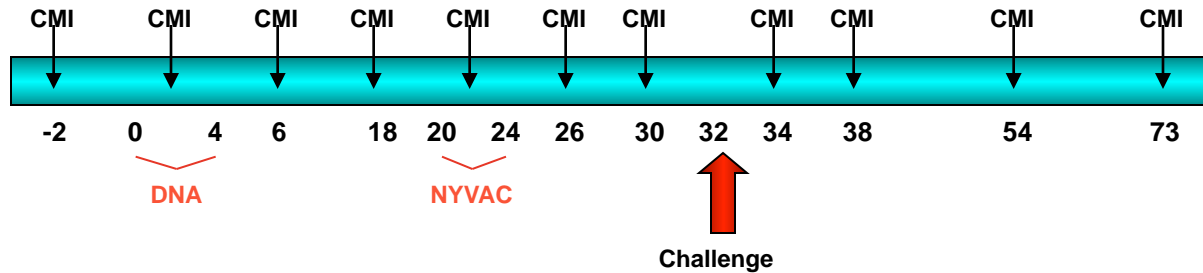
Ensayo de protección en monos

1)
MVA



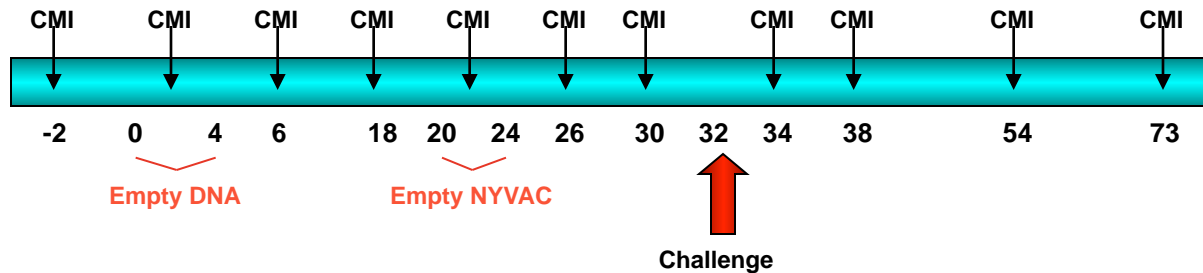
N=7

2)
NYVAC



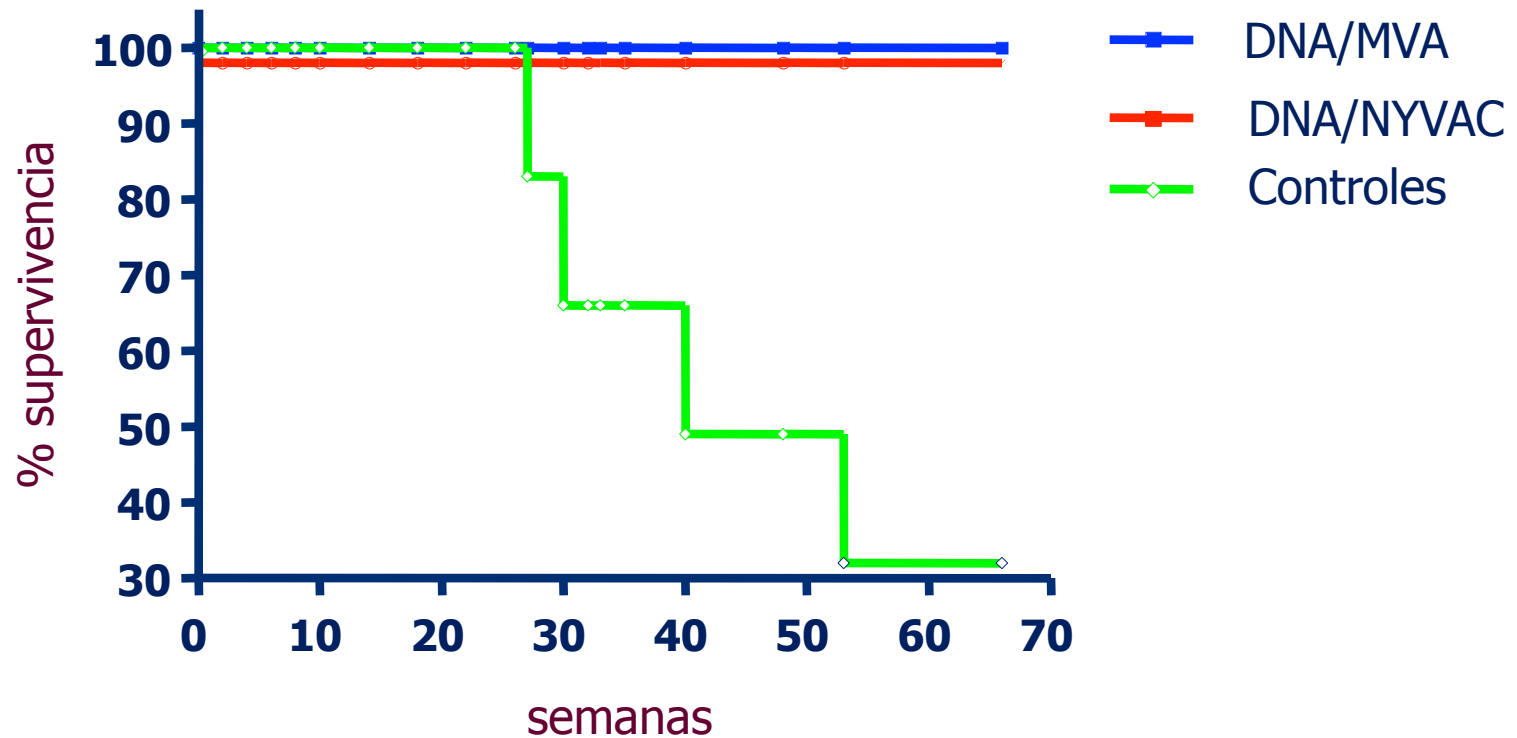
N=7

3)
Controls



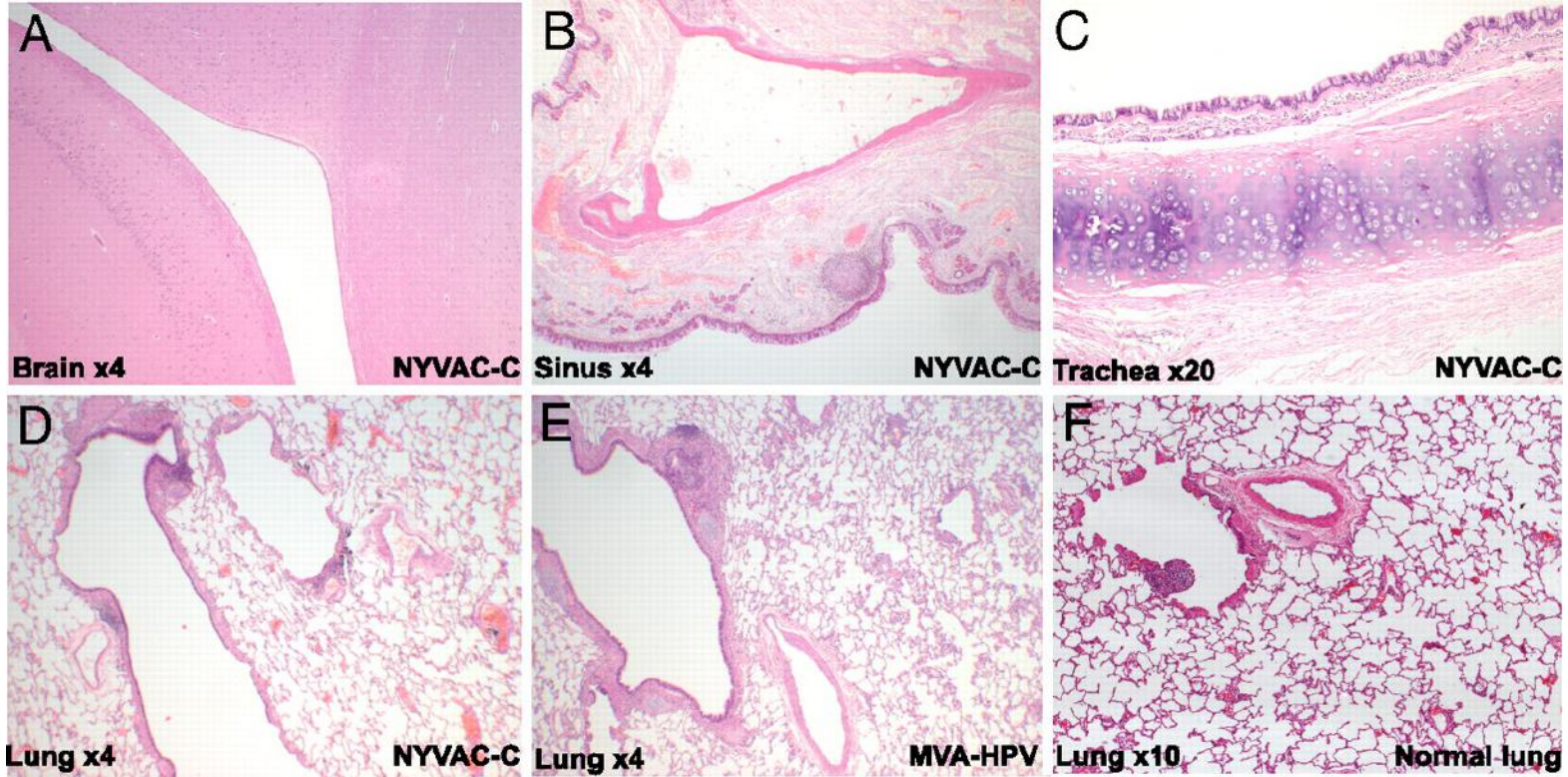
N=6

La vacuna MVA-SIV protege a macacos frente al virus SHIV.89.6



Histological analysis of various organs after aerosol NYVAC and MVA delivery

Rhesus monkey
72 h after aerosol
administration



- No brain pathology or cerebral histological changes were observed in any of the animal

