



## REVISIÓN

## Quo vadis en vacunas: desde la aproximación empírica a la nueva oleada tecnológica



María Fernández-Prada<sup>a</sup>, José Antonio López Trigo<sup>b</sup>, José M. Bayas<sup>c</sup> y María del Rosario Cambroneró<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres, España

<sup>b</sup> Geriatria, Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento Médico, GSK, Tres Cantos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de abril de 2019

Aceptado el 9 de septiembre de 2019

On-line el 1 de febrero de 2020

#### Palabras clave:

Vacuna  
Nuevas tecnologías  
Innovación  
Adyuvantes  
Vacunología inversa

### R E S U M E N

El desarrollo de vacunas es un proceso multifactorial que ha evolucionado especialmente en las últimas décadas. La búsqueda de vacunas inmunógenas que resulten suficientemente seguras y tolerables ha dado lugar a sucesivos avances tecnológicos en este campo. Históricamente la tecnología aplicada a las vacunas puede dividirse en 3 aproximaciones: la empírica, la moderna y la nueva oleada tecnológica. Dentro de la primera se encuentran las vacunas basadas en microorganismos enteros, las técnicas de atenuación, inactivación, los cultivos celulares y las vacunas de subunidades. En la época moderna destacan los avances relacionados con la conjugación química, así como la tecnología de ADN recombinante y la vacunología inversa. Finalmente, en la nueva oleada tecnológica se incluye, entre otros, la bioconjugación, los vectores virales, la biología sintética, la autoamplificación del ARN mensajero, los módulos generalizados para antígenos de membrana, la vacunología estructural y los nuevos adyuvantes.

© 2019 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Quo vadis in vaccines: From the empirical approach to the new wave of technology

#### A B S T R A C T

The development of vaccines is a multifactorial process that has evolved and expanded, particularly over the last decades. The search for immunogenic vaccines that are also acceptably safe and tolerable enacted continuous technological advances in this field. In this regard, the technology applied to vaccines can historically be divided into 3 approaches: the empirical approach, the modern approach, and the new technological wave. The empirical approach for vaccine development includes whole micro-organisms, attenuation, inactivation, cell cultures and sub-unit vaccines. The modern approach contributed to leaps and bounds to vaccine development using chemical conjugation, as well as recombinant protein DNA technology and reverse vaccinology. Lastly, the new technological wave includes, among others, bioconjugation, viral vectors, synthetic biology, self-amplification of messenger RNA, generalized modules for membrane antigens, structural vaccinology and the new adjuvants.

© 2019 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Vaccine  
New technologies  
Innovation  
Adjuvants  
Reverse vaccinology

### Introducción

Tras la depuración y potabilización del agua las campañas de vacunación para prevenir enfermedades infectocontagiosas

constituyen la estrategia de salud pública que más ha contribuido a alargar la esperanza de vida de la población<sup>1,2</sup>. Los avances en el conocimiento del sistema inmune durante los 2 últimos siglos, y su aplicación a la vacunología, han conseguido disminuir significativamente la incidencia de numerosas enfermedades infecciosas discapacitantes y mortales<sup>1,3–5</sup>.

Actualmente las personas viven más tiempo, y pese a las enfermedades crónicas o graves gozan de más salud gracias a los tratamientos y medidas preventivas. Esto, entre otros motivos,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [charo.m.cambroneromartinez@gsk.com](mailto:charo.m.cambroneromartinez@gsk.com) (M.R. Cambroneró).

explica el mayor porcentaje de adultos mayores que en décadas anteriores<sup>6,7</sup>. Asimismo, los avances sanitarios y tecnológicos en torno al período pre y posnatal han permitido reducir la mortalidad antes y después del parto. Un ejemplo son los prematuros sanos, una población vulnerable con mayor riesgo de complicaciones infecciosas debido a su inmadurez inmunitaria<sup>8</sup>. Por ello, la investigación de vacunas más seguras e inmunógenas resulta de gran interés para estos grupos.

El desarrollo de vacunas es un proceso que ha progresado en las últimas décadas y cuya evolución está condicionada por diversos factores. Por un lado, por el impacto de las enfermedades en la población, los cambios epidemiológicos, la carga de la enfermedad en cuestión, el volumen de población afectada y el gasto sanitario asociado; y, por otro, por un mejor conocimiento del patógeno y su interacción con el sistema inmune y por la tecnología disponible<sup>9</sup>.

En esta revisión se aborda la evolución a lo largo de la historia de la vacunología, dividiéndola en 3 etapas: empírica, moderna y nueva oleada tecnológica. Estas etapas se fundamentan en los hitos que marcaron cambios de estrategia en el diseño de vacunas. Se pone especial énfasis en las nuevas tecnologías, al ser las más complejas e innovadoras, al tiempo que fundamentales para afrontar los retos tanto presentes como futuros.

### Aproximación empírica (1796-1980)

Se considera a Edward Jenner como el padre de la vacunología gracias al primer intento científico de vacunación que llevó a cabo en 1796 por medio de la variolización, si bien esta ya había sido practicada anteriormente<sup>10</sup>. Por entonces se desconocían los agentes causales de las enfermedades infecciosas y las técnicas de inmunización se basaban en la observación empírica. Posteriormente, se descubrió que los patógenos con virulencia reducida, e incluso aquellos muertos, podían actuar como vacunas. Entre los siglos XIX y XX se supo que las toxinas y sus derivados inactivados (toxoides) podían actuar como antígenos, lo que supuso una mejora en la seguridad y eficacia de las vacunas<sup>11</sup>.

Las primeras vacunas se basaban en *microorganismos enteros*, y su principal ventaja era su gran inmunogenicidad y la capacidad de estimular una respuesta similar a la producida por la infección natural. Sin embargo, estas vacunas podían provocar una enfermedad similar a la que se pretende evitar<sup>12</sup>.

Gracias a los estudios de Louis Pasteur se sentaron las bases de la *atenuación* como procedimiento para reducir la virulencia de los microorganismos, primero aplicado a *Pasteurella multocida* y después al ántrax y al virus de la rabia<sup>13</sup>. Casi en paralelo se puso en práctica la *inactivación* de patógenos mediante tratamientos químicos o térmicos, evitando su capacidad replicativa. Ambas técnicas mejoraron la calidad y seguridad de las vacunas, estimulando la inmunidad de manera efectiva, duradera y segura<sup>11,14</sup>.

