La cocina de las vacunas del futuro.

"Rico, rico, rico…"

Fernando González Romo
Servicio de Microbiología Clínica
Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid

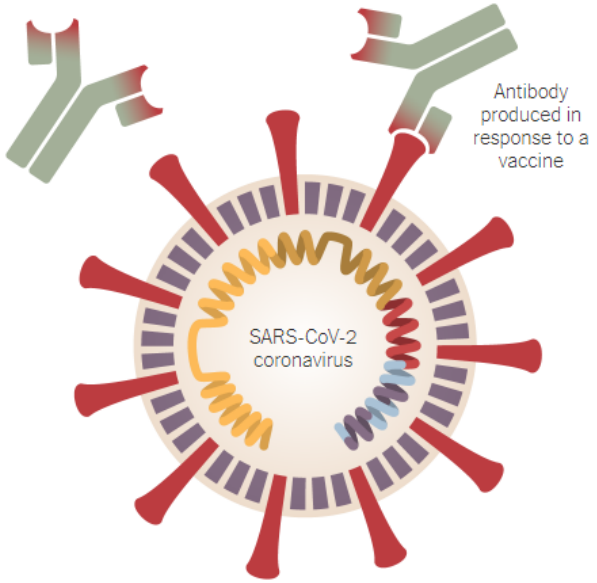
No tengo ningún potencial conflicto de intereses.

Coronavirus Vaccine Tracker

By Jonathan Corum, Sui-Lee Wee and Carl Zimmer Updated September 18, 2020

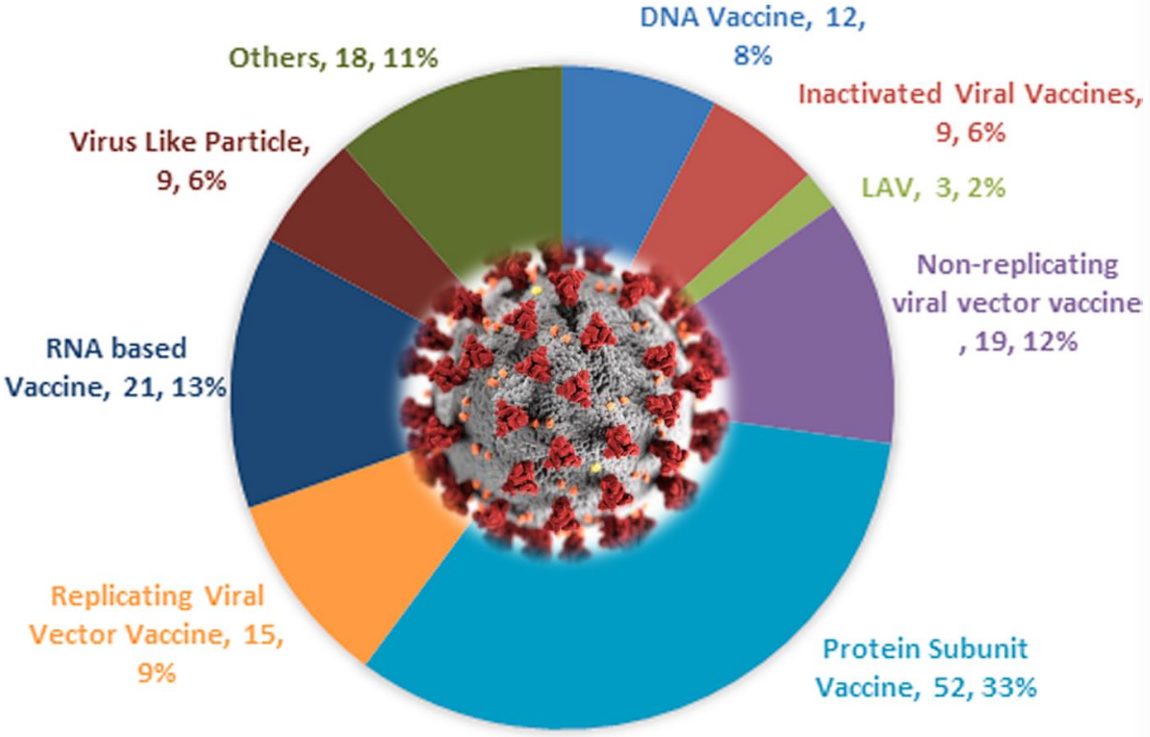
PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	LIMITED	APPROVED
27	15	9	5	0
Vaccines testing safety and dosage	Vaccines in expanded safety trials	Vaccines in large-scale efficacy tests	Vaccines approved for early or limited use	Vaccines approved for full use

Vaccines typically require years of research and testing before reaching the clinic, but scientists are racing to produce a safe and effective coronavirus vaccine by next year. Researchers are testing **40 vaccines** in clinical trials on humans, and at least 92 preclinical vaccines are under active investigation in animals.



https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

Plataformas

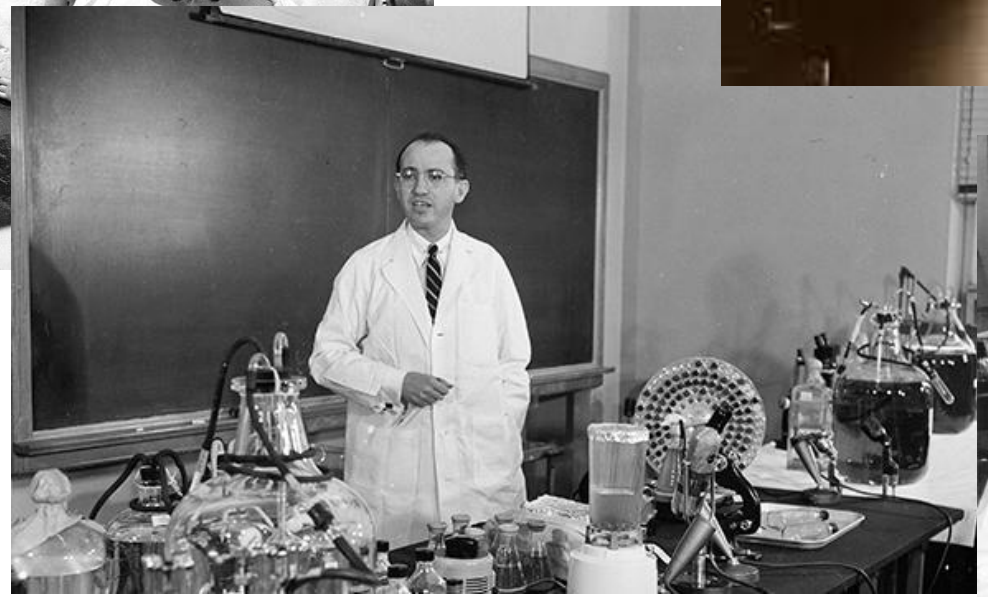


Estrategias

Kaur SP et al. Virus Research 2020;288:198114

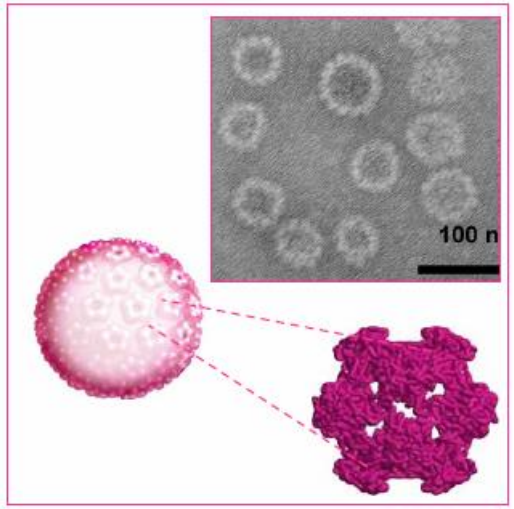
VACUNOLOGÍA 1.0

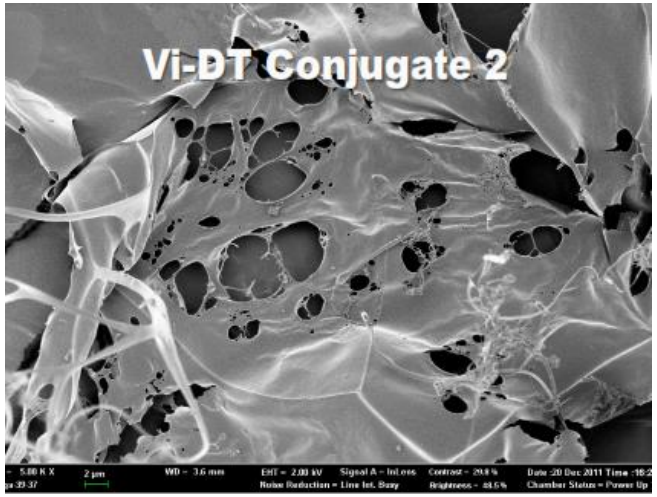
INACTIVACIÓN	ATENUACIÓN	TOXOIDES

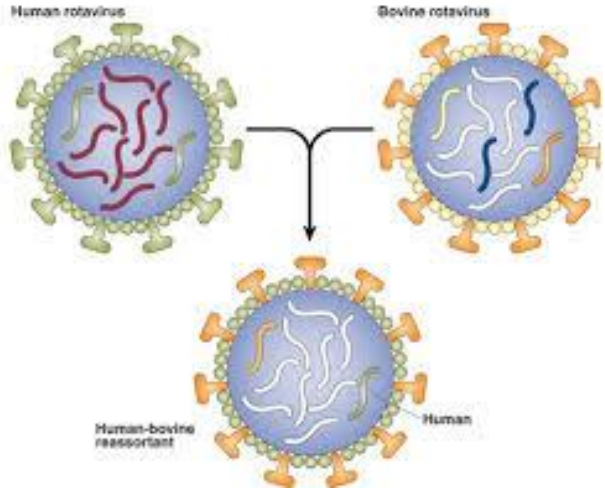


VACUNOLOGÍA 2.0

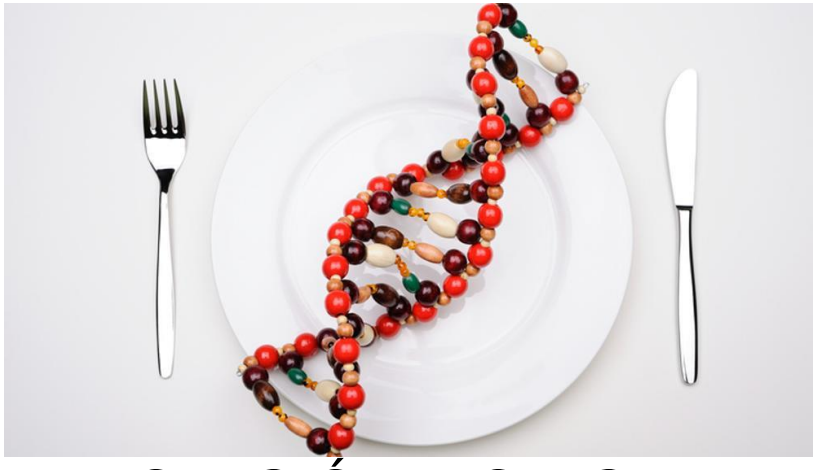
SUBUNIDADES SIMPLES | RECOMBINACIÓN | CONJUGACIÓN | REORDENAMIENTO







REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA

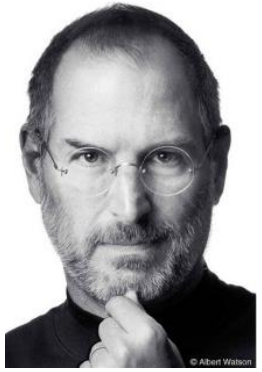


REVOLUCIÓN MOLECULAR

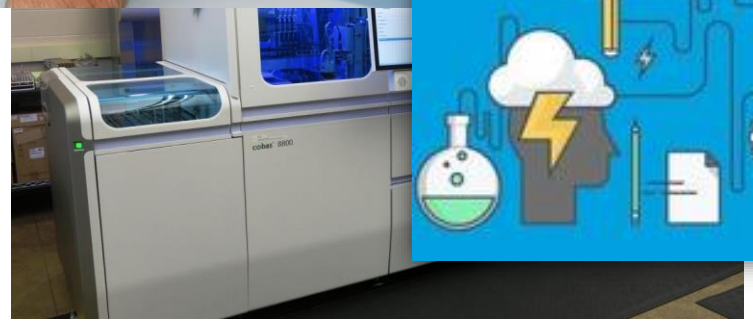
VACUNOLOGÍA 3.0

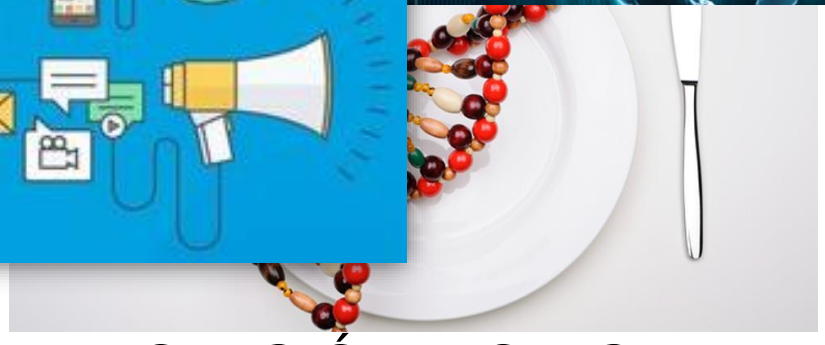
"La creatividad simplemente consiste en
conectar cosas… gente creativa… conectar experiencias"