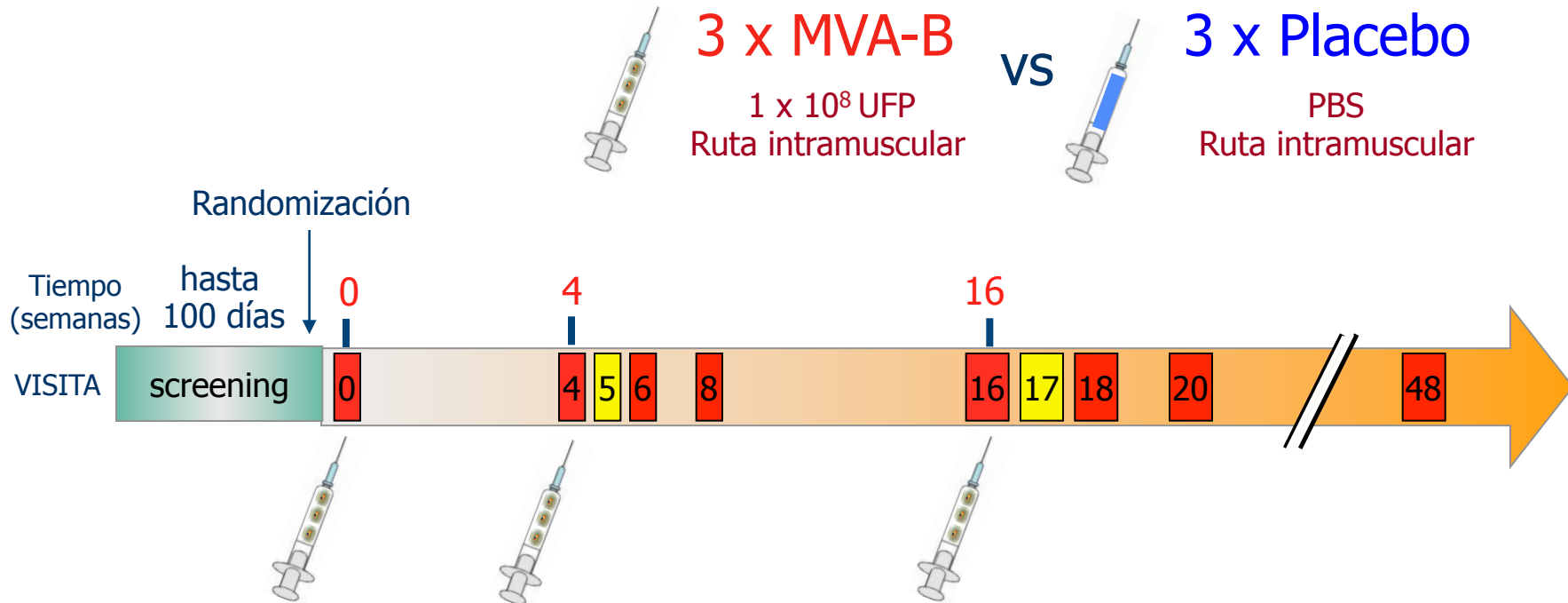
Ensayos clínicos en fase I



RISVAC 02

- Ensayo clínico en fase I
- Ensayo multicéntrico (3 centros)
- Randomizado
- Doble-ciego
- Estudio controlado con placebo

18 - 55 años
Hombres y mujeres
Voluntarios sanos
Ausencia de anticuerpos anti-vaccinia
Bajo riesgo de infección por VIH-1



Seguridad e inmunogenicidad del candidato vacunal MVA-B

Seguridad de la vacuna MVA-B en ensayo clínico fase I

Adverse event ^a	MVA-B	Placebo
Local reactogenicity, n (%)		
Pain	24 (100)	1 (17)
Redness	4 (17)	1 (17)
Itching	4 (17)	1 (17)
Induration	2 (8)	–
Any local reaction	24 (100)	2 (33)
Grade 1–2 ^b	24 (100)	2 (33)
Grade 3–4	–	–
Systemic reactogenicity, n (%)		
Headache	10 (42)	1 (17)
Malaise	12 (50)	2 (33)
Myalgia	4 (17)	1 (17)
Nausea/vomiting	3 (13)	1 (17)
Chills	1 (4)	1 (17)
Fever	2 (8)	–
Any systemic reaction	13 (54)	3 (50)
Grade 1–2 ^c	13 (54)	3 (50)
Grade 3 ^d	3 (13)	–

- A total of 169 AE were reported during follow up
- 92% of the AE were considered as grade 1
- Only 4/8 grade 2 AE were related to vaccination
- No grade 3 or 4 side effects
- The number of AE decreased with each dose of vaccination

The MVA-B vaccine was safe and well tolerated

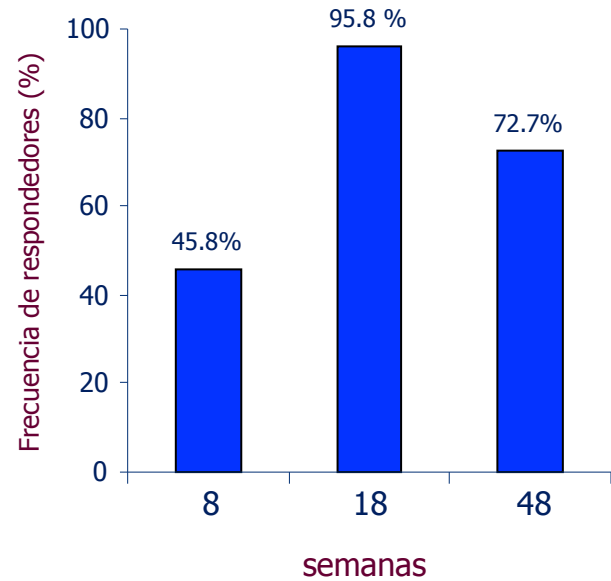
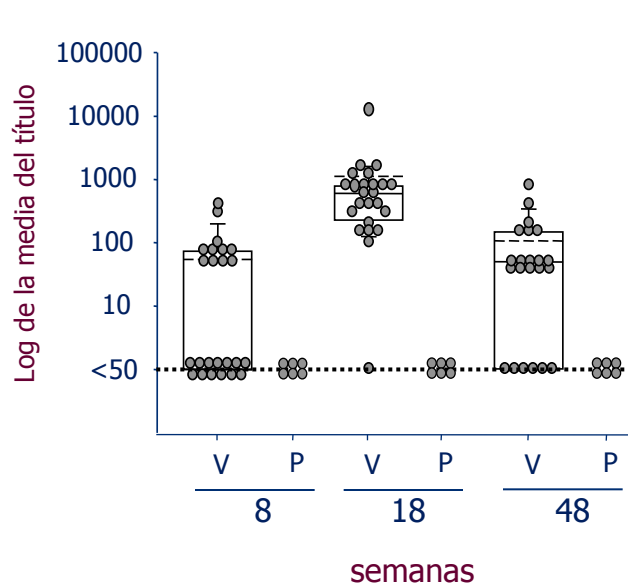
^a Only adverse events (AE) considered as definitely, probably or possible related to vaccination are included.

^b Only 4 individuals had grade 2 local reactogenicity.

^c There were no grade 2 systemic reactions.

^d There were 5 AE grade 3 in 3 volunteers, but none was considered related to vaccination (1 volunteer tonsillitis, 1 volunteer traffic accident and 1 volunteer had 1 pneumonia and 2 asthmatic attacks).