Durante esta etapa se produjo una auténtica revolución científica que marcó un antes y un después en la vacunología con el desarrollo de vacunas mediante *cultivos celulares*. El descubrimiento de los virus y la posibilidad de replicarlos en cultivos celulares, al principio en células animales y luego en humanas, facilitó la capacidad para producir vacunas, mejorando su perfil de seguridad<sup>13,14</sup>.

En la década de 1970 tuvieron lugar 2 grandes descubrimientos en el campo de la biología molecular: la expresión de proteínas en plásmidos y la posibilidad de secuenciar el ADN<sup>15</sup>. Esto permitió el desarrollo de *vacunas de subunidades*, formuladas con proteínas purificadas o polisacáridos. Se denominaron así, ya que no contenían células o microorganismos completos, sino solo un fragmento de estos, suficiente para estimular el sistema inmune. Estos avances dieron paso a la era moderna en el desarrollo de vacunas<sup>14,16</sup>.

### Aproximación moderna (1980-2010)

En este período la tecnología aplicada a las vacunas experimentó grandes avances que permitieron desarrollar vacunas más eficaces y seguras. En este sentido, el *reordenamiento* hizo posible desarrollar vacunas con material genético de 2 cepas distintas del mismo patógeno, de una especie idéntica o diferente, expresando proteínas de dichas cepas. Esta técnica permitió desarrollar una vacuna pentavalente frente al rotavirus basada en un rotavirus bovino atenuado reordenado con segmentos de rotavirus humanos<sup>11,14</sup>.

Las limitaciones de las vacunas de polisacáridos capsulares se superaron, en parte, gracias al descubrimiento de la *conjugación química*, que consiste en la unión del polisacárido a una proteína transportadora (p. ej. toxoide tetánico o diftérico modificado). El efecto sobre el sistema inmune es una respuesta más potente llamada T-dependiente, en la que las células B son estimuladas por las células T, produciéndose un cambio en el predominio del isotipo IgG sobre IgM e induciendo memoria inmune<sup>16</sup>. La vacuna frente a *Haemophilus influenzae b* fue la primera desarrollada con esta técnica. Posteriormente se diseñaron vacunas conjugadas frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* A, C, W e Y.

La *tecnología del ADN recombinante* alcanzó su máximo desarrollo en la década de 1980. La elaboración de estas vacunas se basó en la inserción de un gen que codifica la proteína antigénica en un sistema de expresión, como el genoma de células de levadura, con capacidad para producir grandes cantidades del antígeno específico *in vitro*<sup>16,17</sup>.

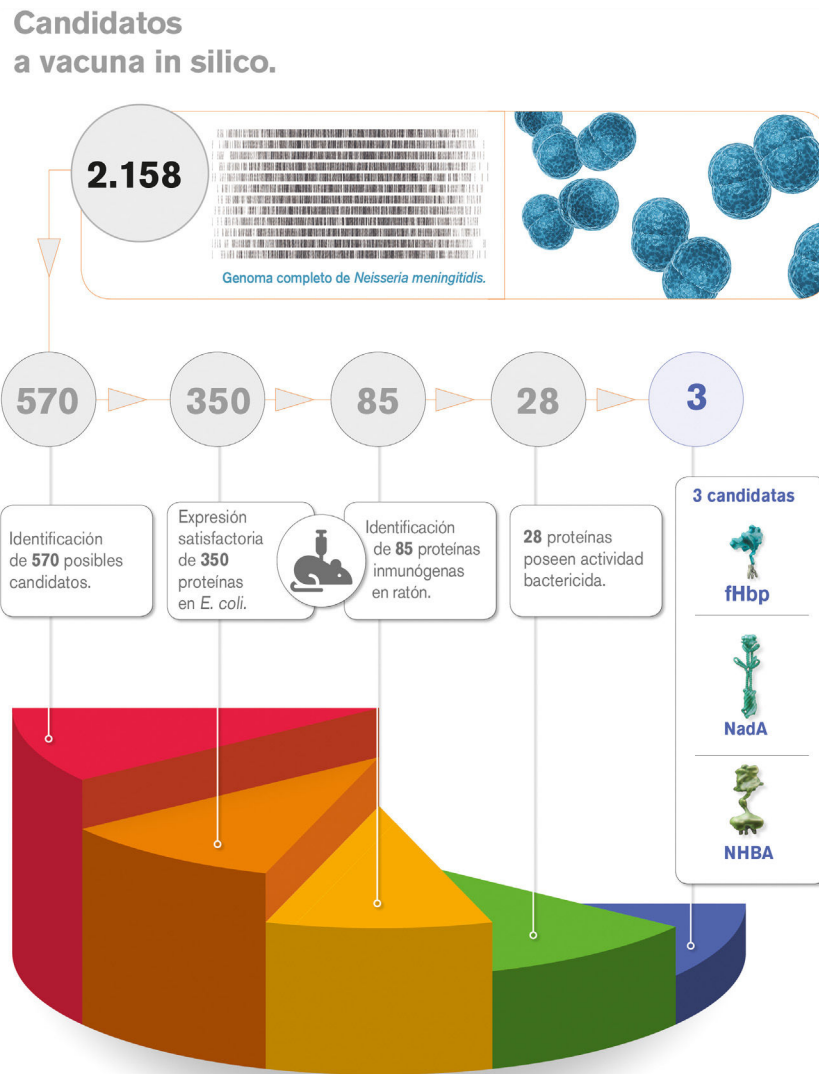
Pese a los avances logrados por las técnicas anteriores, algunos patógenos, como *Neisseria meningitidis B*, todavía suponían un reto. Este patógeno presenta en su cápsula un antígeno compuesto de polisacáridos con una estructura idéntica a la de las moléculas de ácido N-acetilneuramínico del tejido neuronal humano, lo cual permite al patógeno eludir su reconocimiento por parte del sistema inmune como agente extraño<sup>18</sup>. La *vacunología inversa* supuso un hito para superar este desafío. Tras secuenciar por completo el genoma de una cepa virulenta de *Neisseria meningitidis B* se aplicaron nuevas técnicas para identificar los posibles antígenos y vacunas candidatas. Gracias a la bioinformática no solo se identificaron los genes, sino que se logró filtrarlos y reconocer los candidatos vacunales adecuados (fig. 1) (anexo 1 [vídeo 1])<sup>18-22</sup>.