REVOLUCIÓN BIOINFORMÁTICA



REVOLUCIÓN GENÓMICA





REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA

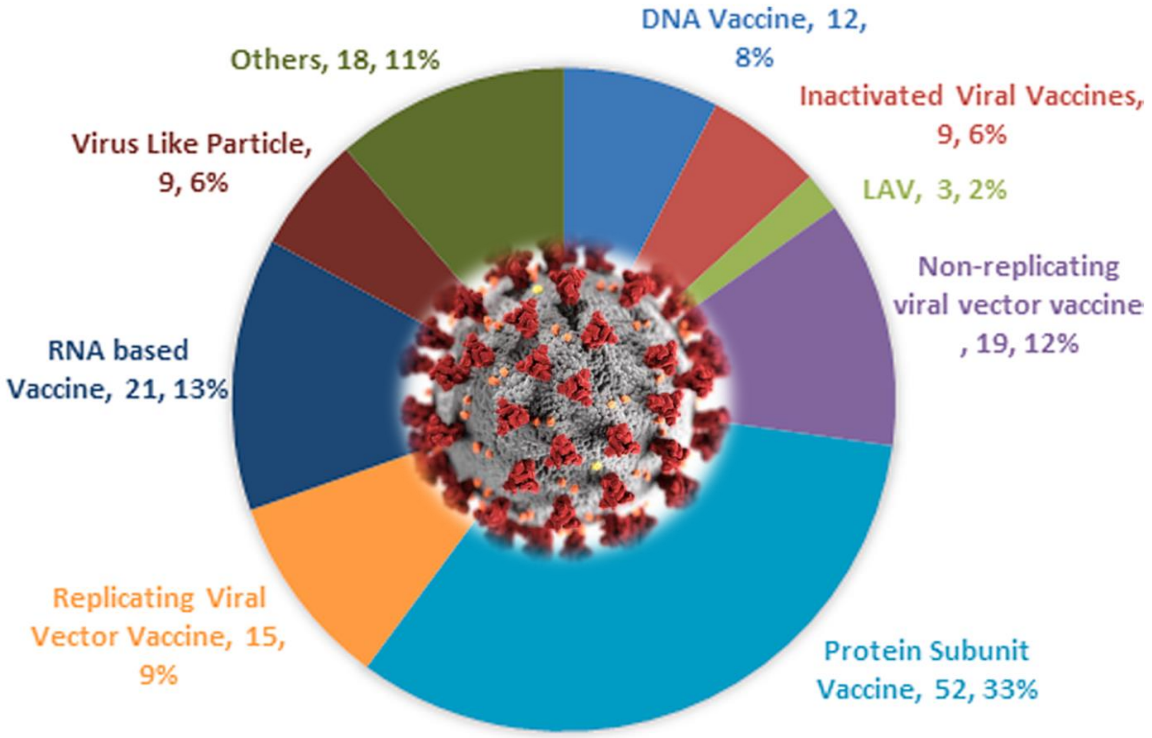
REVOLUCIÓN MOLECULAR

PLATAFORMAS VACUNALES

INACTIVACIÓN | ATENUACIÓN | TOXOIDES

SUBUNIDADES SIMPLES | RECOMBINACIÓN | CONJUGACIÓN | REORDENAMIENTO

DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS



Kaur SP et al. Virus Research 2020;288:198114

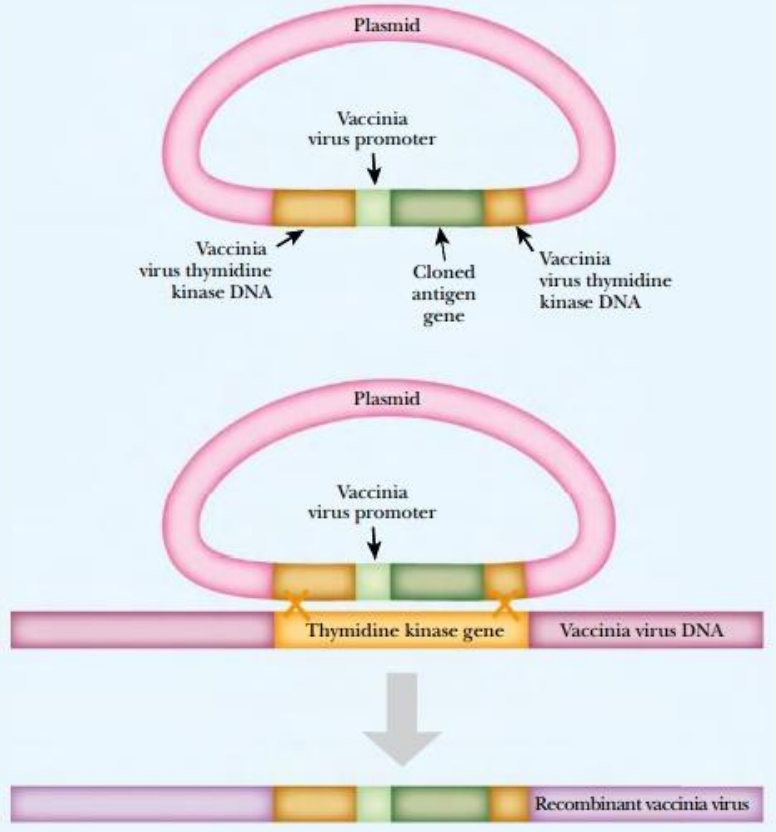
PLATAFORMAS VACUNALES

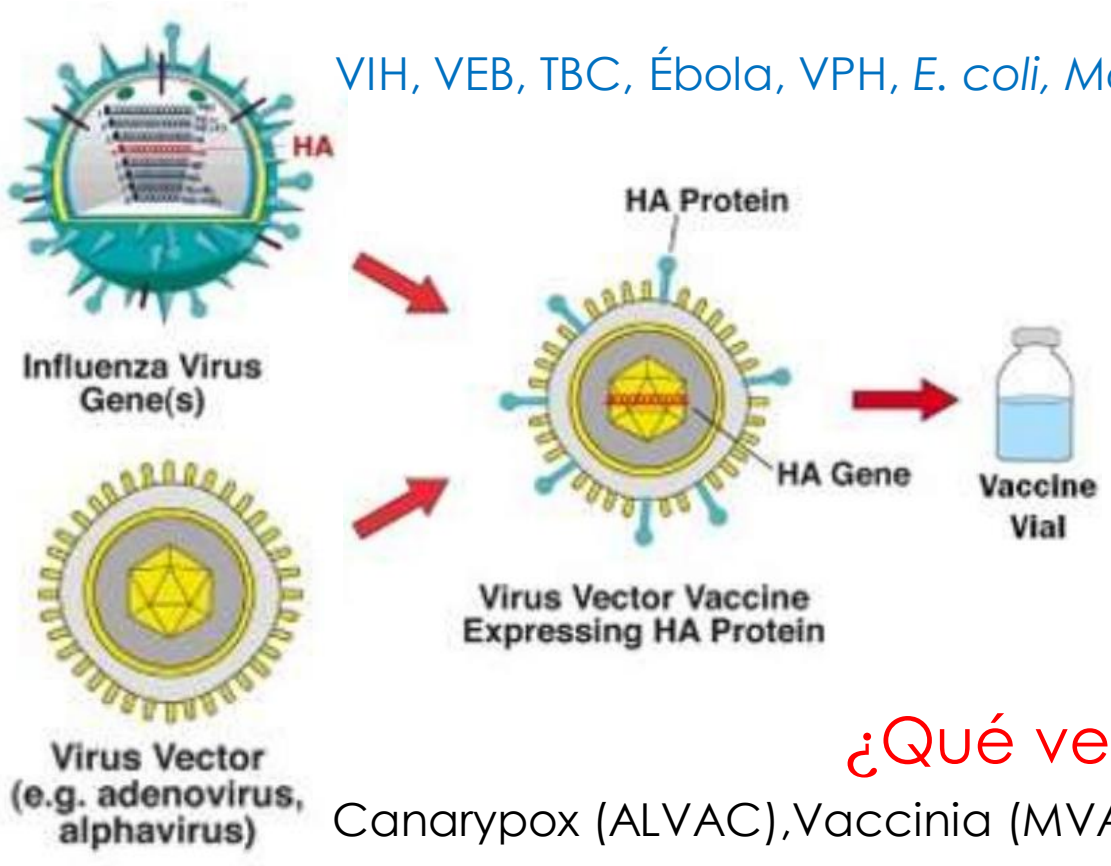
RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

De vectores vivos: Replicantes o no

Virus
Bacterias

Heterólogos
Homólogos





VIH, VEB, TBC, Ébola, VPH, *E. coli, Malaria*

¿Qué vector usar?

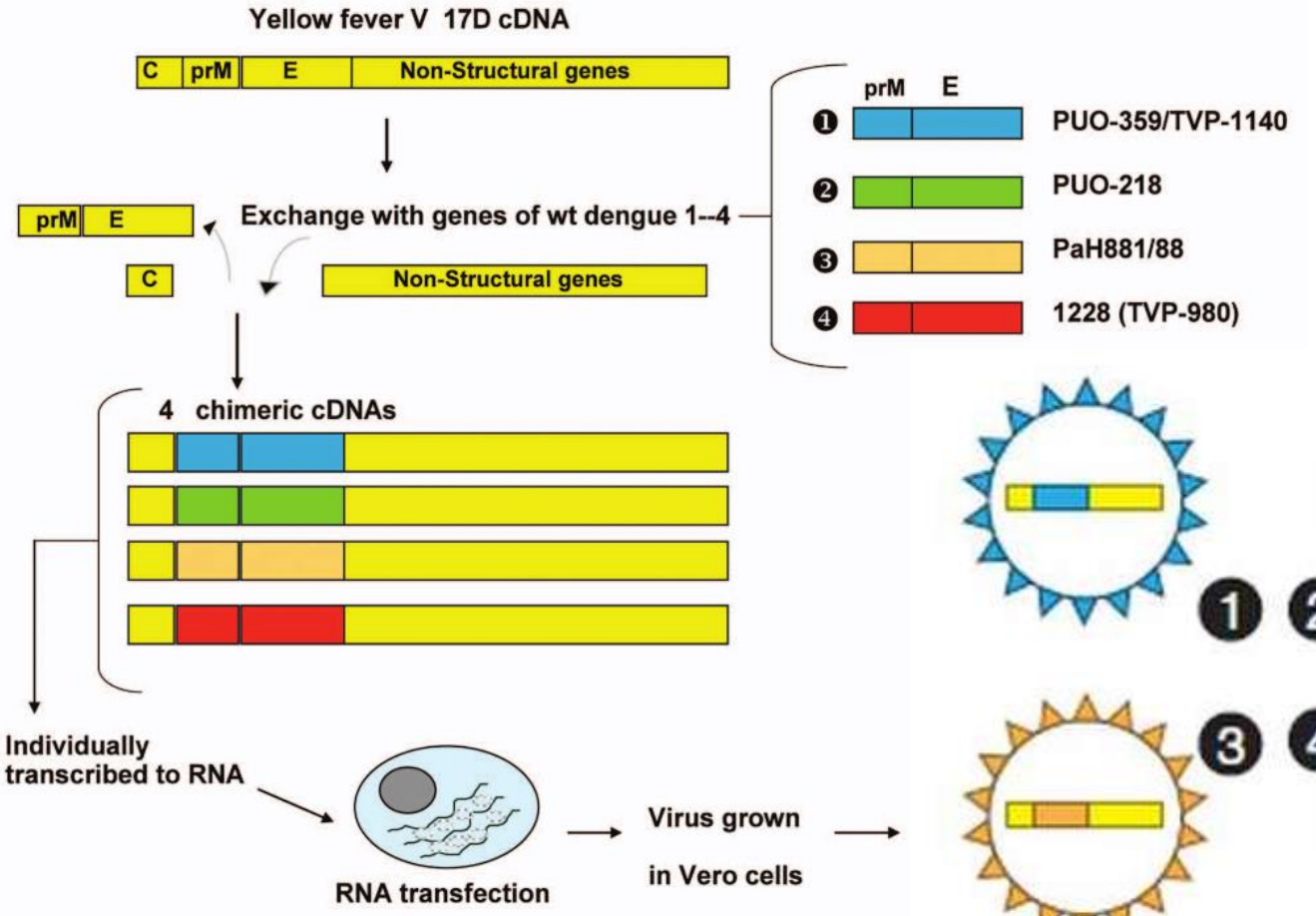
Canarypox (ALVAC),Vaccinia (MVA),*Salmonella*

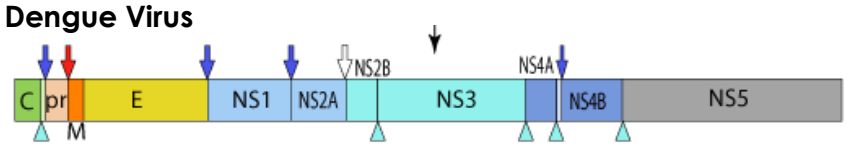
Ramezanpour B et al. Vaccine 2016;34:6436-48

PLATAFORMAS VACUNALES

RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

De vectores vivos: Replicantes o no Virus Quiméricos

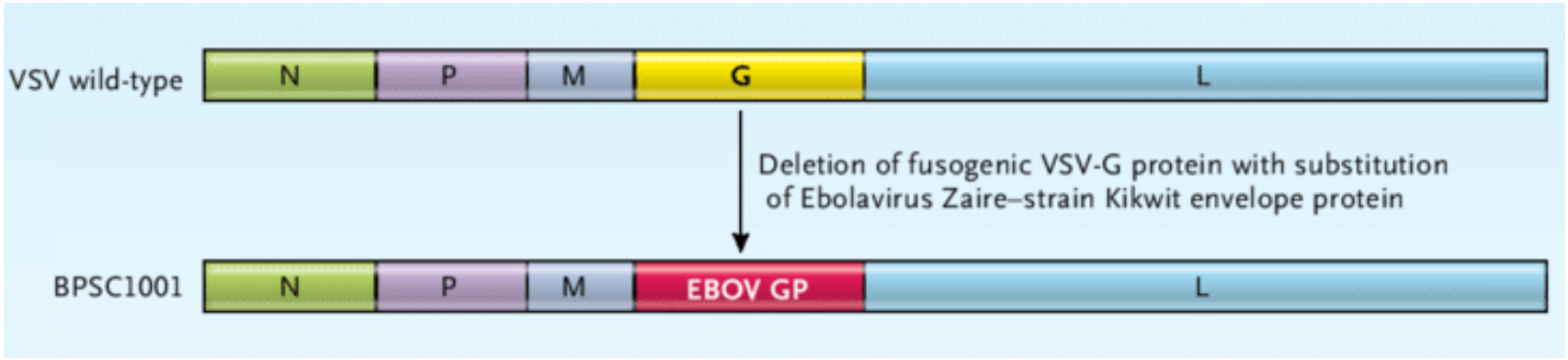


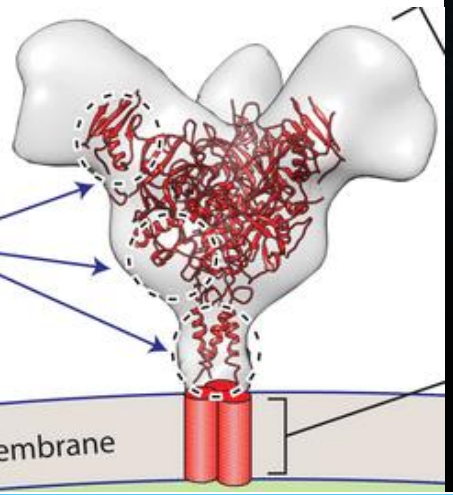


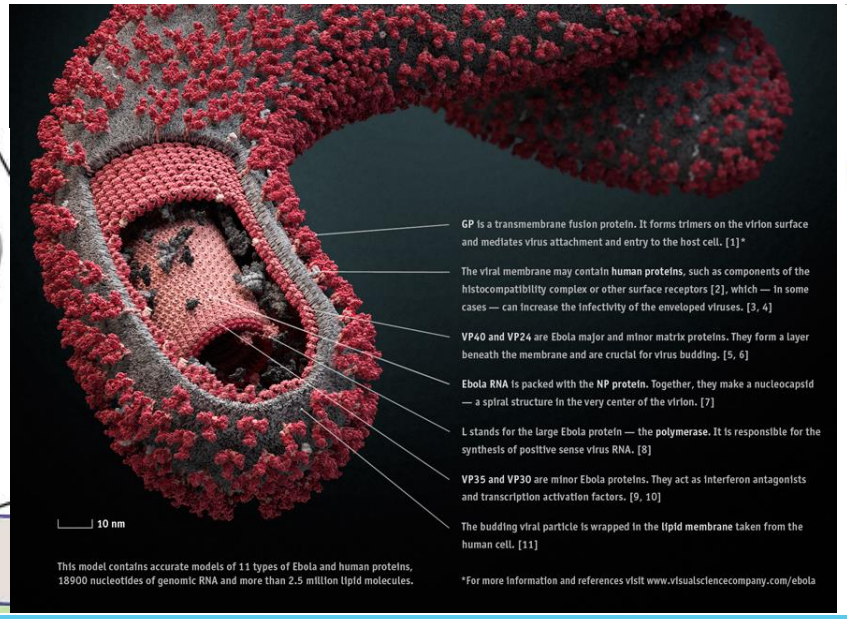
PLATAFORMAS VACUNALES

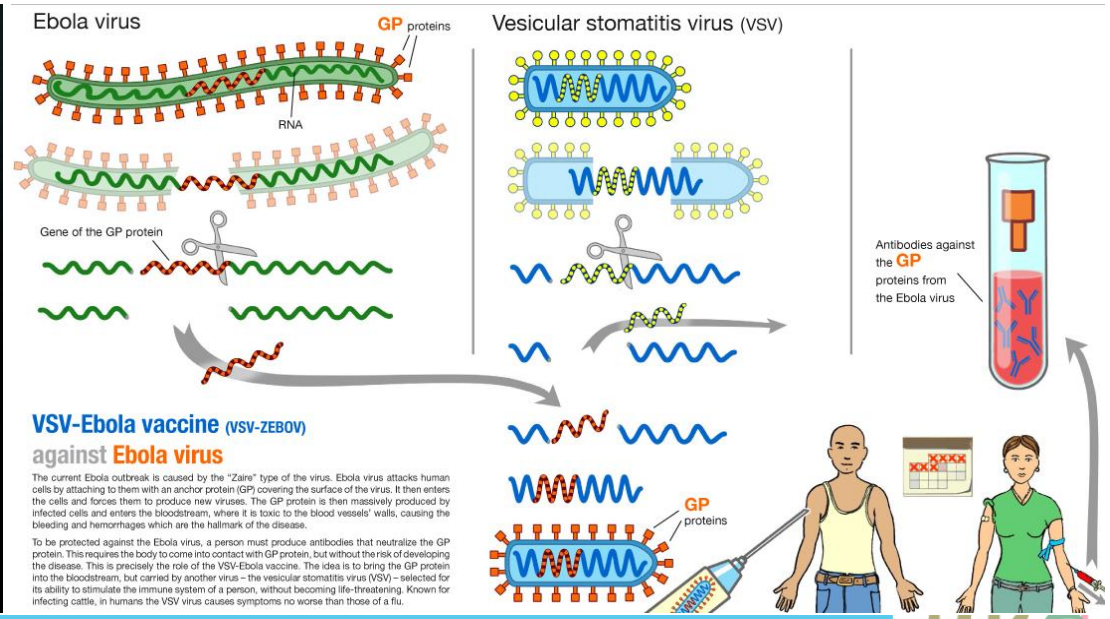
RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