La vacuna MVA-B induce anticuerpos frente al VIH de larga duración

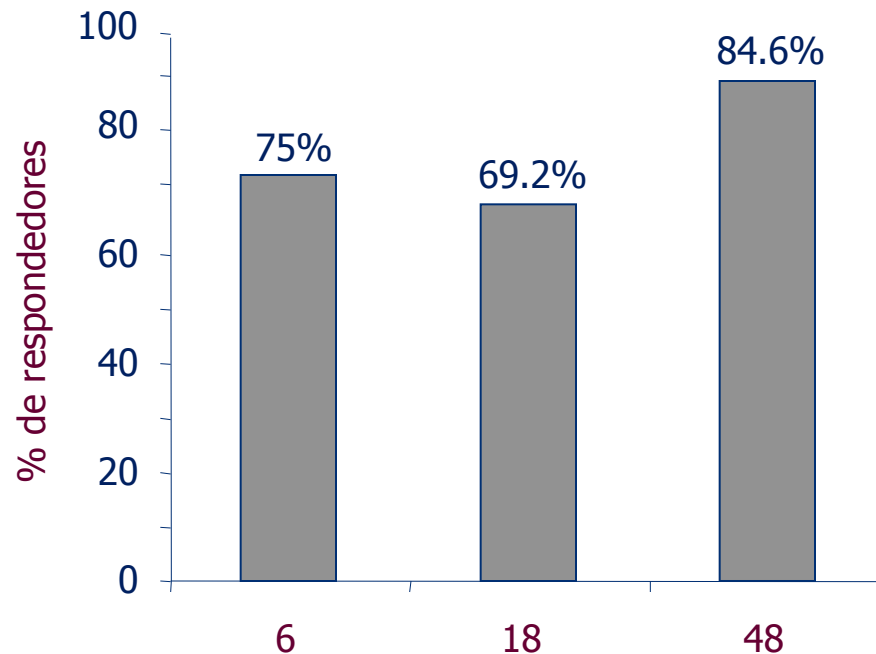


respuesta anti-gp160 (gp160 aislado LAV)

El pico de la respuesta humoral se produce en la semana 18 (después de la 3ª dosis)

La vacuna MVA-B activa linfocitos T CD4+ y CD8+ de memoria

Cada voluntario fue clasificado como **respondedor** si presentaba al menos una respuesta positiva por ICS para IFN- γ frente a alguno de los pools de VIH-1 en las semanas 6, 18 ó 48 y como **no respondedor** si las respuestas en dichas semanas eran todas negativas.



La proporción de respondedores después de 2 dosis de MVA-B fue similar a la obtenida tras la 3ª dosis y se mantuvo en el tiempo (84.6% en la semana 48)

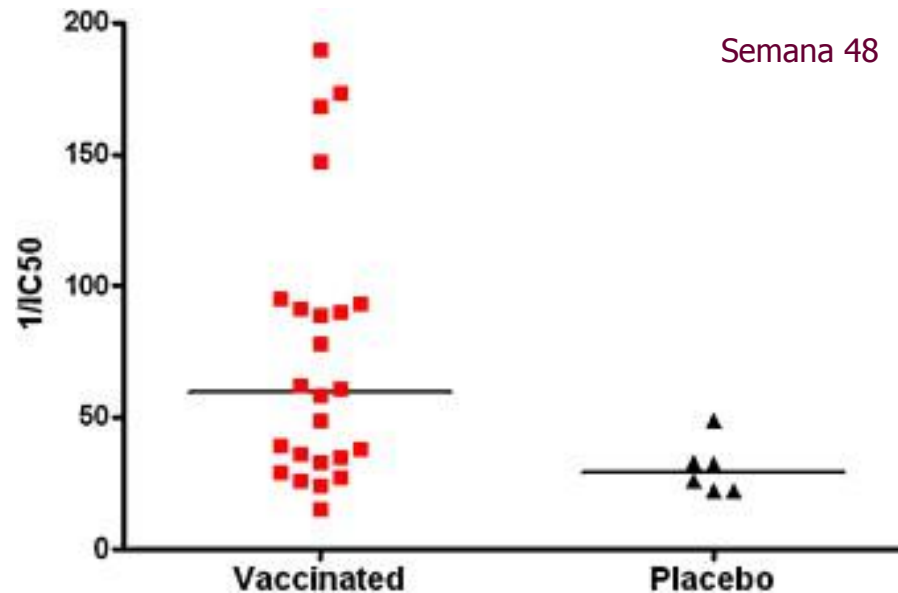
La vacuna MVA-B induce anticuerpos neutralizantes frente al VIH

Ensayo de neutralización:

Anticuerpos neutralizantes frente al aislado homólogo BX08 y a los aislados heterólogos MN y AC10.

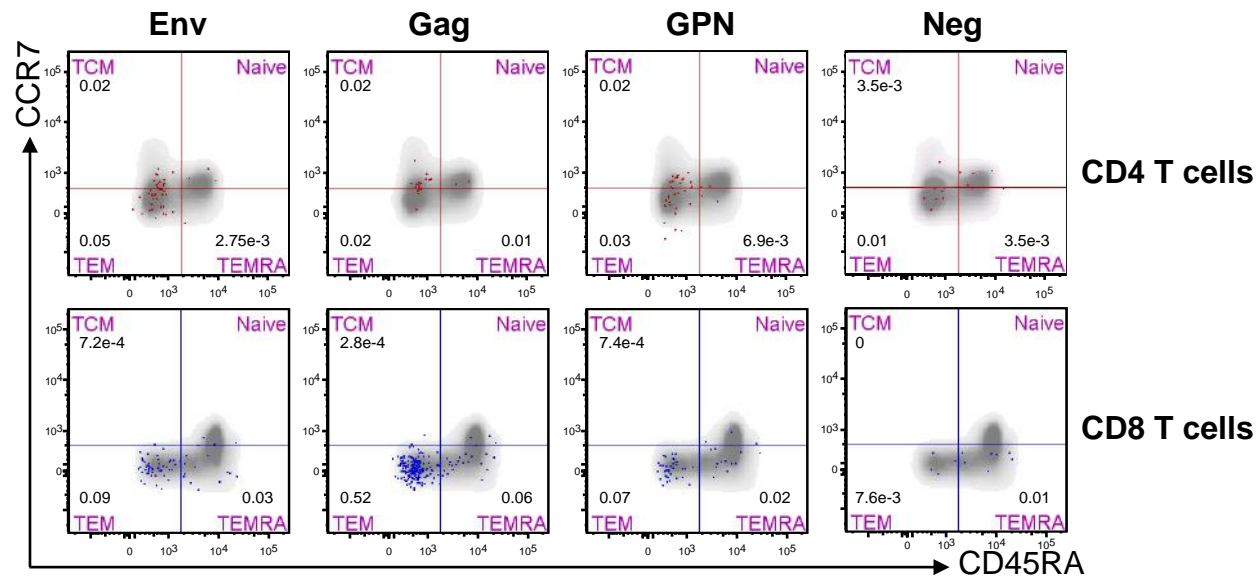
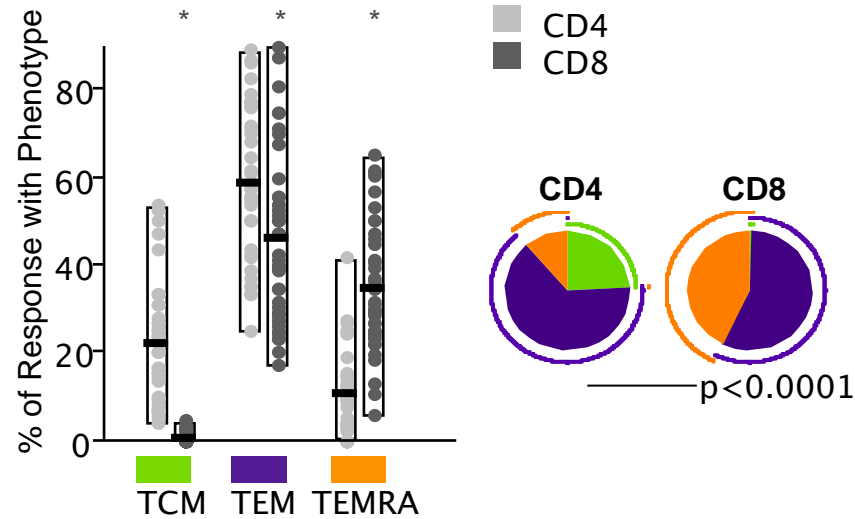
Título de neutralización:

Última dilución de suero que neutraliza al 50% la infectividad del virus.



El 54% de los voluntarios presentaron anticuerpos neutralizantes frente al aislado homólogo BX08 después de 3 dosis de MVA-B
No se obtuvo respuesta de anticuerpos neutralizantes cross-clade

La vacuna MVA-B induce respuestas inmunes de memoria del tipo TEM



Vaccine-induced CD8+ T cells to HIV-1 antigens after one year (week 48) were mainly distributed within the effector memory (TEM) and terminally differentiated effector memory (TEMRA) T cell populations

Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge

Scott G Hansen¹, Cassandra Vieville¹, Nathan Whizin¹, Lia Coyne-Johnson¹, Don C Siess¹, Derek D Drummond¹, Alfred W Legasse¹, Michael K Axthelm¹, Kelli Oswald², Charles M Trubey², Michael Piatak Jr², Jeffrey D Lifson², Jay A Nelson¹, Michael A Jarvis¹ & Louis J Picker¹

LETTER

doi:10.1038/nature10003

Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine

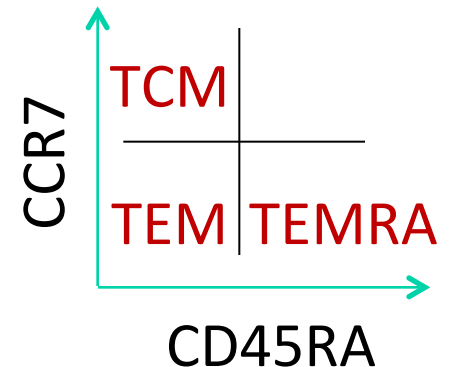
Scott G. Hansen¹, Julia C. Ford¹, Matthew S. Lewis¹, Abigail B. Ventura¹, Colette M. Hughes¹, Lia Coyne-Johnson¹, Nathan Whizin¹, Kelli Oswald², Rebecca Shoemaker², Tonya Swanson¹, Alfred W. Legasse¹, Maria J. Chiuchio³, Christopher L. Parks², Michael K. Axthelm¹, Jay A. Nelson¹, Michael A. Jarvis¹, Michael Piatak Jr², Jeffrey D. Lifson² & Louis J. Picker¹

Functionally distinct populations of memory antigen-specific T cells

TCM: CD45RA⁻, CCR7⁺

TEM: CD45RA⁻, CCR7⁻

TEMRA: CD45RA⁺, CCR7⁻



Conclusiones (RISVAC02)

- La vacuna MVA-B es segura y bien tolerada
- La mayoría de los voluntarios (92,3%) respondieron a la vacunación induciendo respuestas inmunes CD4 y CD8+ específicas frente al VIH
-
- El efecto inmune fue amplio, polifuncional y duradero, al menos durante un año
- Se inducen anticuerpos frente al VIH en el 96% de los voluntarios

RISVAC 03

- Approved by the Spanish Regulatory Authorities
 - Phase I clinical Trial
 - Multicentre
 - Randomized
 - Double-blind
 - Placebo-controlled study

Safety and immunogenicity of MVA-B in chronic HIV infected patients successfully treated with HAART

Inclusion criteria:

Age: older than 18 years

Chronic HIV-infected patients on HAART

CD4 cell counts above 450 cells/mm³

Undetectable viremia during the last year prior to study enrollment

20 subjects received **VACCINE**

10 subjects received **PLACEBO**

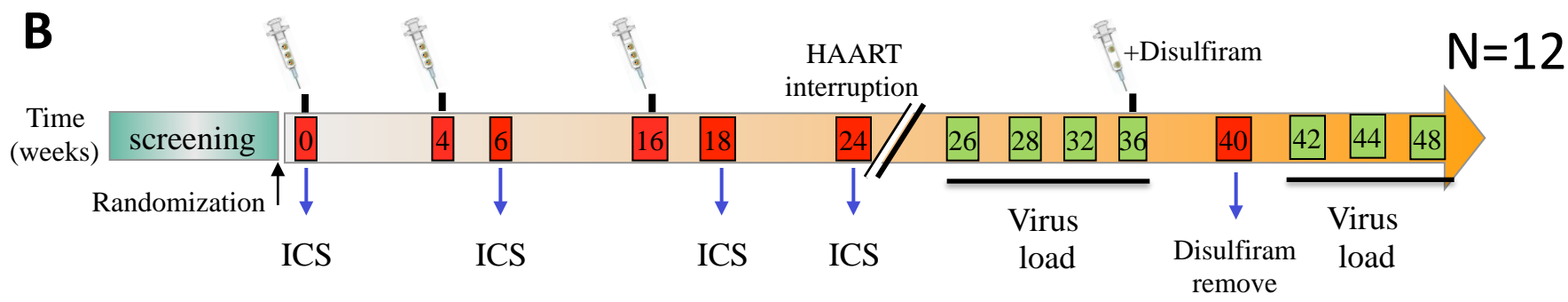
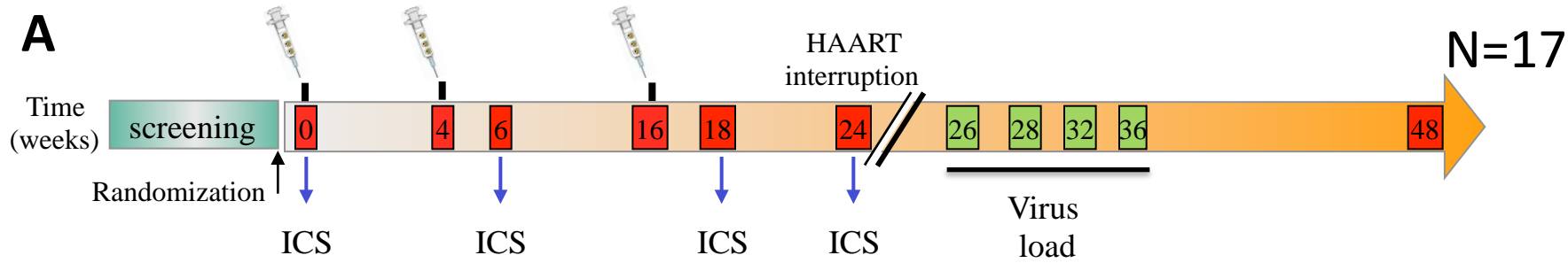
Study Design



MVA-B
1 x 10⁸ PFU (1ml)
intramuscular route (deltoid)



Placebo
PBS solution (1ml)
intramuscular route (deltoid)



La vacuna MVA-B es segura en pacientes infectados con VIH y tratados con terapia antirretroviral

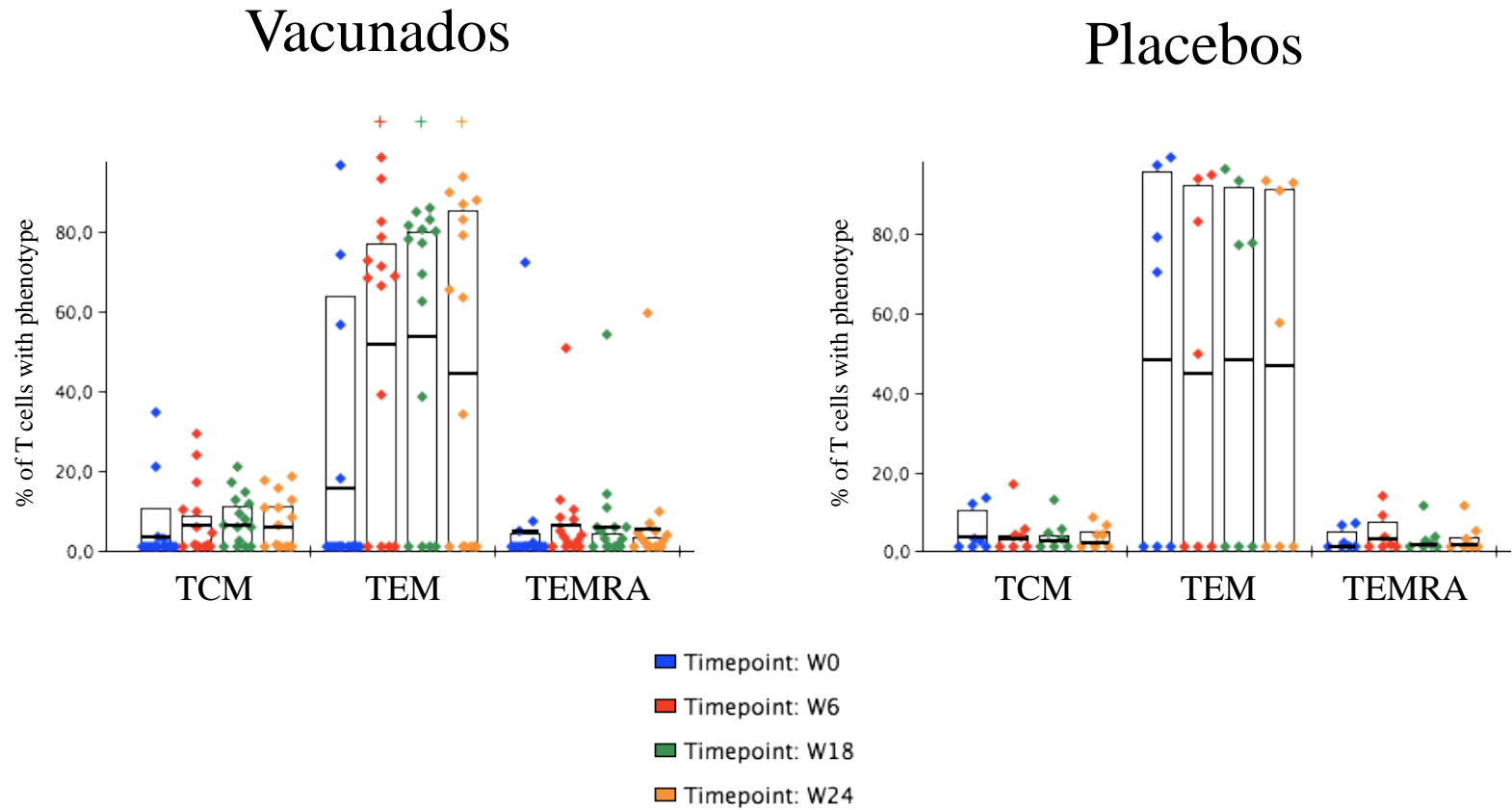
AE ^a	MVA-B	Placebo
Local reactivity, n (%)		
pain	18 (90)	3 (30)
redness	8 (40)	—
itching	6 (30)	1 (10)
any local reaction	18 (90)	3 (30)
Grade 1-2	18 (90)	3 (30)
Grade 3-4	—	—
Systemic reactivity, n (%)		
headache	7 (35)	1 (10)
malaise	13 (65)	2 (20)
myalgia	9 (45)	3 (30)
nausea/vomiting	2 (10)	1 (10)
chills	7 (35)	—
fever	—	1 (10)
any systemic reaction	16 (80)	4 (40)
Grade 1-2	16 (80)	4 (40)
Grade 3-4	—	—