La vacunología clásica se basa en el estudio detallado del propio patógeno y su relación con el huésped, identificando algunos de los antígenos expuestos y utilizándolos como candidatos vacunales. En cambio, la vacunología inversa parte del genoma del patógeno, por lo que no es necesario cultivarlo. Como el genoma codifica todas las proteínas que expresa el patógeno, esta técnica permite trabajar con casi todos los antígenos del patógeno. Esto implicó un cambio de paradigma en la vacunología, ya que se predicen los antígenos que podrían representar candidatos vacunales y que no se habrían descubierto por las vías tradicionales<sup>21,23,24</sup>. Los genes predichos se seleccionan según su localización celular u homología con los genes humanos, de manera que se escogen aquellos con escasa similitud para garantizar que sean reconocidos como antígenos extraños y generen una mayor inmunogenicidad<sup>21</sup>.

### La nueva oleada tecnológica (desde 2010 hasta la actualidad)

Con el aumento de la esperanza de vida logrado en las últimas décadas, la vacunología del siglo XXI se ha enfrentado a un doble reto. Por una parte, el abordaje de la vacunación en todas las etapas de la vida, y por otra, cubrir las necesidades de vacunación de diferentes grupos de riesgo<sup>25</sup>.

El objetivo de la nueva oleada tecnológica es facilitar la selección de dianas de nuevos patógenos, mejorar la tolerabilidad y la eficacia de las vacunas actuales, optimizar los procesos de producción e



**Figura 1.** Aplicación de la vacunología inversa en el diseño de la vacuna frente a *Neisseria meningitidis* B. Tras secuenciar todo el genoma del meningococo B se identificaron 570 secuencias génicas de ARN correspondientes a proteínas secretadas o de membrana. El número de candidatos vacunales se redujo, ya que solo 350 se expresaron satisfactoriamente en *E. coli*. Se inmunizó a ratones con estas proteínas y se observó que solo 85 de ellas inducían una respuesta inmune, 28 de las cuales además dieron positivo en ensayos bactericidas, ELISA y análisis FACS. Por último, se compararon las secuencias de estas proteínas con las de organismos relacionados filogenéticamente y finalmente se diseñó la vacuna con las 3 secuencias más estables y conservadas, con el objetivo de proteger frente a un mayor número de cepas patógenas.

impulsar la investigación sobre el uso de vacunas en otras áreas, como las enfermedades crónicas no transmisibles<sup>25</sup>.

#### Bioconjugación

##### Descripción

Es un método alternativo a la conjugación química, desarrollado en células bacterianas modificadas, que se basa en un proceso biológico y no químico<sup>26</sup>. Actualmente *Escherichia coli* es la bacteria con la que se han obtenido los resultados más satisfactorios<sup>26,27</sup>. A diferencia de la conjugación química, en la bioconjugación se utiliza un único sistema de cultivo que consta de varias etapas (fig. 2)<sup>28</sup>.

##### Ventajas potenciales

- Mayor reproducibilidad, puesto que el proceso enzimático es más específico y selectivo que el químico<sup>28,29</sup>.
- Permite el desarrollo de una mayor variedad de vacunas.
- Procedimiento más sencillo que posibilita una producción más rápida y eficiente.

- No requiere procesos químicos, por lo que se espera que la estructura del antígeno nativo se conserve mejor en su conformación natural<sup>27,28</sup>.

##### Ejemplos

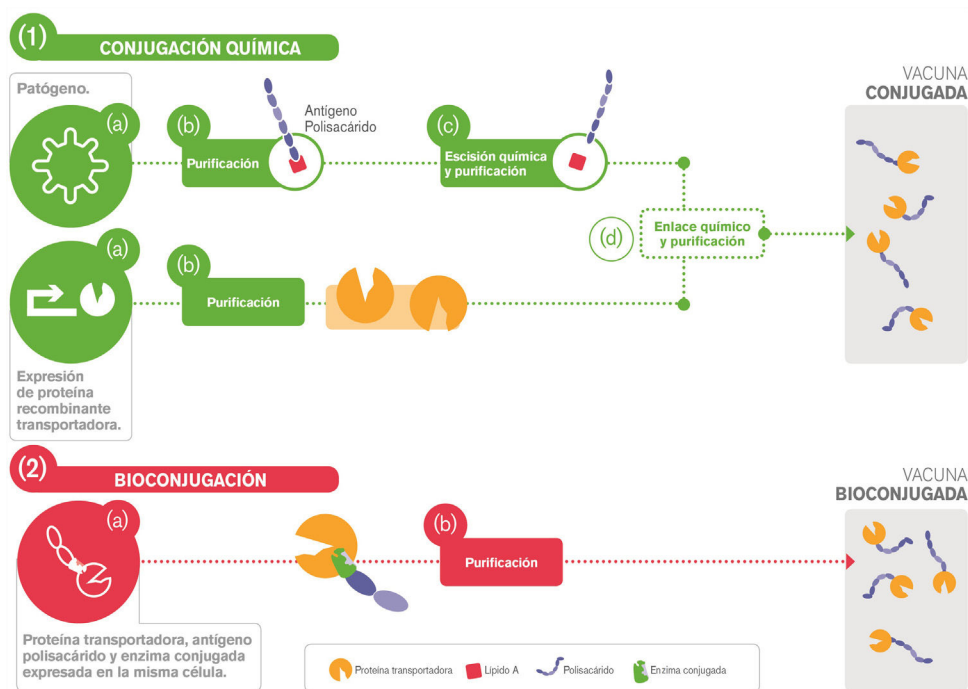
Esta tecnología se está utilizando en una vacuna frente a *Shigella flexneri* para adultos y frente a infecciones extraintestinales por *E. coli* en mujeres con antecedentes de infección urinaria recurrente<sup>30,31</sup>. También se ha utilizado para desarrollar una nueva vacuna neumocócica para adultos de edad avanzada<sup>32</sup>.

##### Vectores virales

##### Descripción

Los virus son vehículos óptimos para la transferencia de genes debido a su capacidad para infectar las células del huésped<sup>33</sup>. No todos ellos reúnen las propiedades ideales para el desarrollo de vacunas, y actualmente los vectores adenovirales son los más prometedores y utilizados.