De vectores vivos: Replicantes o no Virus Quiméricos





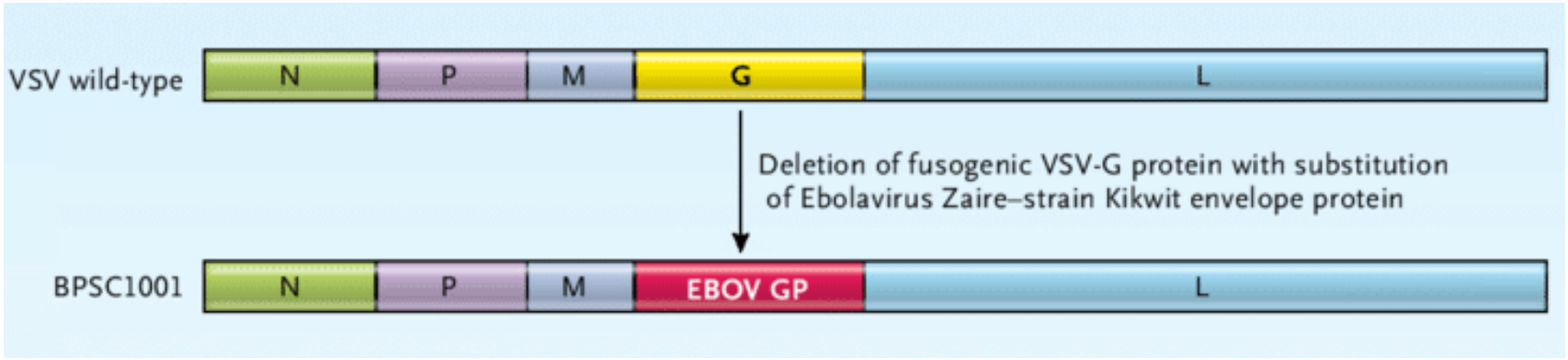


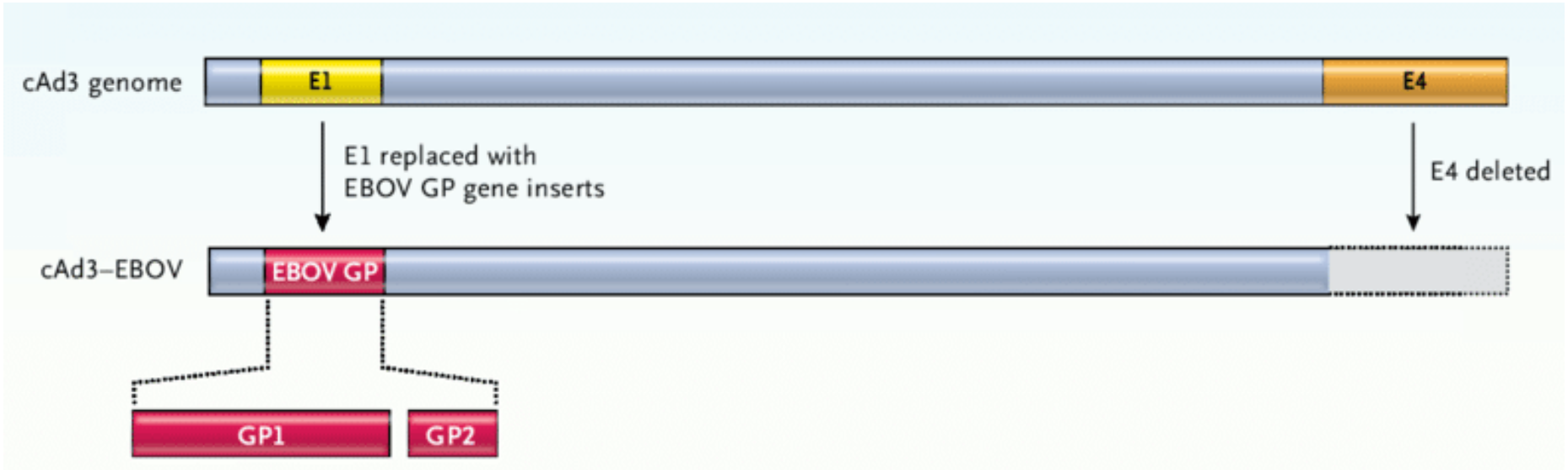


PLATAFORMAS VACUNALES

RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

De vectores vivos: Replicantes o no Virus Quiméricos



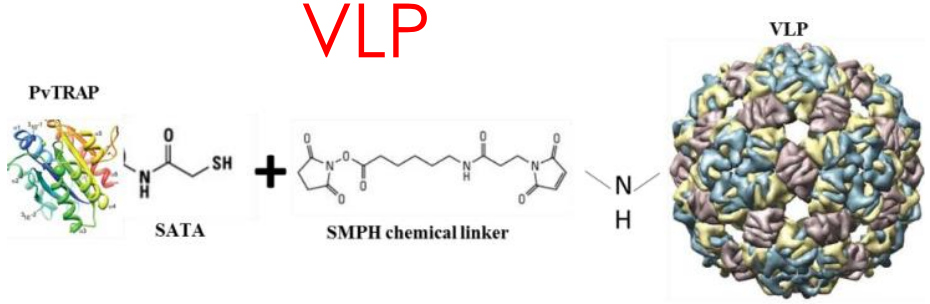


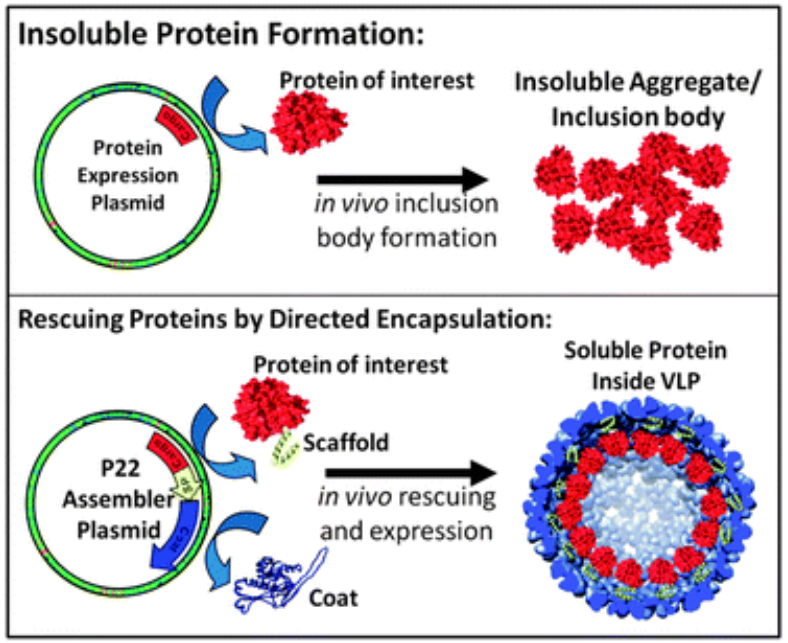
PLATAFORMAS VACUNALES

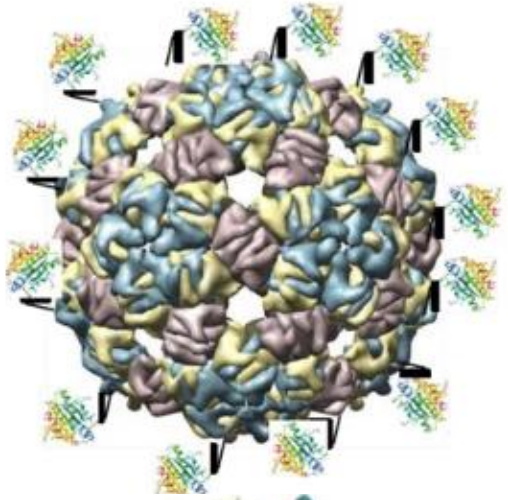
RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

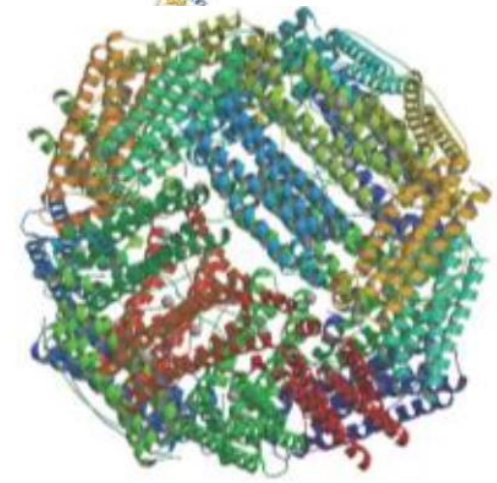
De vectores: No replicantes

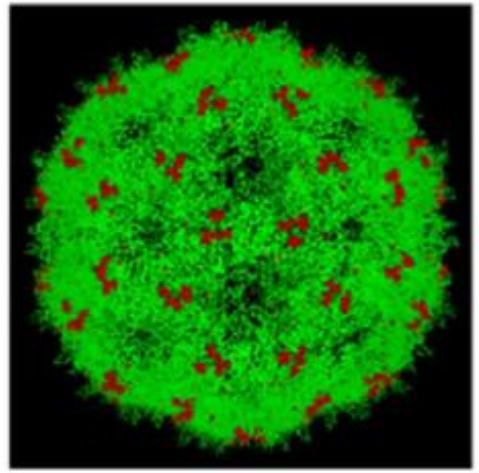
VLP

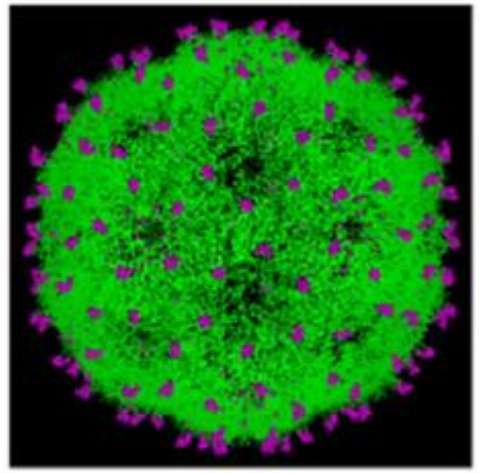












Cabral-Miranda G et al. Vaccines 2017;5(10)
Gomez AC et al. Vaccines 2017;5(6)

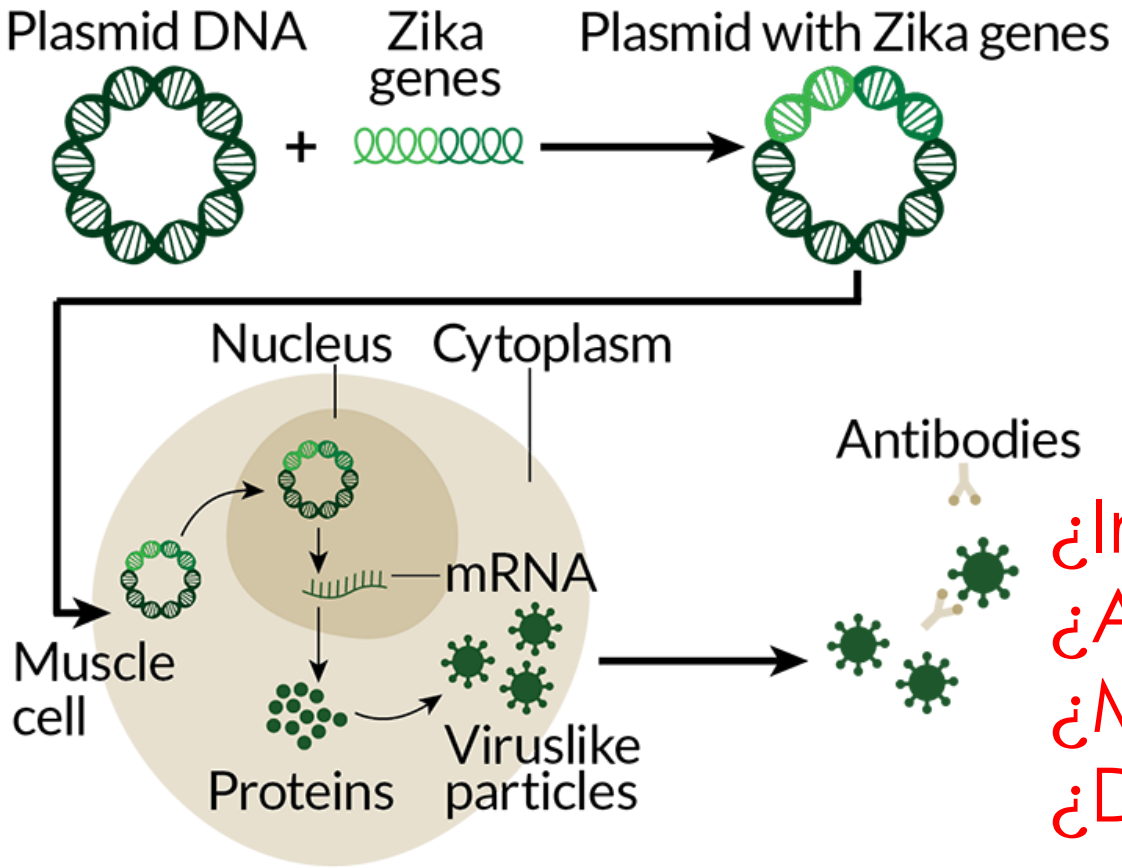
PLATAFORMAS VACUNALES

RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

Vacunas ADN

Ventajas inmunes intrínsecas
Bajo riesgo de reversión o infección 2ª
Flexibilidad (varios antígenos)
Evita errores de fabricación

Fácil de producir
Fácil de almacenar
Fácil de transportar
Bajo coste



¿Integración?
¿Autoinmunidad?
¿Modelo animal?
¿Dosis?

PLATAFORMAS VACUNALES

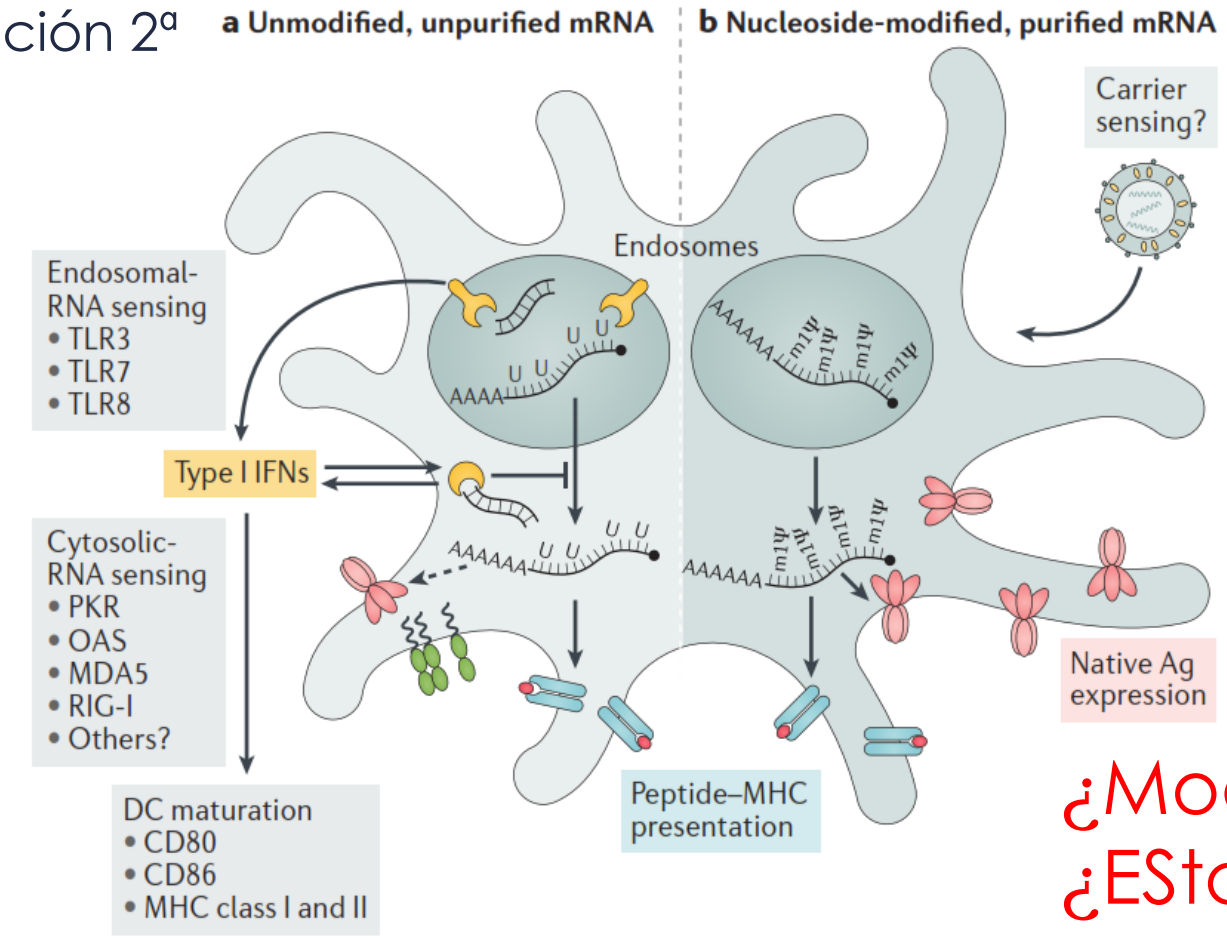
RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