^aOnly AEs considered as definitely, probably or possibly related to vaccination are included.

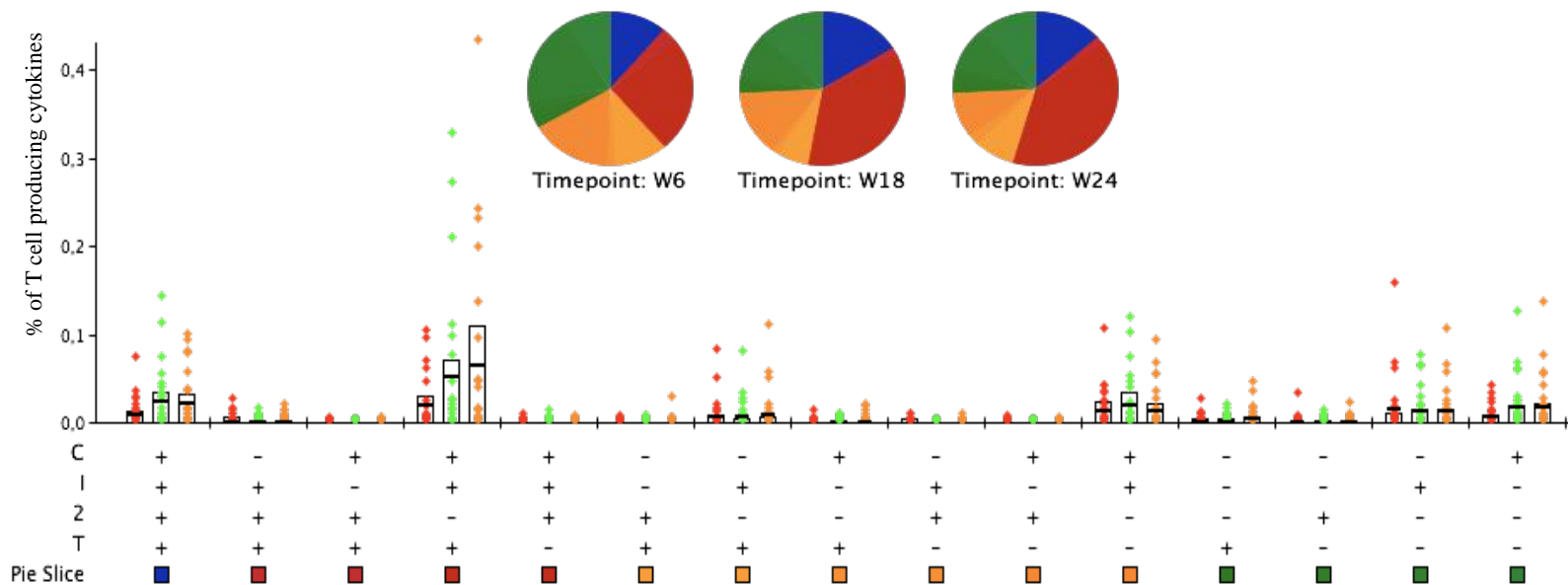
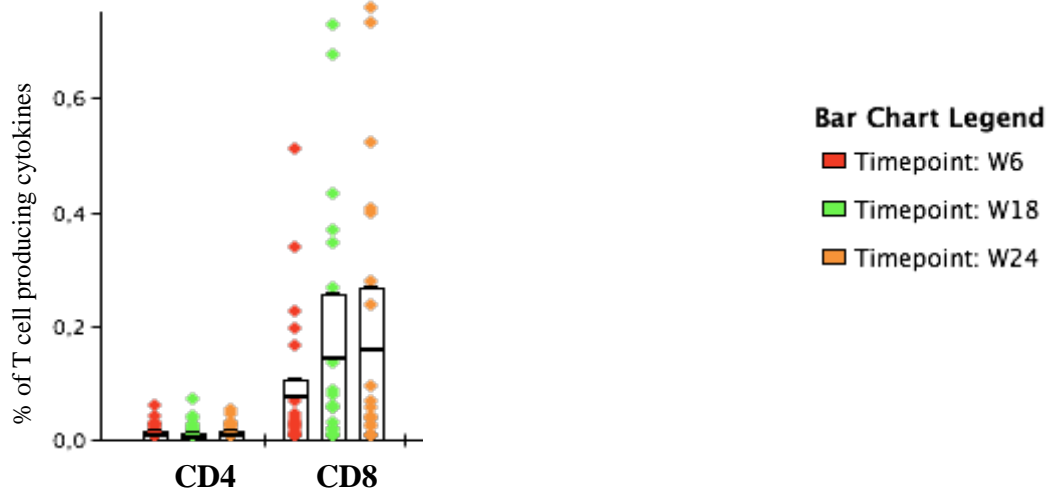
- A total of 326 AE were reported during follow up
- 90% of the AE were considered as grade 1; 8% grade 2; 1.5% grade 3 and 0,4% grade 4
- The grade 3 or 4 side effects were not related to vaccination