Los adenovirus son virus de ADN bicatenario con un genoma conocido y fácil de manipular<sup>34</sup>. Las características principales que



**Figura 2.** Diferencias entre el proceso de conjugación química (1) y bioconjugación (2). (1) El proceso de conjugación química consta de varias etapas: a) cultivo por separado de las cepas bacterianas que producen el polisacárido y las proteínas transportadoras; b) purificación por separado de ambos componentes; c) escisión química del polisacárido del lípido A y posterior purificación; d) ensamblaje químico del polisacárido y la proteína transportadora y purificación final del producto. (2) El proceso de bioconjugación se lleva a cabo en un único sistema de cultivo, la célula bacteriana. Aquí se sintetiza el propio polisacárido y se expresan los genes que codifican la enzima encargada de ensamblar dicho polisacárido y la proteína transportadora. Tras ello, hay una etapa final de purificación del producto conjugado.

los convierten en candidatos ideales para el desarrollo de vacunas son: 1) infectar tanto a las células en división como en reposo; 2) crecer hasta alcanzar títulos altos en cultivos tisulares; 3) administrarse a través de las mucosas o por vía sistémica; 4) inducir una potente respuesta de las células T CD8<sup>+</sup>; y 5) su capacidad de replicación desaparece introduciendo mutaciones específicas en su ADN<sup>34,35</sup>.

La cascada de actuación del vector viral comienza con su captación por parte de la célula dendrítica a través de endocitosis mediada por receptores. Después, el genoma viral se libera en el endosoma o en el citoplasma, induciendo una activación de vías proinflamatorias innatas. Así, el genoma del virus genera proteínas que se descomponen en fragmentos peptídicos que se unen a moléculas MHC de tipo I y son presentados a las células T CD8<sup>+</sup> para inducir una respuesta inmune celular<sup>36</sup>.

Aunque los adenovirus humanos reúnen las características requeridas para el desarrollo de vacunas, tienen ciertas limitaciones. Los tipos 5 y 6 son los adenovirus humanos mejor estudiados y, si bien constituyen un buen sistema inmunógeno para la liberación de vacunas, la mayoría de las personas presentan anticuerpos frente a ellos. Por eso, se ha propuesto como alternativa los adenovirus de chimpancé ya que hay muchas menos personas con anticuerpos preexistentes, aumentando la probabilidad de inducir una elevada respuesta inmune<sup>35–37</sup>.

#### Ventajas potenciales

- Mayor capacidad para inducir respuestas de células T CD8<sup>+</sup>.
- Mayor actividad adyuvante intrínseca debido a su capacidad para desencadenar respuestas inmunes innatas<sup>36,37</sup>.

#### Ejemplos

Se están evaluando en ensayos clínicos vacunas frente al virus del Ébola, la leishmaniosis y la malaria<sup>38</sup>. También se han

realizado ensayos con vacunas frente a la hepatitis C y frente al virus respiratorio sincitial en lactantes<sup>39,40</sup>.

#### Biología sintética: autoamplificación del ARN mensajero

##### Descripción

Esta disciplina ha surgido gracias al uso de datos biológicos y análisis computacionales para crear o rediseñar sistemas biológicos y mejorar sus funciones naturales.

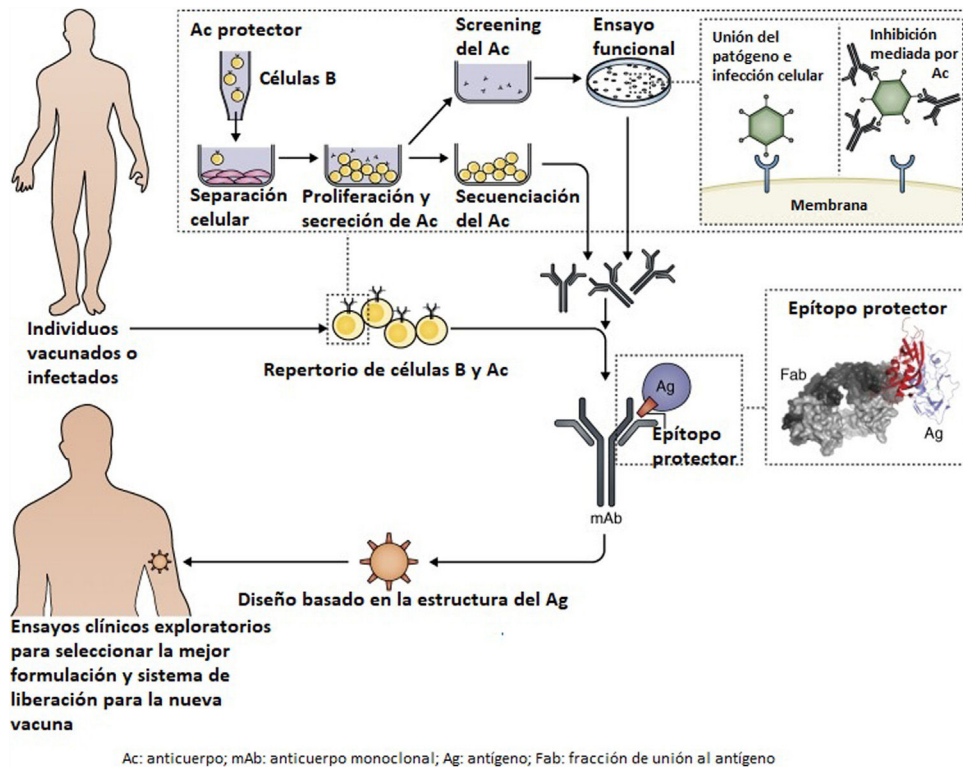
En 1990 Wolff et al. demostraron que la inyección de ARN mensajero (ARNm) o ADN plasmídico (ADNp) en el músculo esquelético del ratón determinaba la expresión de la proteína codificada<sup>41</sup>. En la actualidad, mediante la técnica de autoamplificación del ARNm (SAM), las vacunas se producen con métodos sintéticos y se basan en un virus alfa genéticamente modificado<sup>42</sup>. El ARNm contiene los mecanismos necesarios para autoamplificarse por sí solo; sin embargo, carece de los genes necesarios para producir partículas infecciosas. Para evitar que las enzimas degraden el material genético se presenta envuelto en liposomas, polímeros catiónicos o nanoemulsiones de origen sintético<sup>43</sup>.