Vacunas ARNm

Ventajas inmunes intrínsecas
Bajo riesgo de reversión o infección 2ª
Flexibilidad (varios antígenos)
Evita errores de fabricación

Fácil de producir
Fácil de almacenar
Fácil de transportar
Bajo coste

Nula integración
Más eficaz
Menor dosis



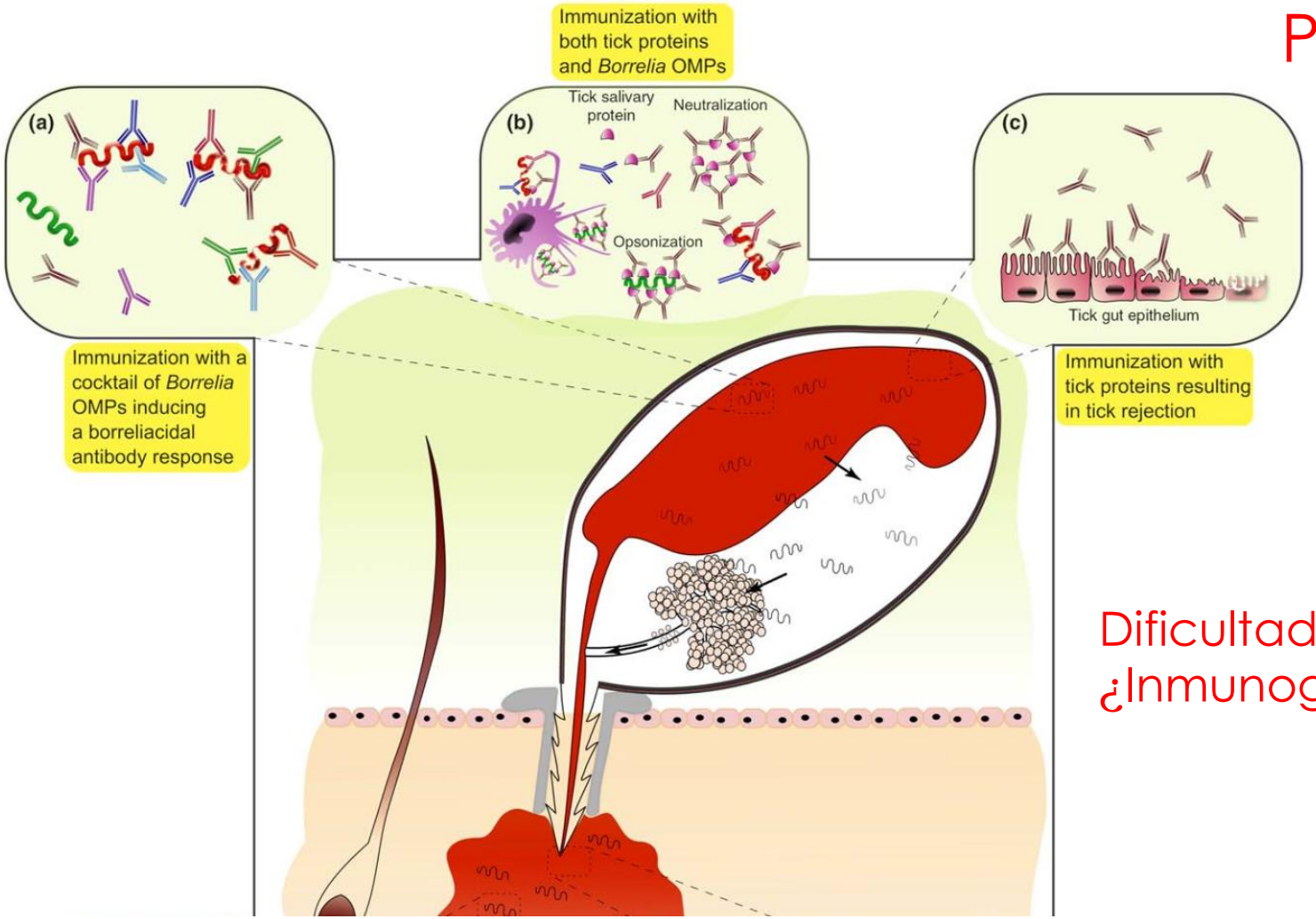
¿Modelo animal?
¿EStabilidad?

Pardi N et al. Nat Rev Drug Discov 2018

PLATAFORMAS VACUNALES

RECOMBINANTES | DE ÁCIDOS NUCLEICOS | PEPTÍDICAS

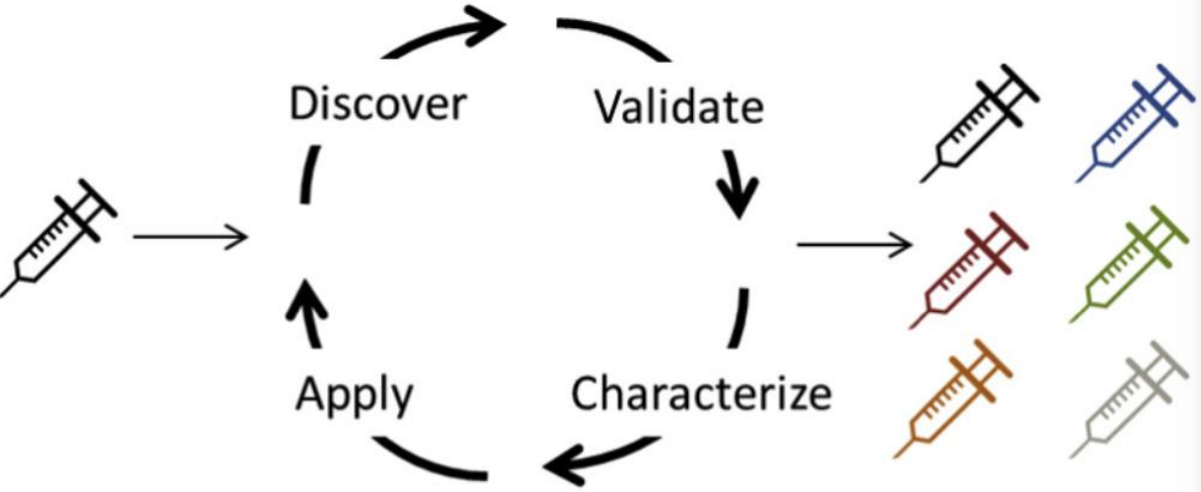
Péptidos sintéticos



Dificultad para formar estructuras ordenadas
¿Inmunogenidad diferente al Ag nativo?

Schuijt TJ et al. Cell 2011;27:40-47

Plataformas



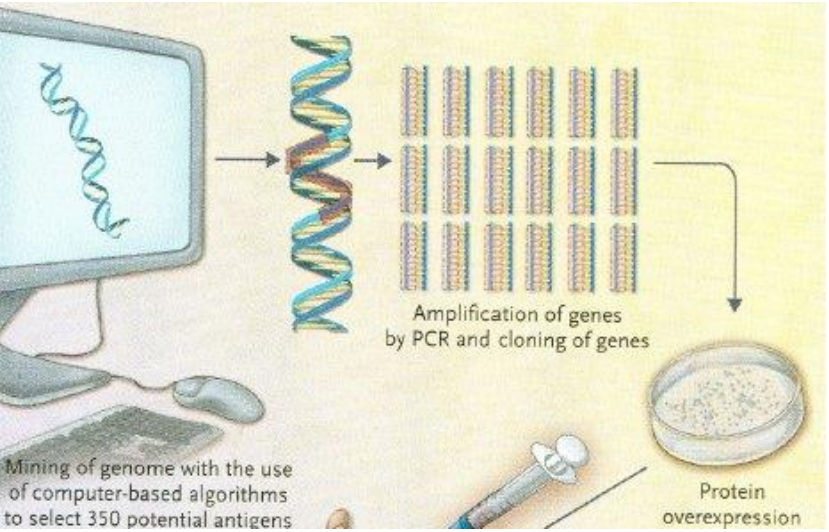
Estrategias

Poland GA et al. Vaccine 2018

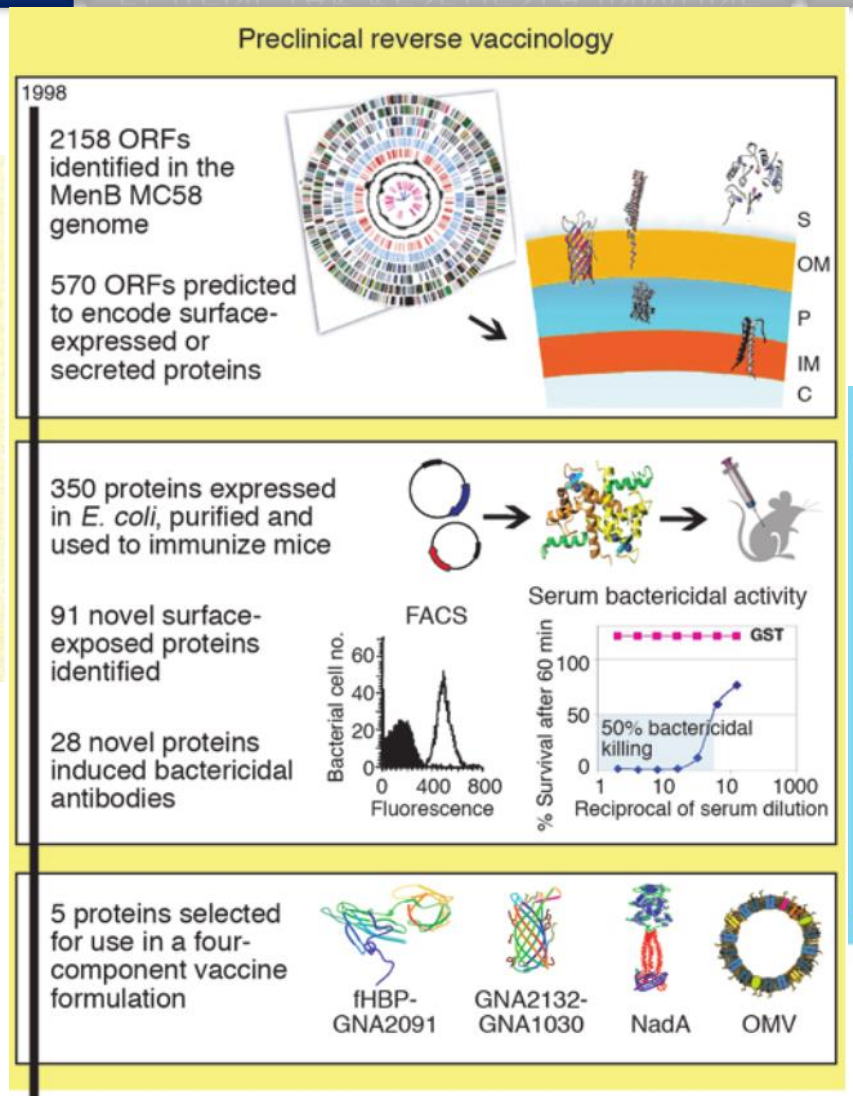
ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

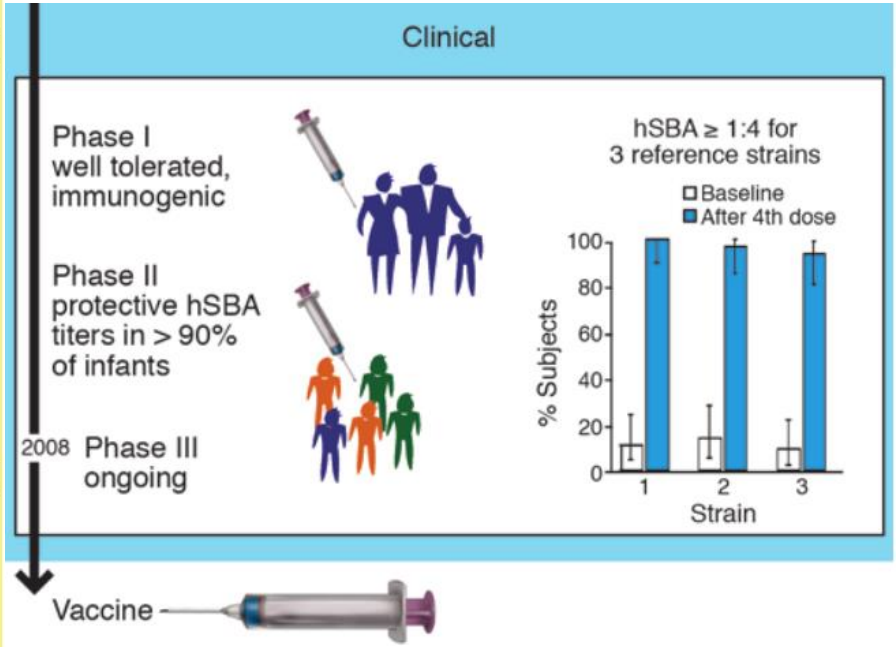
Vacunología inversa



S. aureus
C. difficile
Chlamydophila
E. coli



Genómica
Transcriptómica
Proteómica
Inmunómica



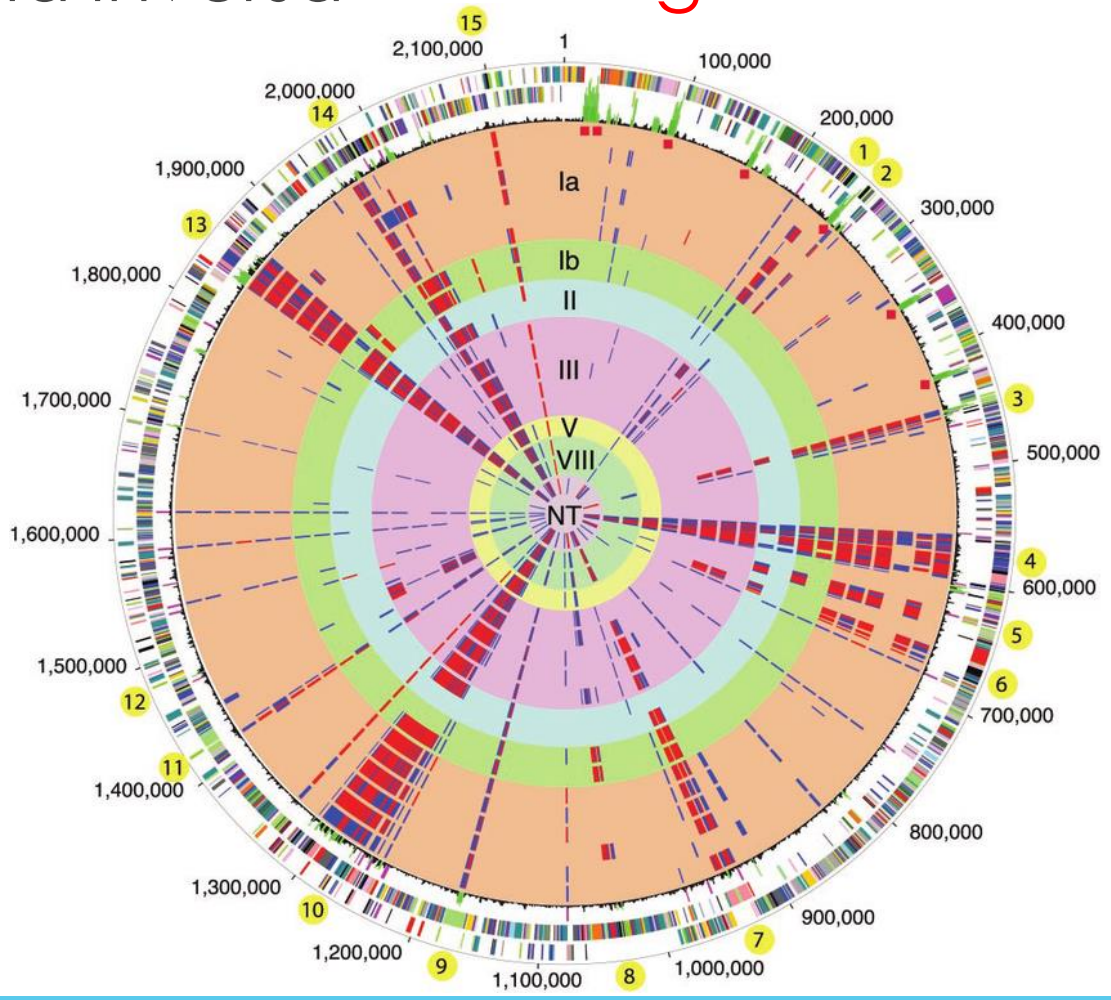
Rinaudo CD et al. J Clin Invest 2009;119:2515-25