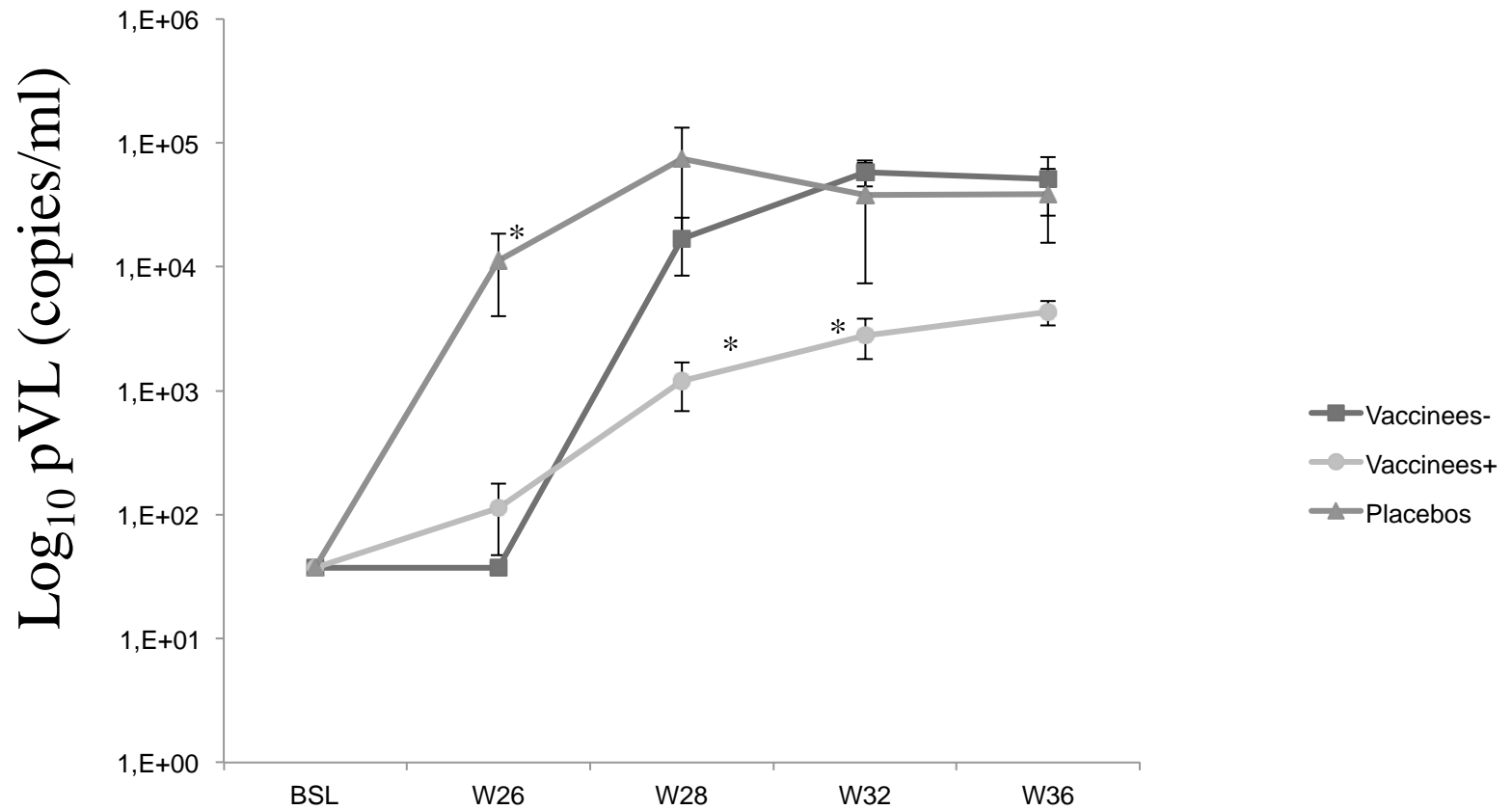
La vacuna MVA-B induce células T CD4+ de memoria frente al VIH



Activación de células T CD8+ de memoria frente al Vector por la vacuna MVA-B



La vacuna MVA-B retrasa la infección por VIH



Conclusiones (RISVAC03)

- La vacuna MVA-B es segura y bien tolerada en pacientes infectados y tratados con terapia antirretroviral (HAART)
- La vacuna MVA-B induce células T CD4+, expandiéndolas, el efecto es polifuncional, con fenotipo efector de memoria (TEM), y mantiene la población de células T CD8+ específicas frente al VIH
- La vacunación retrasa el título viral después de retirar la terapia antirretroviral, pero no elimina la infección.

Futuros ensayos clínicos de vacunas VIH

- **Vacuna profiláctica:** Para inducir protección duradera en individuos sanos pero expuestos al VIH se está llevando a cabo la vacunación combinada de vectores (ej, Poxvirus (Pox)/proteína; DNA/Pox/proteína; RNA/Pox/proteína; VSV or ChAd/Pox/proteína)
- **Vacuna terapéutica:** Para controlar y eliminar los reservorios virales en individuos infectados y tratados con terapia antirretroviral se está llevando a cabo la combinación de vectores de células T, anticuerpos neutralizantes y activadores (ej, DNA o RNA/Pox/ anticuerpo monoclonal de amplio espectro de acción/ activador de reservorio/Pox)

PROYECTOS EUROPEOS

- European HIV Vaccine Alliance (EHVA): an EU platform for the discovery and evaluation of novel prophylactic and therapeutic vaccine candidates. EU H2020. 2016-2020. 28 M euros

- Evaluating a combination of Immune-based Therapies to Achieve a Functional Cure of HIV Infection (HIVACAR). H2020-73126. 2017-2021. 7 M euros

Acknowledgments

“To the volunteers”

Beatriz Perdiguero
Juan García-Arriaza
Mariano Esteban

Jose L. Jiménez
María Angeles Muñoz-Fernández
Matilde Sánchez
Juan Carlos López Bernaldo de Quirós



Carlos Oscar S. Sorzano

Nuria González
Amparo Alvarez
Jose Alcamí



Alberto C. Guardo
Jose M. Gatell
Montserrat Plana
Iñaki Pérez
Felipe García

Vicens Díaz Brito
Judit Pich
Joan Albert Arnaiz
Maria J. Maleno
Agathe León



Thanks

Poxvirus & Vaccines Group
CNB-CSIC
2016