##### Ventajas potenciales

- Método de producción rápido al no requerir cultivos celulares<sup>42</sup>.
- Mayor seguridad, ya que el SAM se libera en el citoplasma y no se inserta en el genoma del huésped<sup>42,44</sup>.
- Fabricación acelerada de vacunas en brotes epidémicos y pandémicos al poner a disposición de los países las secuencias génicas<sup>45</sup>.
- Inducción de una respuesta de células T CD8<sup>+</sup><sup>44</sup>.

##### Ejemplos

Se encuentra en marcha el desarrollo preclínico de vacunas frente al virus del Zika, Ébola, gripe y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>46</sup>.



**Figura 3.** Relación entre la tecnología de células B y la vacunología estructural<sup>53</sup>. En primer lugar se extraen y se cultivan las células B de los individuos vacunados o infectados, lo cual permite hacer un *screening* y seleccionar de manera natural los anticuerpos producidos que presenten la funcionalidad deseada. Esto también ayuda a identificar la secuencia genética específica del anticuerpo, seleccionando así sus propiedades. Al establecer la base estructural del reconocimiento entre el antígeno y el anticuerpo se define el epítipo protector. Dicho epítipo puede ser diseñado después mediante el desarrollo de un inmunógeno optimizado en un sistema de liberación adecuado, con el objetivo de conseguir el mejor candidato vacunal. Fuente: Rappuoli et al<sup>53</sup>. Reproducida con permiso de Rockefeller University Press.

### Módulos generalizados para antígenos de membrana

#### Descripción

De manera natural las bacterias gramnegativas desprenden vesículas de membrana externa (OMV) que contienen potentes ligandos, como lipopolisacáridos, capaces de activar la inmunidad innata y adaptativa.

No obstante, la capacidad limitada de producción de OMV por las bacterias, así como la alta reactogenicidad de estas vacunas constituyen una barrera. Así pues, se requieren mejoras en el rendimiento productivo de las bacterias, junto con técnicas adecuadas de purificación antigénica<sup>47</sup>.

Los módulos generalizados para antígenos de membrana (GMMA) representan las vesículas creadas a partir de bacterias gramnegativas modificadas, es decir, son una versión mejorada de las OMV de bacterias naturales. Esta tecnología permite aumentar la producción de GMMA y ajustar la reactogenicidad e inmunogenicidad para que resulten tolerables<sup>47,48</sup>.

#### Ventajas potenciales

- Evitan los inconvenientes de las vacunas de células enteras.
- Liberan moléculas con patrones moleculares asociados a patógenos (función autoadyuvante)<sup>49</sup>.
- Producción a gran escala debido a que los procesos son relativamente sencillos<sup>47,49</sup>.
- Mejora la producción gracias a una metodología y procesos de fabricación eficientes<sup>48</sup>.
- Niveles aceptables de seguridad y reactogenicidad según los estudios preclínicos y clínicos<sup>48,50</sup>.

#### Ejemplos

Actualmente se utiliza en el desarrollo de una vacuna frente a *Shigella* y para la salmonelosis invasiva no tifoidea<sup>49,51</sup>.

#### Vacunología estructural

##### Descripción

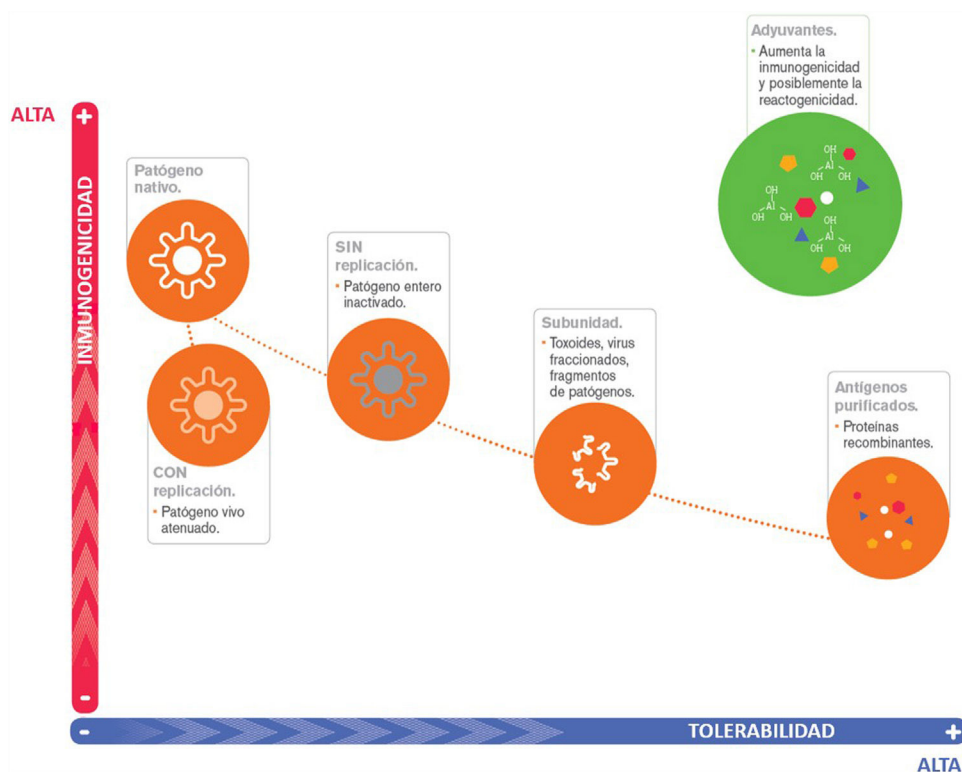
Esta estrategia se basa en el empleo de la información sobre las estructuras proteicas para diseñar inmunógenos útiles para el desarrollo de vacunas.

El punto de partida son las estructuras cristalinas de antígenos que contienen uno o más epítopos protectores, entendiéndose por epítipo de contacto entre el antígeno y el anticuerpo neutralizante. Mediante la aplicación de diferentes métodos se consigue una mayor estabilidad estructural (que origina una mayor respuesta inmune), así como el diseño de antígenos que contienen únicamente epítopos clave, eliminando las regiones variables<sup>52,53</sup>.