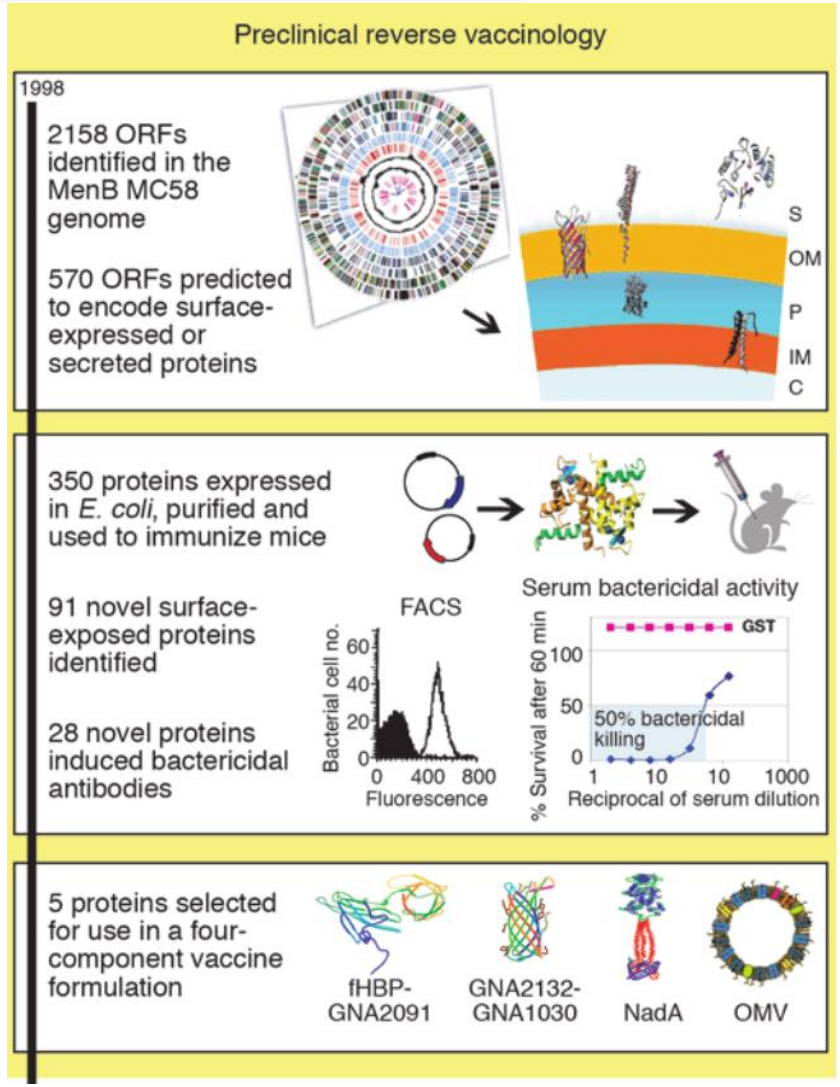
ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

Vacunología inversa

Pangenómica

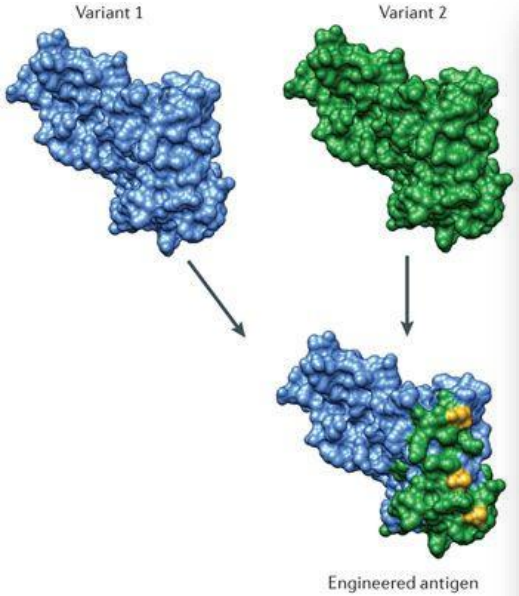




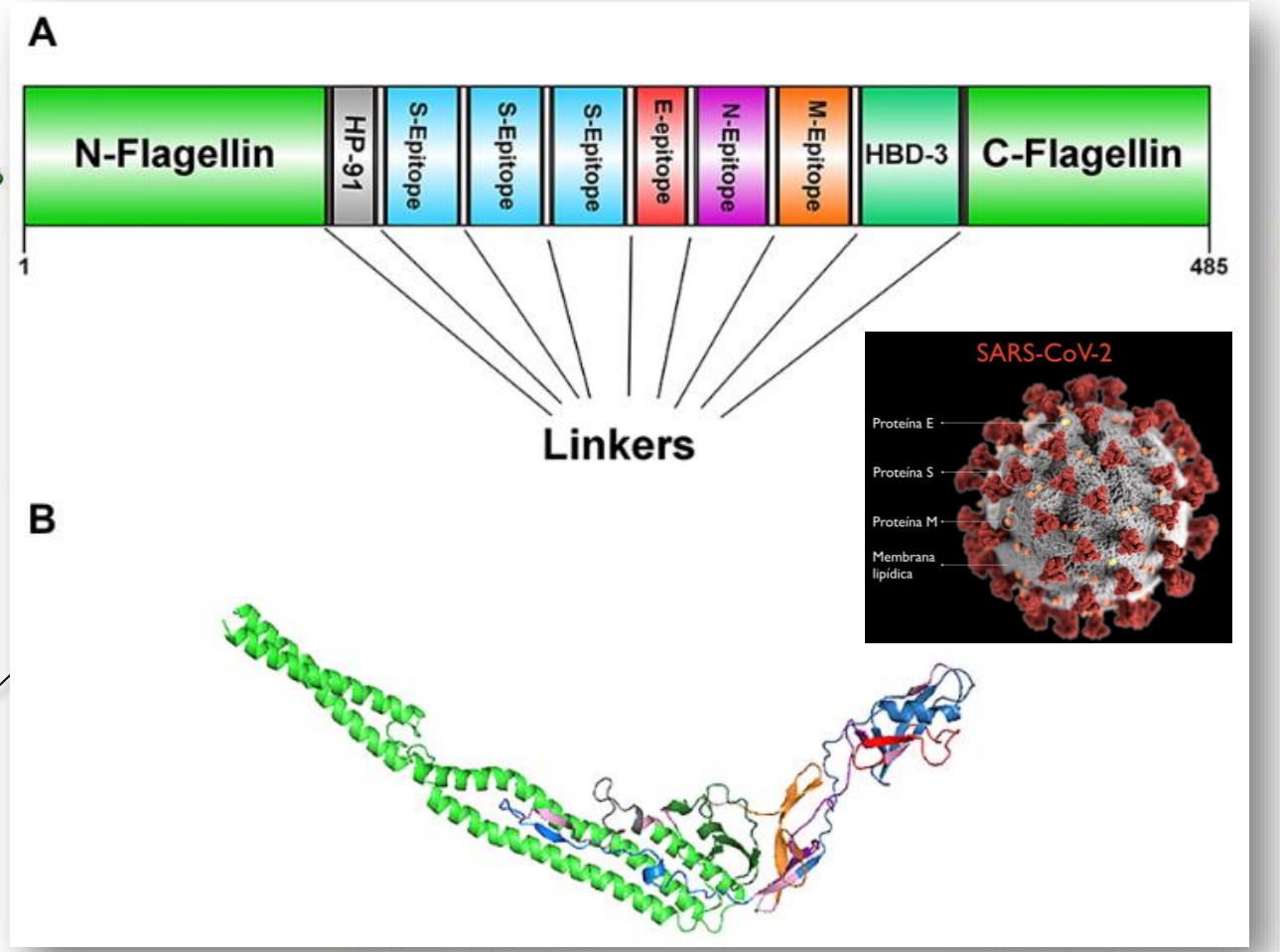
ESTRATEGIAS VACUNALES

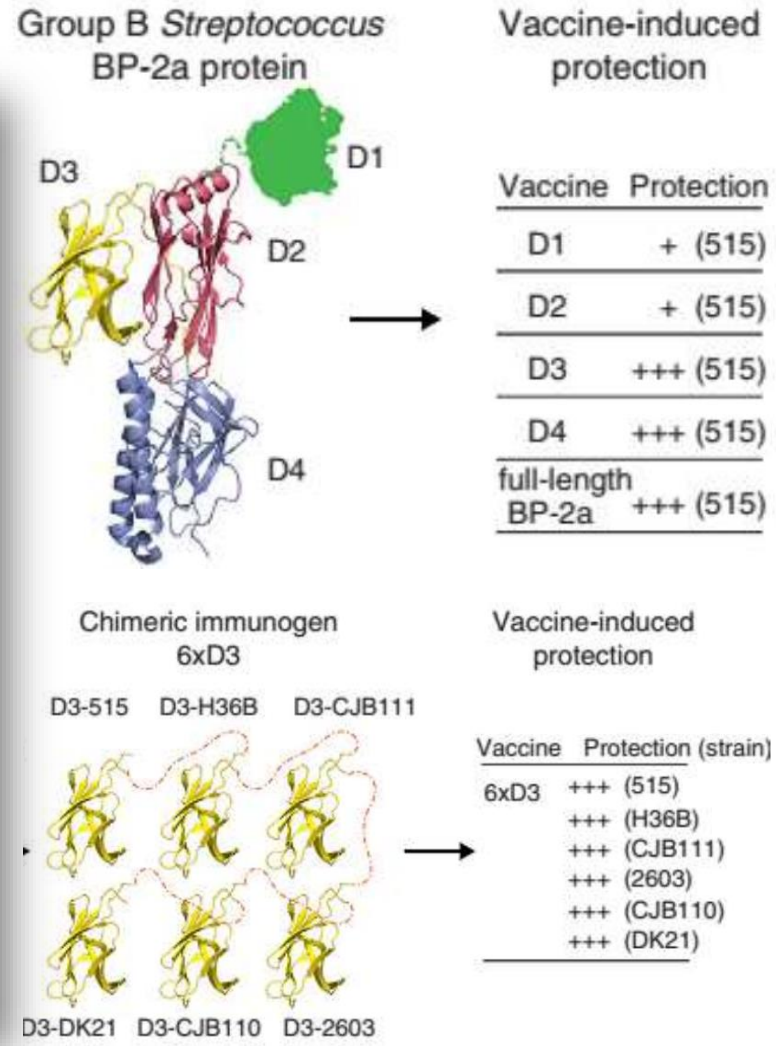
NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

Vacunología inversa



Vacunología estructural





Kwon YM et al. Vaccine 2019
De Gregorio et al. Nat Rev Immun 2014;14:505-514
Rappuoli R et al. J Exp Med 2016;213(4):469-481
Yazdani Z et al. Infect Drug Resist 2020 Aug 25;13:3007-22

ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

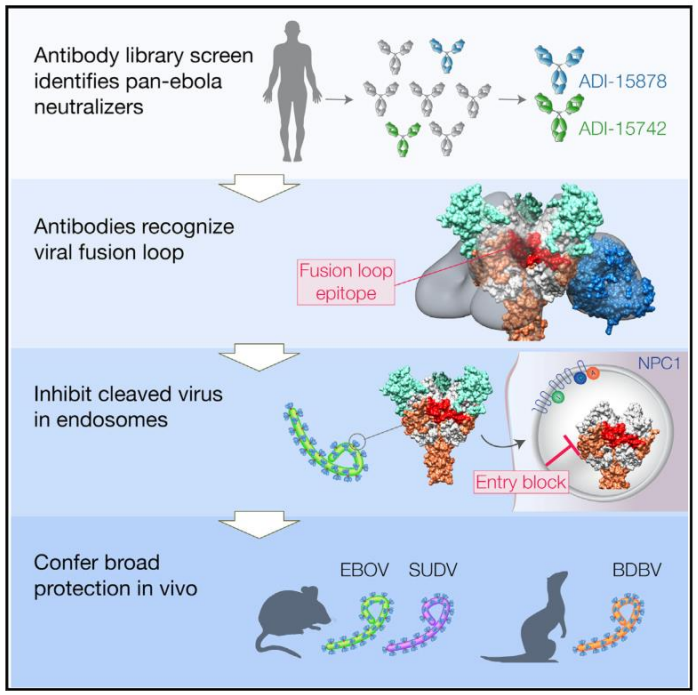
Vacunología inversa

Vacunología estructural

Vacunología inversa 2.0

Antibodies from a Human Survivor Define Sites of Vulnerability for Broad Protection against Ebolaviruses

Graphical Abstract



Authors

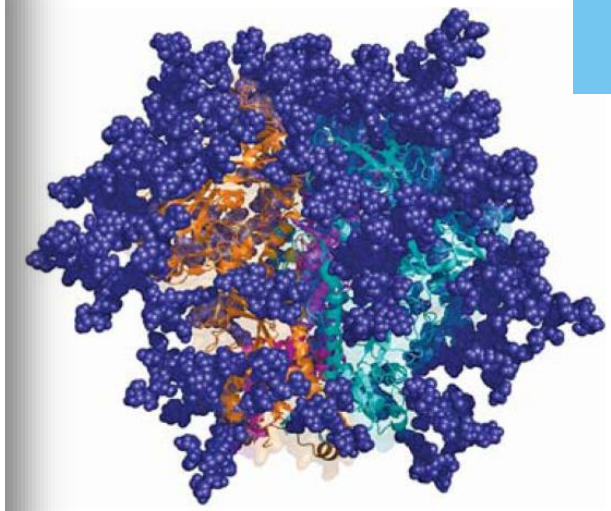
Anna Z. Wec, Andrew S. Herbert, Charles D. Murin, ..., John M. Dye, Kartik Chandran, Zachary A. Bornholdt

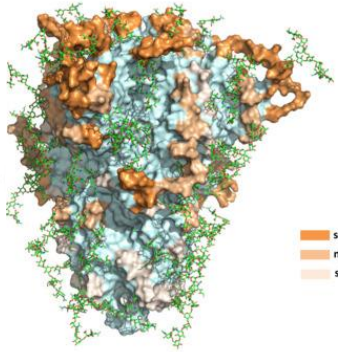
Correspondence

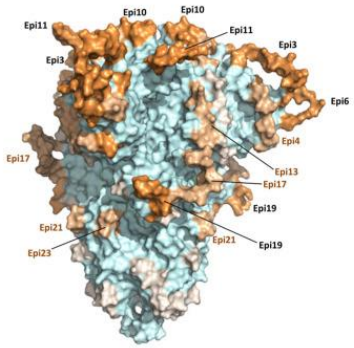
john.m.dye1.civ@mail.mil (J.M.D.), kartik.chandran@einstein.yu.edu (K.C.), zachary.bornholdt@mappbio.com (Z.A.B.)

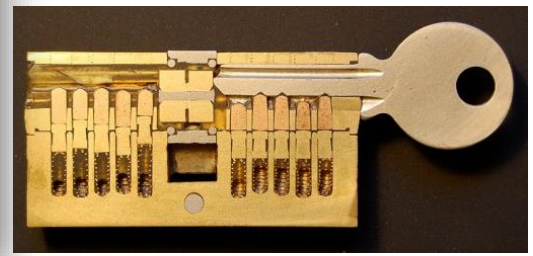
In Brief

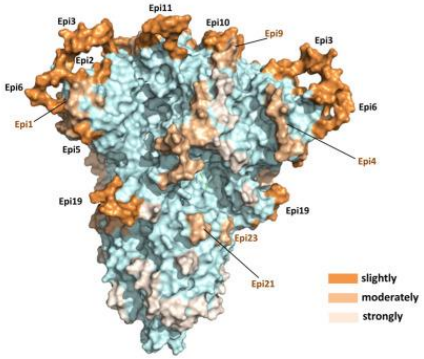
Characterization of human broadly neutralizing antibodies active against all five species of ebolaviruses highlights the fusion loop region of the viral glycoprotein as a promising vaccine target.

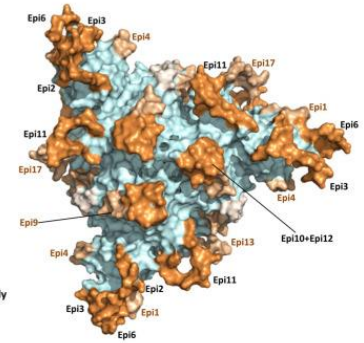










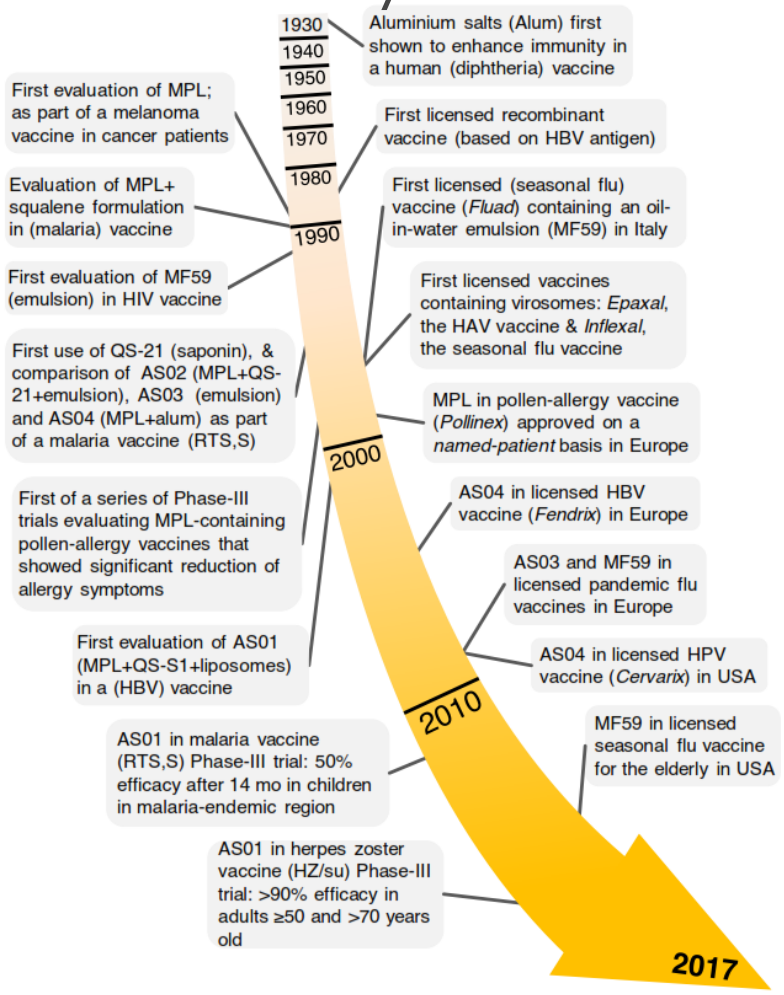


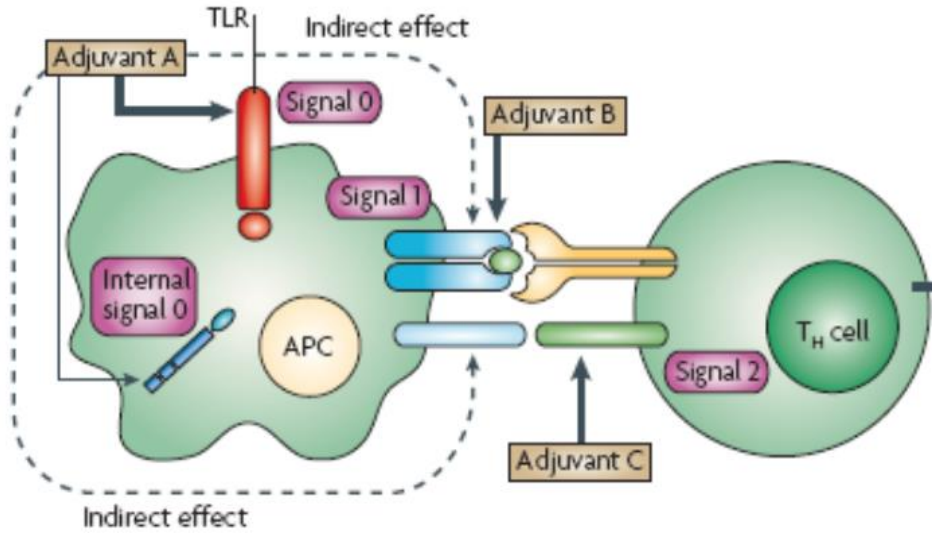
Wec AZ et al. Cell 2017;169:878-890
Burton DR. Cold Spring Harb Perspect Biol 2017; 9(11): 1-11
Rappuoli R et al. J Exp Med 2016;213(4):469-481
Wintjens R et al. NPJ Vaccines 2020 Sep 4;5:81

ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

1. Nuevos adyuvantes





MF59: Gripe — VIH, VHC

PMAP: VPH, VHB — Cólera, *E. coli*

Liposomas: Malaria, VHZ — VHS

Citoquinas: — VHB

Flagelina: — Gripe

Nanoemulsiones: TBC, VRS, Leishm.

Dinucleótidos no metilados (CpG)

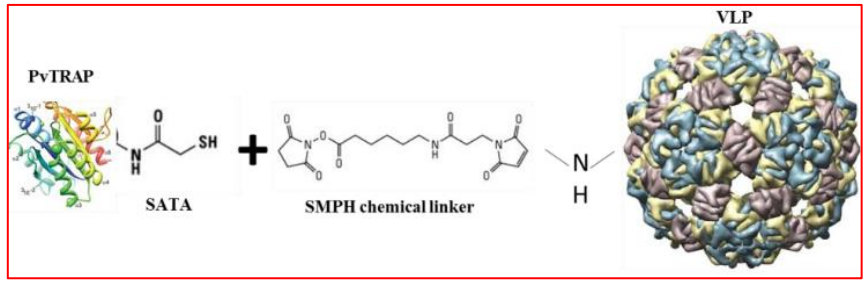
O'Hagan DT et al. Curr Op Immunol 2017; 47:93-102

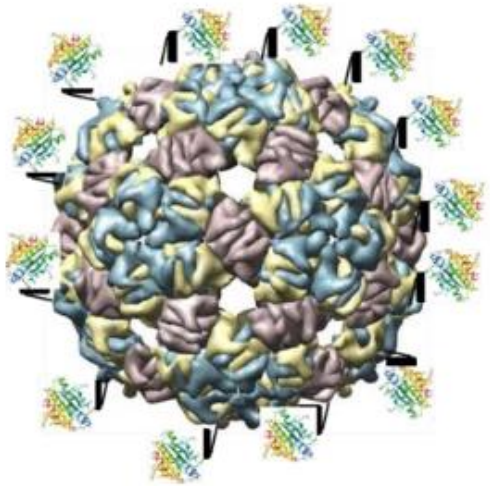
ESTRATEGIAS VACUNALES

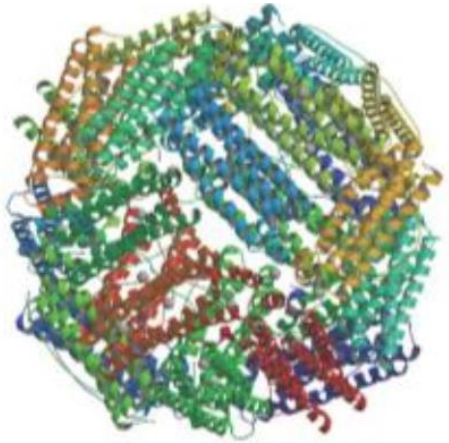
NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

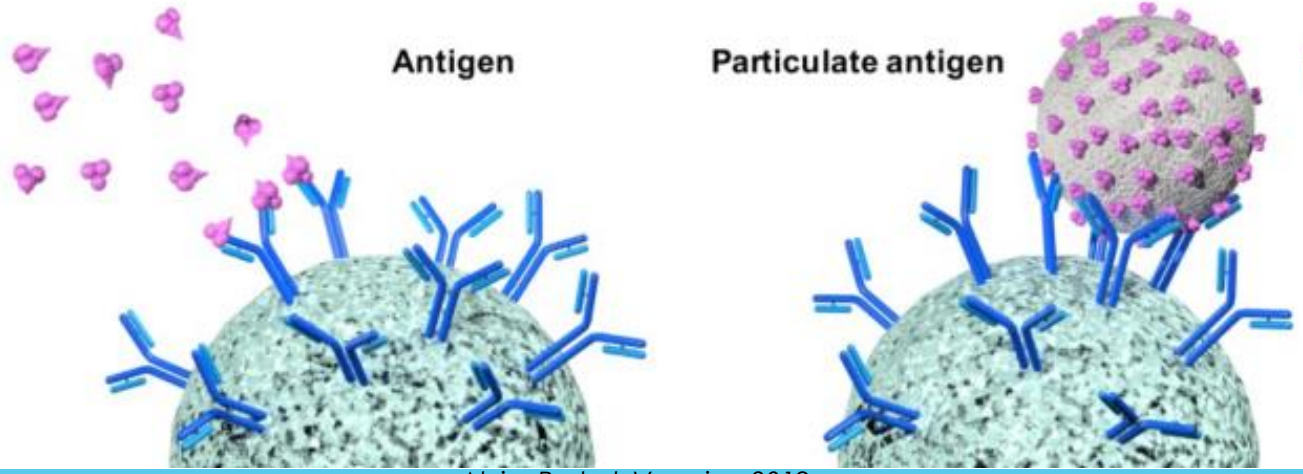
2. Sistemas de entrega

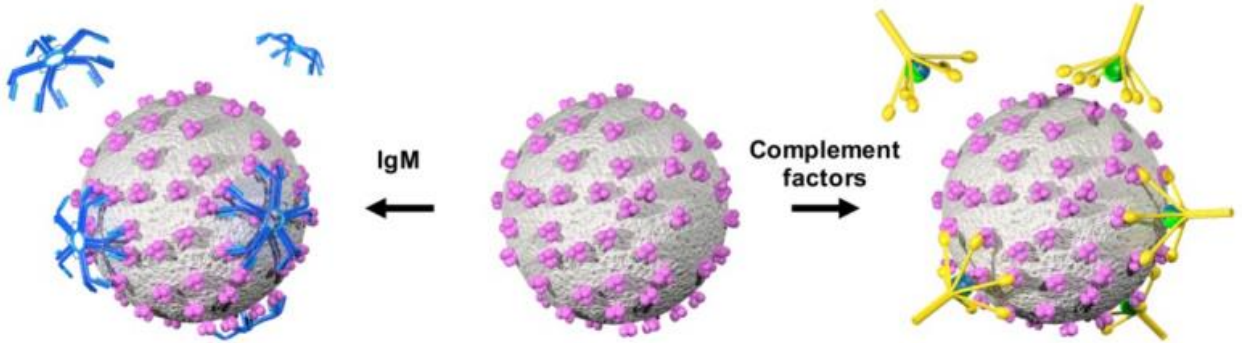
Virus-Like Particles (VLP) y Vectores











Alvim R et al. Vaccine 2019
Gourlay I et al. Trends Biotech 2017; 35:1208-20
Chattopadhyay S et al. Nanotheranostics 2017; 1(3):244-60
Cabral-Miranda G et al. Vaccines 2017;5(10)
Gomez AC et al. Vaccines 2017;5(6)

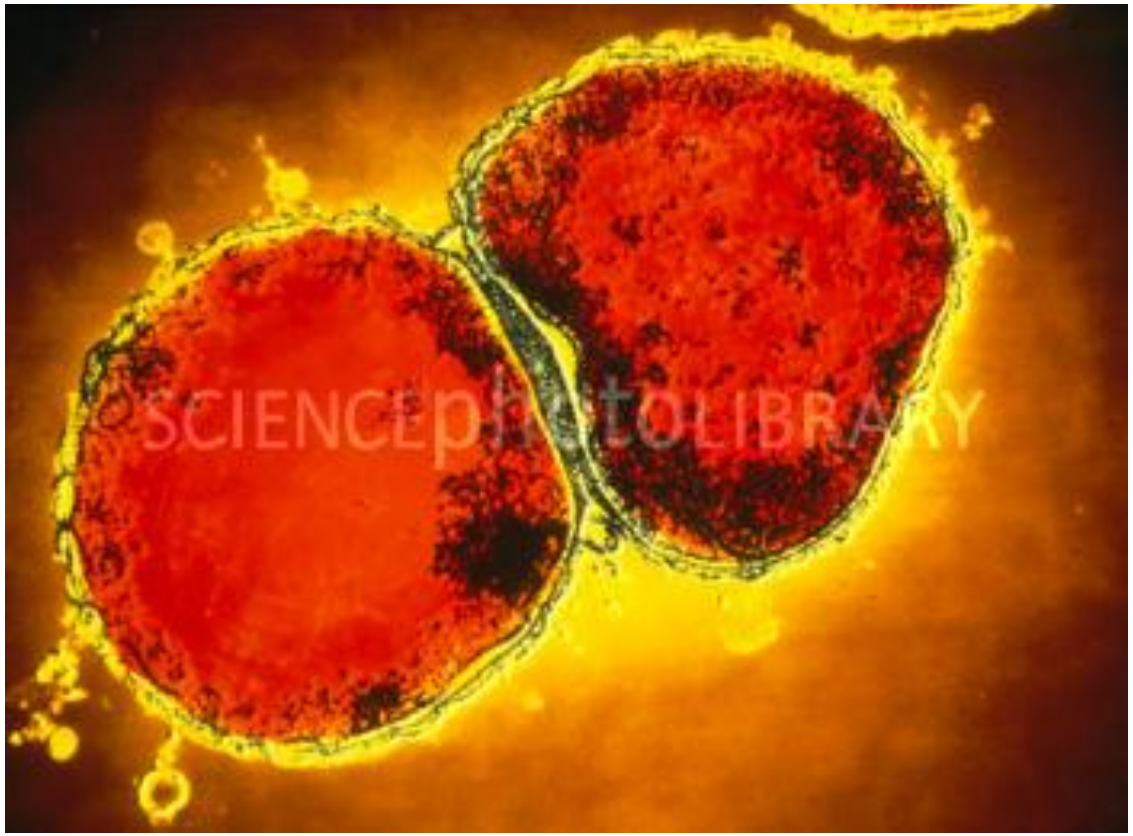
ESTRATEGIAS VACUNALES

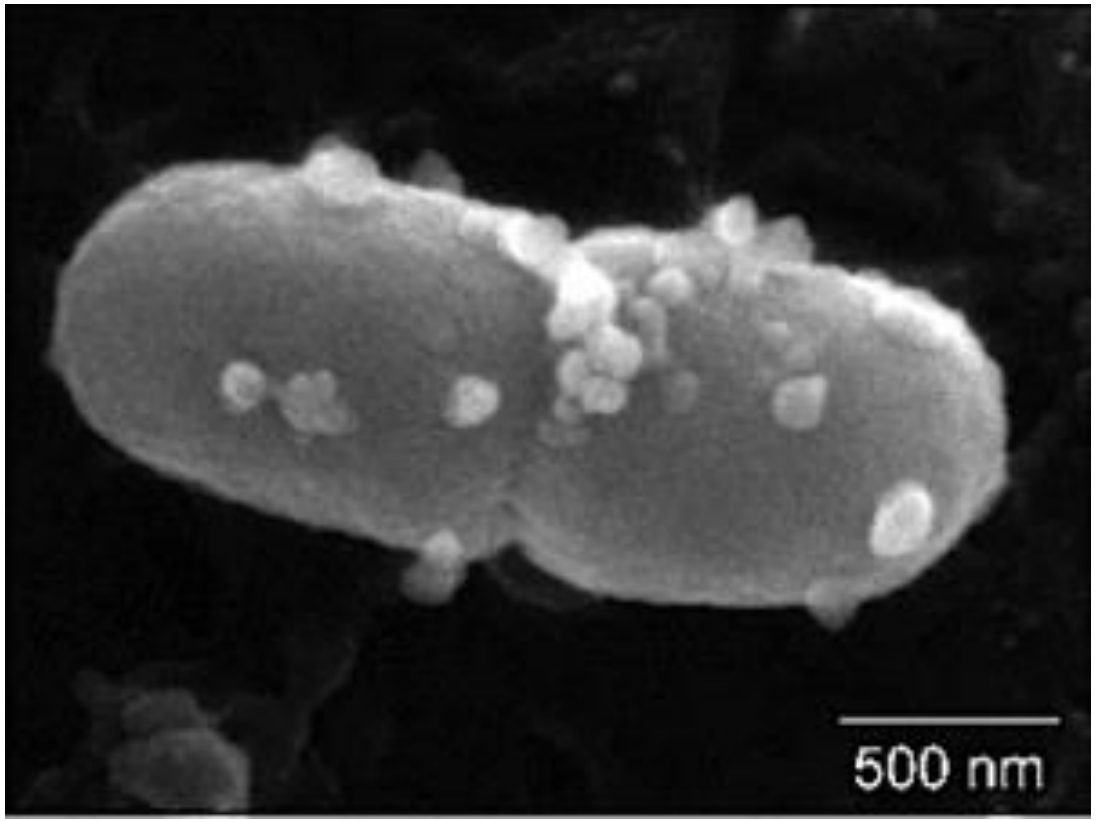
NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