El éxito de esta técnica requiere la aplicación de métodos de alto rendimiento que permitan identificar un gran número de estructuras antigénicas, así como ensayos clínicos que predigan su efectividad como inmunógenos (fig. 3).

#### Ventajas potenciales

- Optimización de la producción, pues los antígenos se producen de forma más eficiente y son más estables que las proteínas nativas.
- Los antígenos de las vacunas se pueden modificar más rápidamente en respuesta a los cambios epidemiológicos gracias a la identificación de sus partes clave y aquellas que se pueden alterar.
- Diseño de antígenos clave que generen vacunas combinadas con mejor perfil de seguridad y mayor simplificación de administración<sup>54</sup>.



**Figura 4.** Evolución de las vacunas en términos de tolerabilidad e inmunogenicidad. Las vacunas de subunidades y las basadas en antígenos purificados permiten alcanzar una mejor tolerabilidad en detrimento de la inmunogenicidad. La presencia de adyuvantes en la composición de las vacunas induce una mayor inmunogenicidad manteniendo un perfil adecuado de tolerabilidad.

### Ejemplos

Se ha utilizado en el desarrollo de vacunas frente a *Neisseria meningitidis* y frente al virus respiratorio sincitial en adultos<sup>16,55</sup>.

### Nuevos adyuvantes

#### Descripción

A medida que se han producido vacunas más tolerables se ha perdido parte de su inmunogenicidad. Por ello, la adición de componentes que simulan los desencadenantes de la respuesta inmune cobra mucho interés, pues permite desarrollar vacunas con una tolerabilidad aceptable y mayor inmunogenicidad<sup>56</sup> (fig. 4) (anexo 1 [vídeo 2]).

El objetivo de las vacunas modernas es modular las interacciones entre los diferentes componentes del sistema inmune, actuando sobre las células presentadoras de antígenos y la inmunidad innata. Así se mejora y modula la interconexión entre el sistema inmune innato y adaptativo<sup>56</sup>. El sistema inmune innato se activa mediante el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos. Estos provocan una cascada de señales en las células inmunes innatas actuando como señales de alarma que alertan, estimulan y dirigen la respuesta inmune. Los adyuvantes (del latín *adjuvare*, favorecer o ayudar), incluidos en la composición de algunas vacunas, son compuestos no tóxicos que imitan a los patrones moleculares asociados a patógenos y potencian la respuesta inmune inducida por la vacuna. Son sustancias que pueden acelerar, prolongar, ampliar o aumentar la respuesta inmune a un antígeno<sup>57,58</sup>. La mayoría de ellos actúan activando las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, aumentando su capacidad para procesar y presentar antígenos. Asimismo, aumentan la activación de los linfocitos y su migración al lugar de inyección<sup>59</sup>.

Los adyuvantes constituyen una de las estrategias de mayor éxito para afrontar algunos de los retos de la vacunología

moderna<sup>56</sup>. Han sido muy útiles para el desarrollo de vacunas inactivadas o de antígenos purificados debido a la escasez de desencadenantes naturales de la inmunidad innata en estas vacunas<sup>60</sup>.

### Ventajas potenciales

- Aumentan la amplitud y duración de la respuesta inmune.
- Mejoran el reconocimiento antigénico e inducen una respuesta similar a la respuesta inmune innata natural.
- Permiten reducir la cantidad de antígeno en cada dosis de vacuna y el número de dosis.
- Resultan muy útiles en poblaciones con una respuesta vacunal disminuida: lactantes, personas mayores o inmunodeprimidos<sup>61</sup>.

### Ejemplos

Hasta casi el año 2000 los únicos adyuvantes disponibles eran las sales de aluminio, los virosomas y MF59 (Novartis), incluido este último en una vacuna frente a la gripe y en vacunas actualmente en desarrollo frente a la infección por el VIH y el citomegalovirus<sup>11,61,62</sup>.

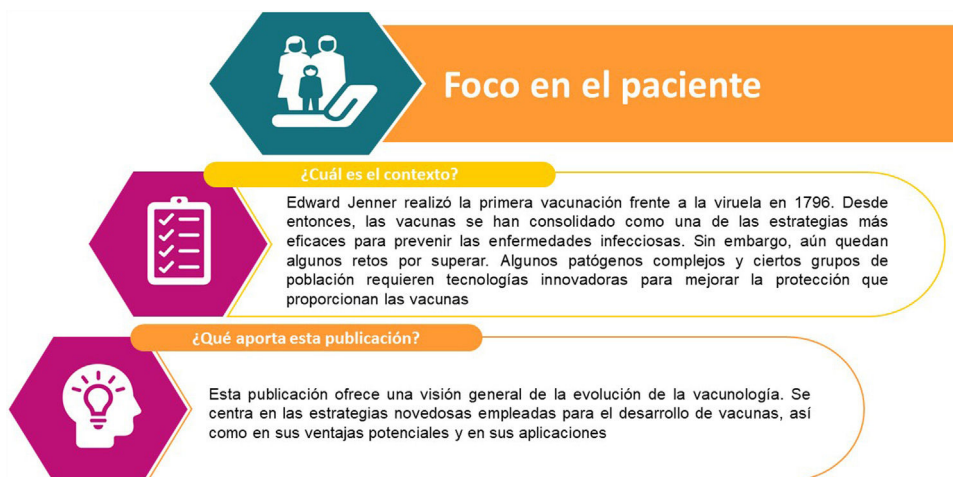
Desde entonces ha sido necesario desarrollar productos más avanzados, adaptados a las nuevas vacunas y expectativas clínicas. Así, se han combinado los adyuvantes clásicos con otras sustancias más modernas denominadas inmunoestimulantes para crear los llamados sistemas adyuvantes (*Adjuvant Systems* [AS]) patentados por GSK<sup>63</sup>. Actualmente hay 3 tipos de AS empleados en vacunas comercializadas:

- (1) AS04 (GSK), compuesto por sales clásicas de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A, utilizado en una vacuna frente al virus de la hepatitis B para pacientes en pre/hemodiálisis y en otra frente al virus del papiloma humano<sup>64,65</sup>.