2. Sistemas de entrega

Virus-Like Particles (VLP) y Vectores

Vesículas de membrana externa





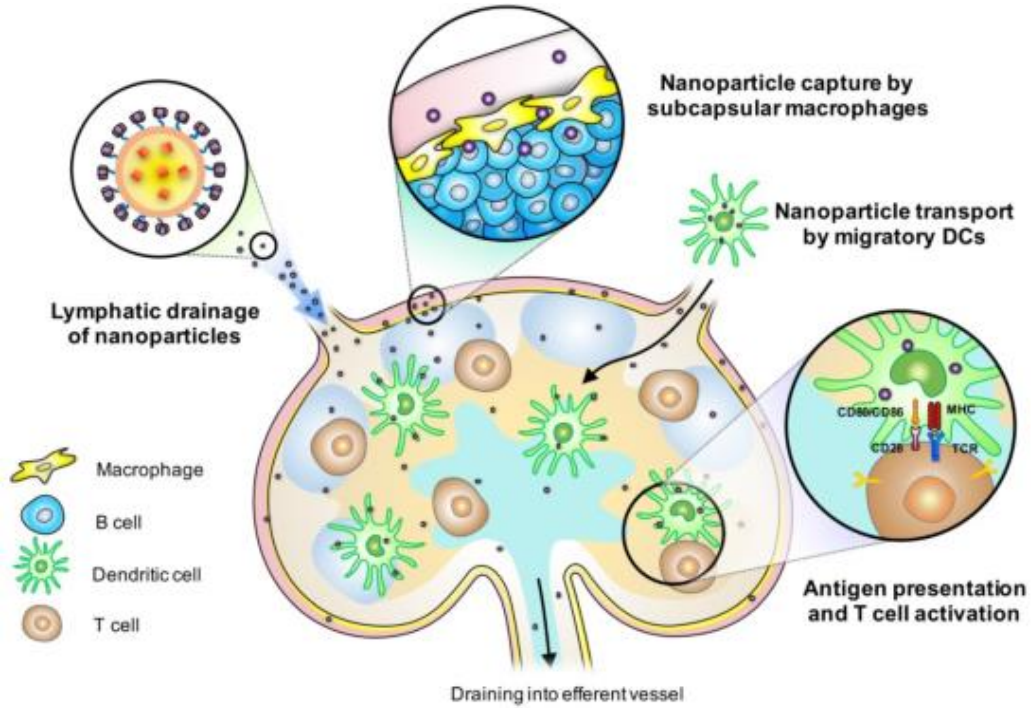
Gerritzen M et al. Vaccine 2019
Carvalho AL et al. Clin Exp Immunol 2019; 196:287-304
Zang X et al. Vaccine 2018;36:1047-54
Chattopadhyay S et al. Nanotheranostics 2017;1(3):244-60

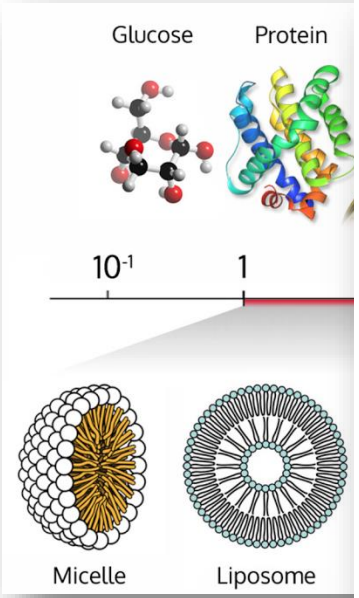
ESTRATEGIAS VACUNALES

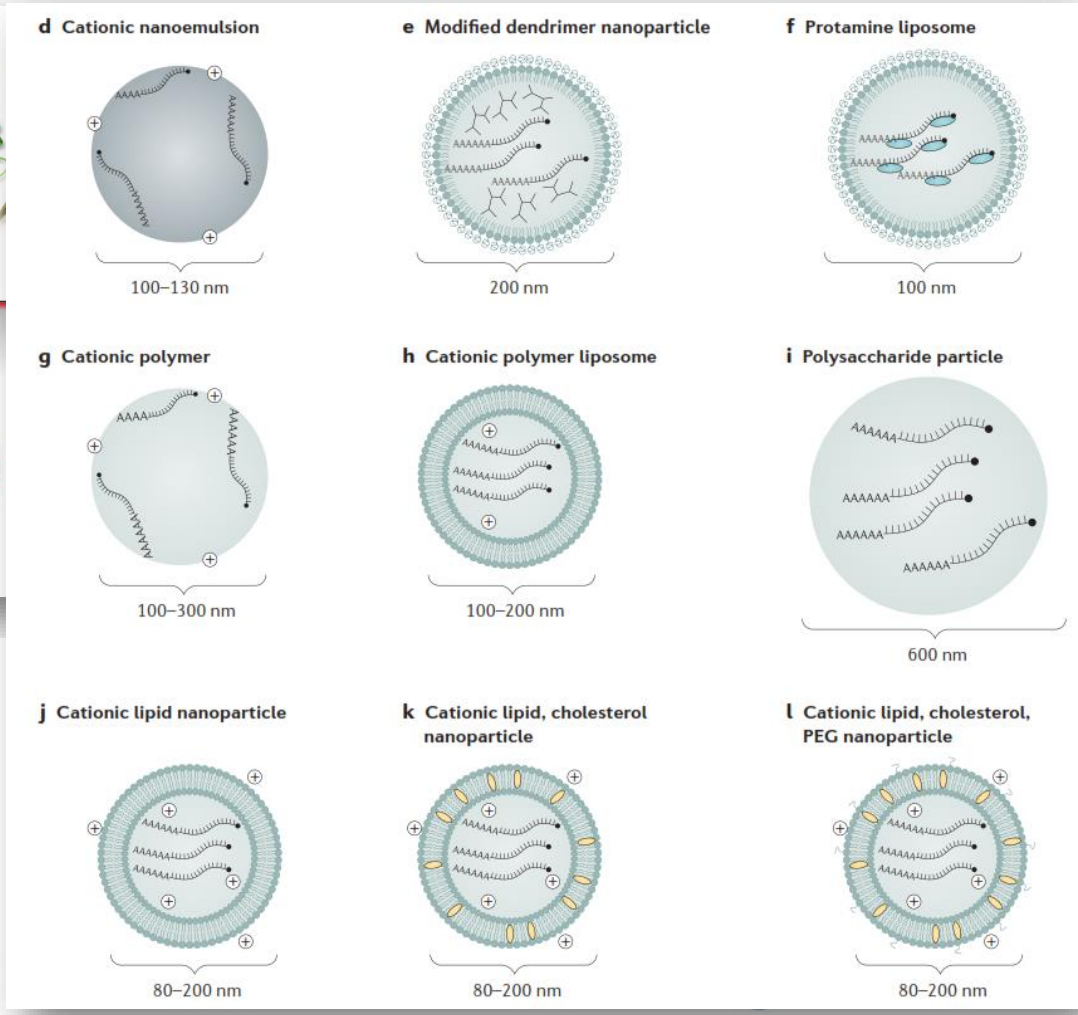
NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

2. Sistemas de entrega

- Virus-Like Particles (VLP) y Vectores
- Vesículas de membrana externa
- Nanopartículas
  - Inorgánicas, Vesiculares, Cocleates

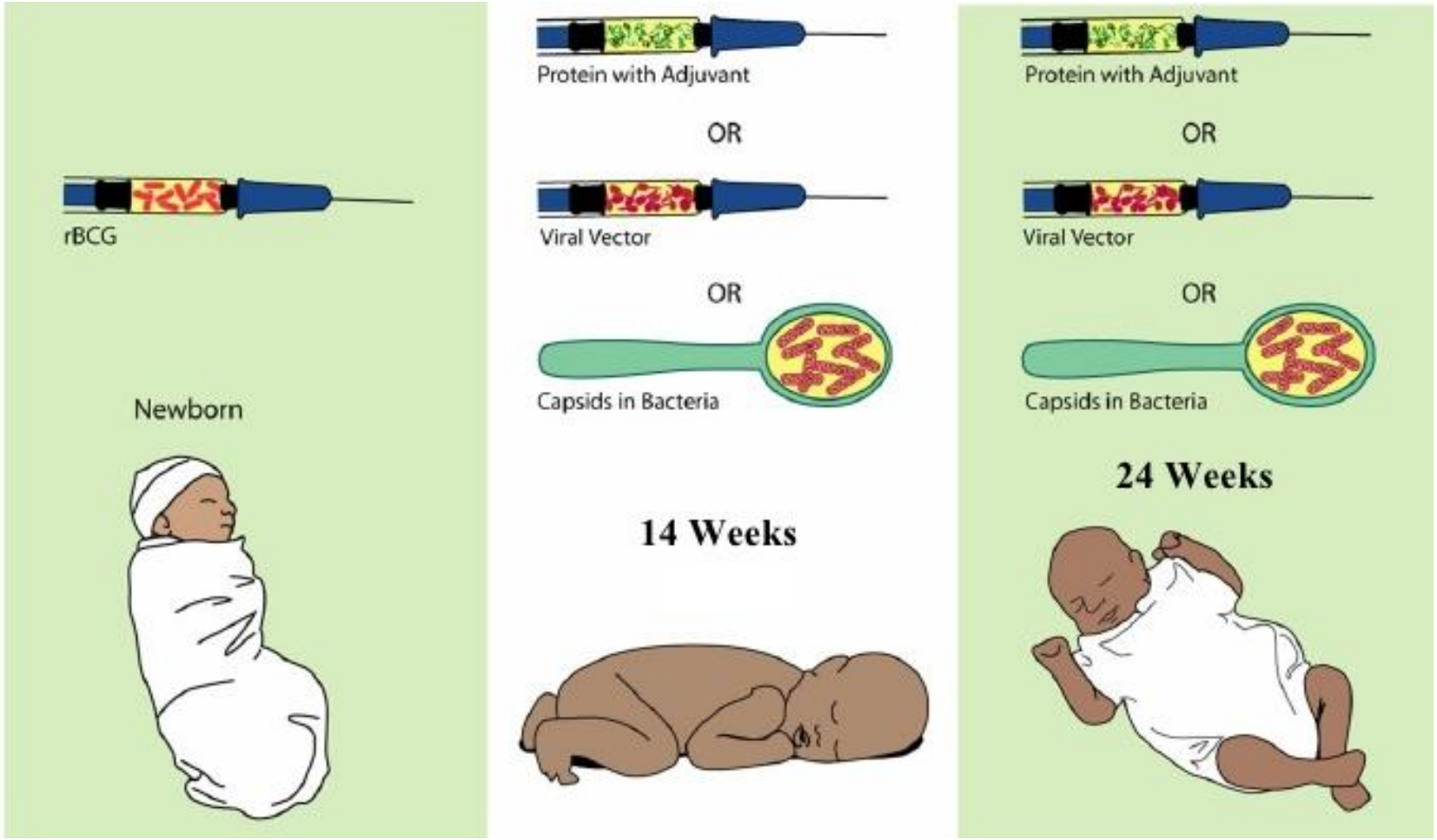






Pardi N et al. Nat Rev Drug Discov 2018
Chattopadhyay S et al. Nanotheranostics 2017; 1(3):244-60
Gourlay I et al. Trends Biotech 2017; 35:1208-20
Wallis J et al. Clin Exp Immunol 2019; 196:189-204

3. Vacunación heteróloga (Estrategia Prime-boost)



ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

4. Vacunómica

Plan científico basado en 2 proyectos complementarios e intregrados:

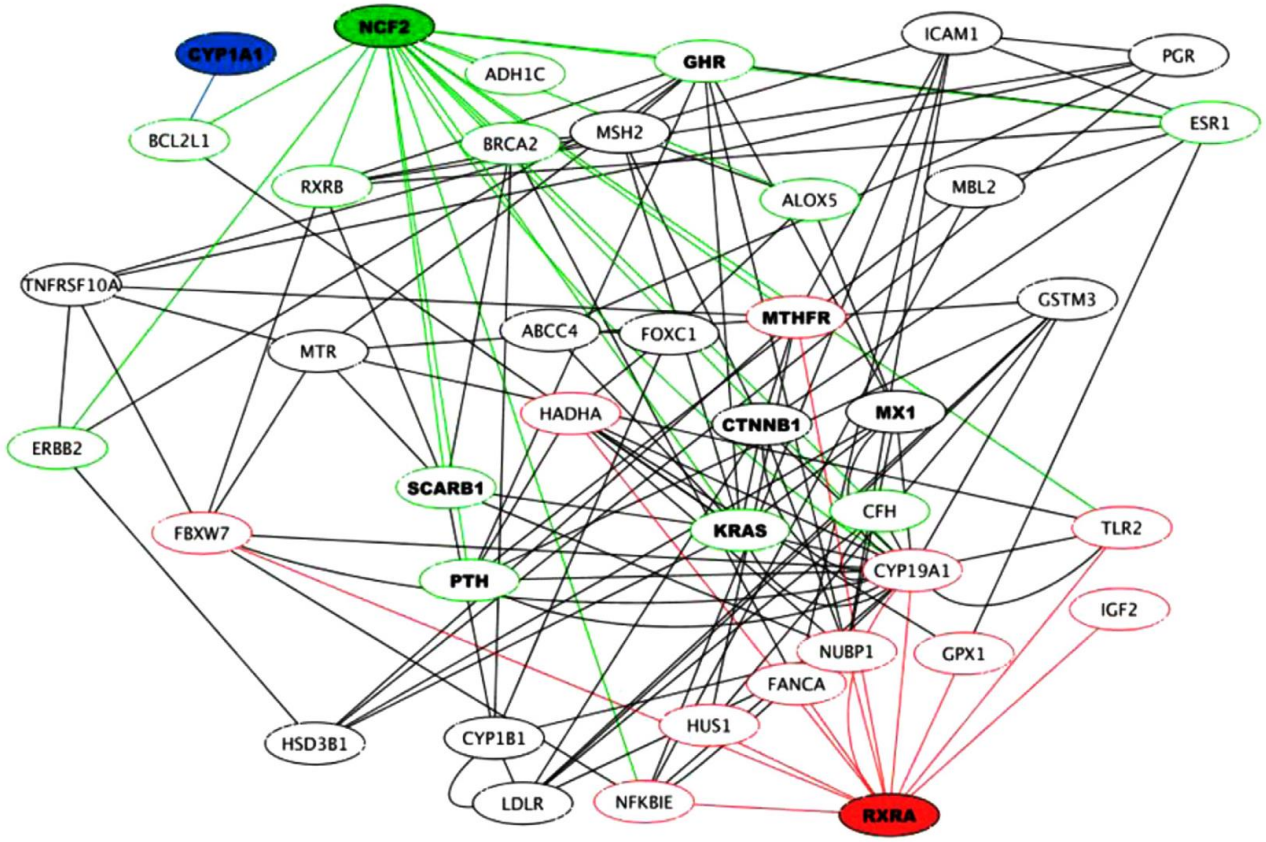
1) the *Human Immunome Program*
2) the *Rules of Immunity Program*

Koff WC et al. Vaccine 2019

ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

4. Vacunómica



Polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta inmunitaria y el procesamiento antigénico.