**Tabla 1**  
Potenciales ventajas de las nuevas tecnologías en el desarrollo de vacunas

	Eficacia vacunal potenciada	Desarrollo rápido de la vacuna	Descubrimiento acelerado de antígenos	Fabricación simplificada/optimizada
Bioconjugación				✓
Vectores virales (adenovirus)	✓			
Biología sintética (SAM)	✓	✓		✓
Vacunología estructural			✓	
GMMA				✓
Nuevos adyuvantes	✓			

GMMA: módulos generalizados para antígenos de membrana; SAM: autoamplificación de ARNm



**Figura 5.** Foco en el paciente.

- (2) AS03 (GSK), que contiene una emulsión de aceite en agua y  $\alpha$ -tocoferol, empleado en una vacuna frente a la gripe prepanidémica H5N1<sup>64</sup>.
- (3) AS01 (GSK), que contiene liposomas, 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A y *Quillaja saponaria* Molina, se utiliza en la vacuna de subunidades frente al herpes zóster y frente a la malaria y en vacunas en desarrollo frente a la tuberculosis<sup>64,65</sup>.

Asimismo, se están empleando otros adyuvantes en vacunas en desarrollo:

- Lípidos: glucopiranosil lípido A GLA-SE, empleado en vacunas frente a la malaria y el virus de la gripe<sup>64</sup>.
- Emulsiones: ISA51 (Seppic), presente en vacunas frente a la malaria y el virus de la gripe<sup>64</sup>.
- Citoquinas: IL-12, IL-15 y GM-CSF, utilizados en vacunas frente al VIH<sup>64</sup>.
- Otros, como la toxina de *Vibrio cholerae*, la toxina lábil de *E. coli* enterotoxigénica (LT-K63) o la flagelina, que actúan estimulando la respuesta inmune de las mucosas<sup>59,64</sup>.

La complejidad de las nuevas tecnologías mencionadas da lugar a ciertas limitaciones al requerir una elevada inversión en recursos humanos especializados, en bioinformática y en infraestructuras. Por otro lado, los ensayos clínicos asociados a estas vacunas podrían exigir un mayor control por parte de las agencias reguladoras al no disponer de antecedentes similares a este tipo de tecnologías. No obstante, estas nuevas técnicas poseen numerosas ventajas potenciales (tabla 1) y pueden coexistir con las más tradicionales, ofreciendo un abanico más amplio de posibilidades a la hora de diseñar vacunas adecuadas para cada situación. En la figura 5 se

recogen los mensajes clave de esta publicación para la comunicación con el paciente.

## Conclusiones

A pesar del gran arsenal de vacunas disponibles en la actualidad, el aumento de la esperanza de vida y los movimientos de la población han generado una clara demanda de nuevas vacunas. La inmunosupresión e inmunosenescencia, la inmadurez del sistema inmune de los lactantes y las enfermedades emergentes requieren del diseño de nuevas vacunas profilácticas. En este sentido, las nuevas tecnologías aplicadas al desarrollo de las vacunas implican una mejora cualitativa y cuantitativa que contribuye a atender estas necesidades.

Con la incorporación de la tecnología del siglo XXI se contempla la posibilidad de disponer de un mayor número de vacunas que optimicen la producción. Mientras que la vacunología clásica se centraba en la relación entre el patógeno y el huésped, estas nuevas tecnologías se basan en la aplicación de herramientas bioinformáticas, expandidas enormemente en las últimas décadas.

Cada una de las técnicas descritas en la nueva oleada ofrece ventajas para la elaboración de las vacunas actuales o futuras que no se habían explorado anteriormente. Las características del patógeno, el grado deseado de inmunogenicidad y tolerabilidad y la población diana serán los principales factores que determinen el uso de uno u otro método.

## Financiación

GlaxoSmithKline Biologicals S.A. financió esta publicación.

## Autoría

Todos los autores participaron en la elaboración de este manuscrito. MFP es responsable del diseño del proyecto, de la búsqueda bibliográfica y de la redacción del borrador inicial y la versión final del manuscrito. JALT, JMB y MDR revisaron la bibliografía científica y colaboraron en el desarrollo del proyecto y del manuscrito. Todos los autores dieron su aprobación final antes de su envío.

## Conflicto de intereses

La Dra. Fernández-Prada declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la elaboración de este artículo.

El Dr. López Trigo declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la elaboración de este artículo.

El Dr. Bayas es empleado del grupo de compañías GSK.

La Dra. Cambrero es empleada del grupo de compañías GSK y tiene acciones en el mismo.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Irene Montoro, Javier Pareja y Béatrice Laupèze (grupo de compañías GSK) sus aportaciones científicas y editoriales durante la elaboración del manuscrito y de las videopublicaciones. Azul Marino Producciones proporcionó soporte para la elaboración de las videopublicaciones. Los autores también agradecen a la plataforma Business & Decision Life Sciences la asistencia editorial y la coordinación del manuscrito, en nombre de GSK. Matthieu Depuydt y Lyes Derouiche coordinaron la elaboración del manuscrito y el soporte editorial.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.regg.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.regg.2019.09.001).