Koff WC et al. Vaccine 2019

ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

4. Vacunómica

"Yo soy lo que soy:
un individuo único y diferente" (Charles Chaplin)

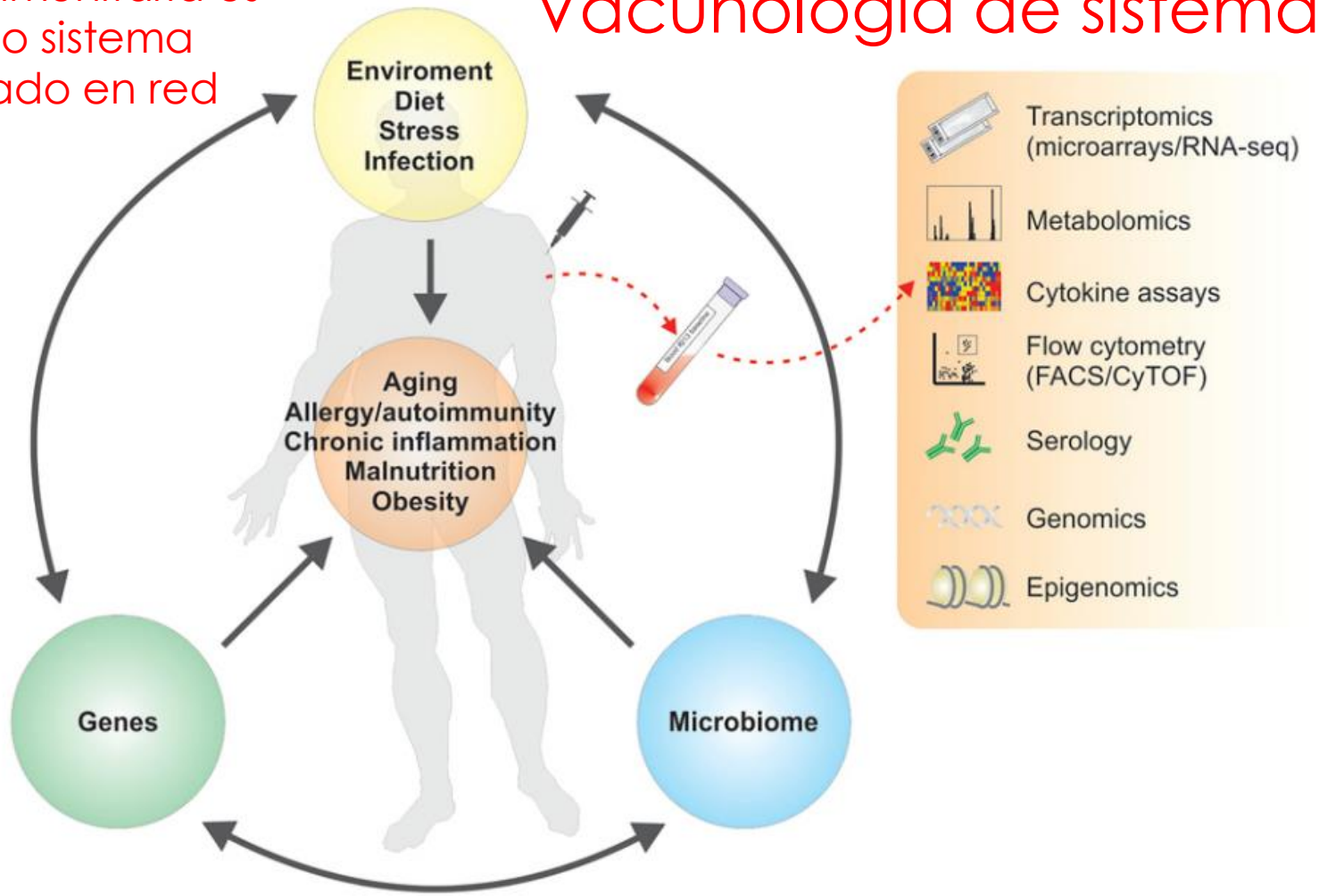
ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | NUEVAS VÍAS ADMON.

4. Vacunómica

La respuesta inmunitaria es un complejo sistema interconectado en red

Vacunología de sistemas



Maertzdorf J et al. Vaccine 2015; 33:5256-61
Pulendran B PNAS 2014; 111:12300-6
Hagan T et al Vaccine 2015; 33:5294-5301
Lynn DJ et al . J Leukoc Biol 2017;1-7

ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | **NUEVAS VÍAS ADMON.**

1. Vacunas comestibles

Tabaco: Gripe, Norwalk, Carbunco, VIH, EJ, Rabia, Malaria, VHC, Rotavirus, Sarampión, DTP.

Espinaca: Rabia, VIH

Patata: *E. coli*, Norwalk, VHB, Cólera, Rotavirus

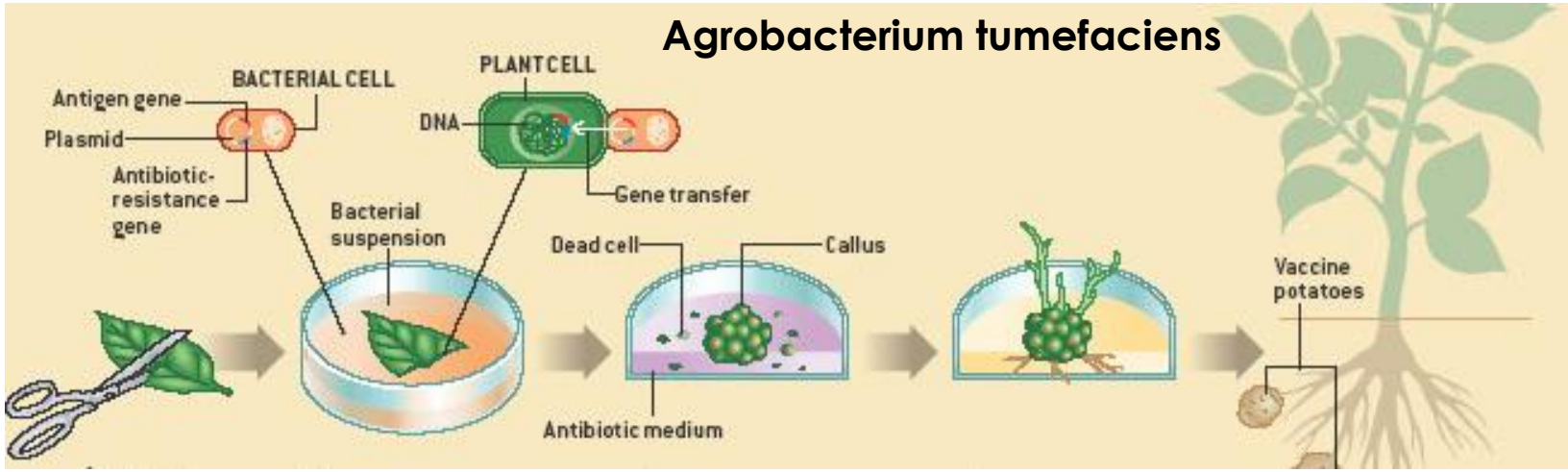
Arroz: Cólera, EJ

Plátano: VHB

Manzana: VRS

Judía: CMV

Zanahoria: *H. pylori*

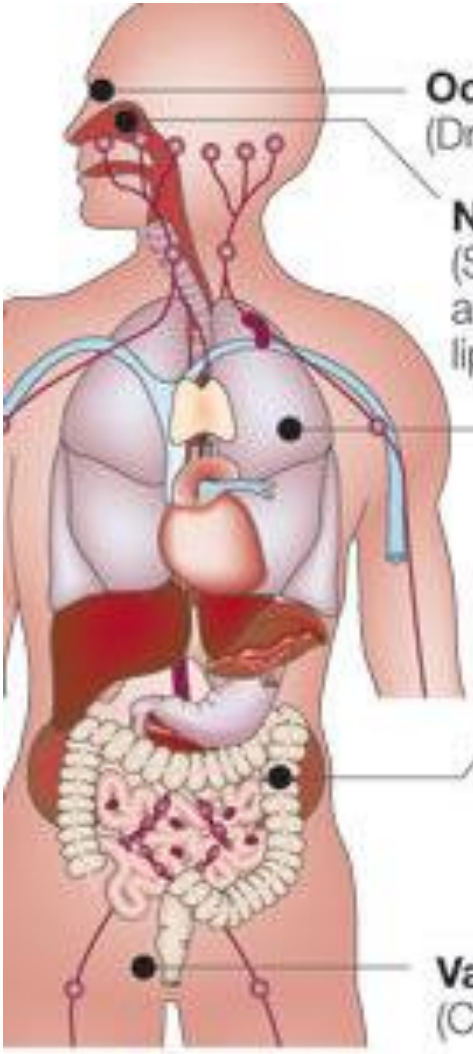


Transformación nuclear o T. plástida

Sohrab SS et al. Curr Drug Metabol 2017;18:831-41

ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | **NUEVAS VÍAS ADMON.**



Ocular immunization (Drops) — Virus Herpes Simple

Nasal immunization (Sprays and drops containing adjuvants plus liquid formulations, liposomes or microspheres) — VIH, *Chlamydia*

Pulmonary immunization (Aerosols or powders) — Sarampión

Oral immunization (Liquid formulations and pills containing adjuvants plus liposomes, microspheres or bacterial ghosts)

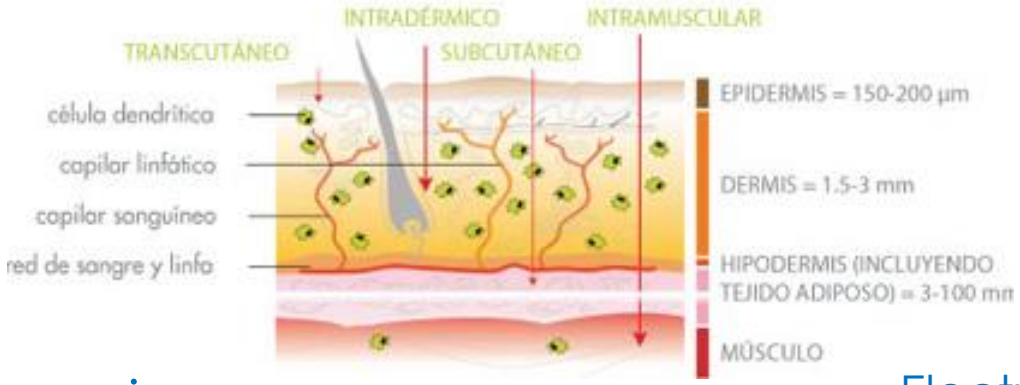
Vaginal or rectal immunization (Creams containing adjuvants) — VIH

1. Vacunas comestibles
2. Vacunas mucosas

Wallis J et al. Clin Exp Immunol 2019; 196:189-204
Yusuf H et al. Hum Vac Immun 2017;13:34-45
Miquel-Clopes A et al. Clin Exp Immunol 2019; 196:205-214

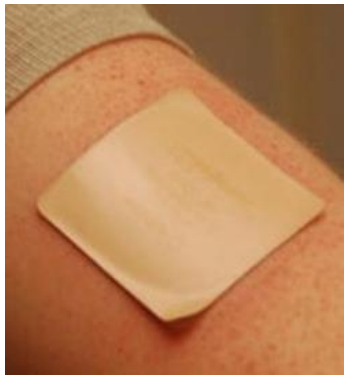
ESTRATEGIAS VACUNALES

NUEVOS ANTÍGENOS | POTENCIAR RESPUESTA INMUNE | **NUEVAS VÍAS ADMON.**

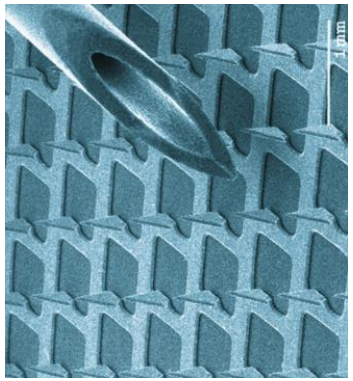


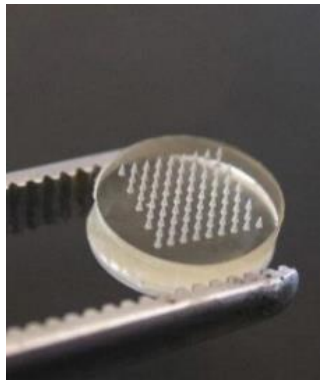
1. Vacunas comestibles
2. Vacunas mucosas
3. Vacunas transcutáneas

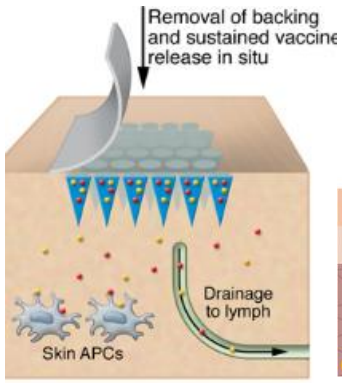
Parches



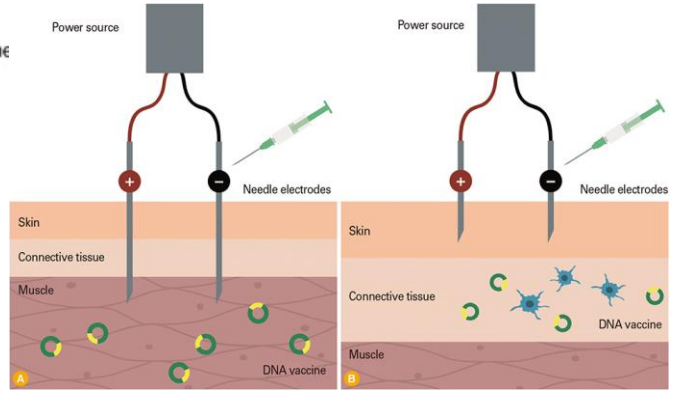
Microagujas



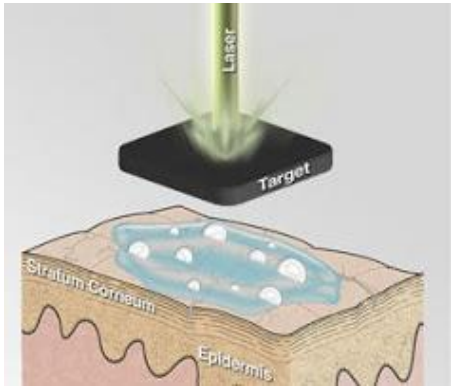




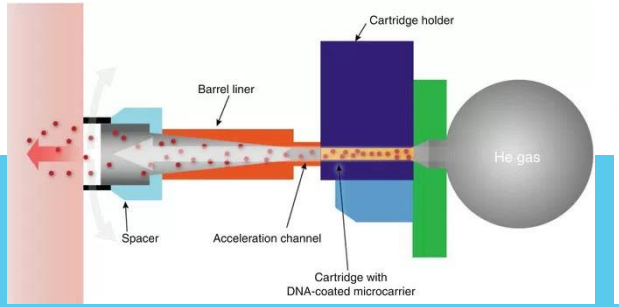
Electroporación



Sonoforesis

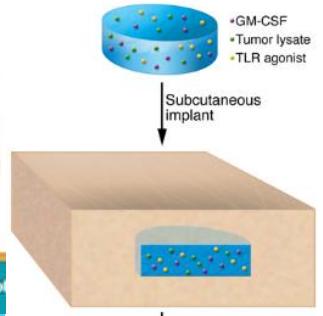


Biolística (Pistola génica (PMED))



Pistola de tatuaje

Implante subcutáneo



Wallis J et al. Clin Exp Immunol 2019; 196:189-204
Moyer TJ et al. J Clin Invest 2016;126:799-808

Conclusiones

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2016, VOL. 12, NO. 5, 1311–1317
http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1123829

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

COMMENTARY

OPEN ACCESS

Vaccinology: The art of putting together the right ingredients

Alberto Grandi[a], Michele Tomasi[b], and Guido Grandi[b]

[a]Externautics SpA, Siena, Italy; [b]CIBIO, Centre for Integrative Biology, University of Trento, Trento, Italy

Cada nuevo comienzo viene del final de algún otro comienzo.
Séneca

El triunfo sobre una enfermedad no se produce cuando se descubre un medicamento, sino cuando éste puede ser fácilmente asequible para los afectados.