## Bibliografía

- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines*. 7th ed Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1–16.
- WHO. Global vaccine action plan 2011–2020 [Internet] [consultado Sep 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc.2011.2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc.2011.2020/en/).
- Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007;298, 2155e2163.
- Fine PE, Griffiths UK. Global poliomyelitis eradication: Status and implications. *Lancet*. 2007;369:1321–2.
- Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Inmunología*. 7.ª ed Madrid: Elsevier; 2007. p. 3–58.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Murray CJL, Jamison DT. Global burden of disease and risk factors. New York: Oxford University Press; 2006.
- Crimmins EM, Finch CE. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:498–503.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357–64.
- Leroux-Roels G, Bonanni P, Tantawichien T, Zepf F. Vaccine development. *Perspect Vaccinol*. 2011;1:115–50.
- Tuells J. Vaccinology: The name, the concept, the adjectives. *Vaccine*. 2012;30:5491–5.
- Strugnell R, Zepf F, Cunningham A, Tantawichien T. Vaccine antigens. *Perspect Vaccinol*. 2011;1:61–88.
- Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B, et al. Vaccine development: From concept to early testing. *Vaccine*. 2016;34:6655–64.
- Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:12283–7.
- Bonanni P, Santos JL. Vaccine evolution. *Perspect Vaccinol*. 2011;1:1–24.
- McCullers JA, Dunn JD. Advances in vaccine technology and their impact on managed care. *P T*. 2008;33:35–41.
- De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:505–14.
- Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential. *Pathologie Biologie*. 2010;58:288–95.
- Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*. 2001;19:2688–91.
- Chiang MH, Sung WC, Lien SP, Chen YZ, Lo AF, Huang JH, et al. Identification of novel vaccine candidates against *Acinetobacter baumannii* using reverse vaccinology. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:1065–73.
- Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B *Meningococcus* by WGS. *Science*. 2000;287:1816–20.
- Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: Developing vaccines in the era of genomics. *Immunity*. 2010;33:530–41.
- Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med*. 2013;368:551–60.
- Fraser CM. A genomics-based approach to bio defence preparedness. *Nat Rev Genet*. 2004;1:23–33.
- Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3:445–50.
- Rappuoli R, Mandl CW, Black S, de Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:865–72.
- Feldman MF, Wacker M, Hernandez M, Hitchen PG, Marolda CL, Kowarik M, et al. Engineering N-linked protein glycosylation with diverse O antigen lipopolysaccharide structures in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:3016–21.
- Terra VS, Mills DC, Yates LE, Abouelhadi S, Cuccui J, Wren BW. Recent developments in bacterial protein glycan coupling technology and glycoconjugate vaccine design. *J Med Microbiol*. 2012;61:919–26.
- Wacker M, Casimiro DR. Synthesizing vaccines with microbes. En: Von Gabain A, Klade C, editores. *Development of novel vaccines: Skills, knowledge and translational technologies*. Viena: Springer Science & Business Media; 2012. p. 125–44.
- Sun P, Pan C, Zeng M, Liu B, Liang H, Wang D, et al. Design and production of conjugate vaccines against *S. Paratyphi A* using an O-linked glycosylation system in vivo. *NPJ Vaccines*. 2018;3:4.
- Phase 2b Challenge Study with the bioconjugate vaccine Flexyn2a [base de datos]. *ClinicalTrials.gov* id: NCT02646371 [consultado Nov 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02646371?type=Intr&cond=shigella&age=1&phase=1&rank=6>.
- Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: A randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:528–37.
- Prophylactic vaccines, Pharmaprojects® Citeline data; 2019 [base de datos] [consultado Feb 2019]. Disponible en: <https://citeline.informa.com/drugs/results?qld=e269cc5e-0666-47ac-85bc-76ffe5907ac5>.
- Vannucci L, Lai M, Chiappesi F, Ceccherini-Nelli L, Pistello M. Viral vectors: A look back and ahead on gene transfer technology. *New Microbiol*. 2013;36:1–22.
- Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther*. 2004;10:616–29.
- Colloca S, Folgori A, Ammendola V, Capone S, Cirillo A, Siani L. Generation and screening of a large collection of novel simian Adenovirus allows the identification of vaccine vectors inducing potent cellular immunity in humans: A range of novel simian adenoviral vectors, which are capable of priming high levels of T cell responses in man, has been defined. *Sci Transl Med*. 2012;4, 115ra2.
- Pinschewer DD. Virally vectored vaccine delivery: medical needs, mechanisms, advantages and challenges. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14465.
- Capone S, D'Alise AM, Ammendola V, Colloca S, Cortese R, Nocosia A, et al. Development of chimpanzee adenoviruses as vaccine vectors: Challenges and successes emerging from clinical trials. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:379–93.
- Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology*. 2018;153:1–9.
- Staged phase I/II hepatitis C prophylactic vaccine [base de datos] *ClinicalTrials.gov* id: NCT01436357 [consultado Nov 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01436357&cntry=&state=&city=&dist=>
- RSV Investigational Vaccine in RSV-seropositive infants aged 12 to 23 months [base de datos]. *ClinicalTrials.gov* id: NCT02927873 [consultado Nov 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02927873&cntry=&state=&city=&dist=>
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990;247:1465–8.
- Ulmer JB, Mansoura MK, Geall AJ. Vaccines 'on demand': Science fiction or a future Reality. *Expert Opin Drug Discov*. 2015;10:101–6.
- Brito LA, Kommareddy S, Maione D, Uematsu Y, Giovani C, Berlanda-Scorza F, et al. Self-amplifying mRNA vaccines. *Adv Genet*. 2015;89:179–233.
- Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, et al. Non-viral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:14604–9.
- Hekele A, Bertholet S, Archer J, Gibson DG, Palladino G, Brito LA, et al. Rapidly produced SAMH vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice. *Emerg Microbes Infect*. 2013;2:e52.
- Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963.
- Scorza FB, Lucchi AM, Maggiore L, Sanzone S, Rossi O, Ferlenghi I, et al. High yield production process for shigella outer membrane particles. *PLOS ONE*. 2012;7:e35616.
- Gerke C, Colucci AM, Giannelli C, Sanzone S, Vitali CG, Sollai L, et al. Production of a Shigella sonnei vaccine based on generalized modules for membrane antigens (GMMA), 1790GAHB. *PLOS ONE*. 2015;10:e0134478.



49. Tennat SM, MacLennan CA, Simon R, Martin LB, Khan MI. Nontyphoidal salmonella disease: Current status of vaccine research and development. *Vaccine*. 2016;34:2907–10.
50. Launay O, Lewis DJM, Anemona A, Loulergue P, Leahy J, Sciré AS. Safety profile and immunologic responses of a novel vaccine against *Shigella sonnei* administered intramuscularly, intradermally and intranasally: Results from two parallel randomized phase 1 clinical studies in healthy adult volunteers in Europe. *EBio-Medicine*. 2017;22:164–72.
51. A study of the safety and immune response of 2 doses of a new *Shigella* vaccine in Kenyan adults [base de datos] *ClinicalTrials.gov* id: NCT02676895 [consultado Nov 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02676895&cntry=&state=&city=&dist=>.
52. Kulp DW, Schief WR. Advances in structure-based vaccine design. *Curr Opin Virol*. 2013;3:322–31.
53. Rappuoli R, Bottomley MJ, D'Oro U, Finco O, de Gregorio E. Reverse vaccinology 2.0: Human immunology instructs vaccine antigen design. *J Exp Med*. 2016;213:469–81.
54. Dormitzer PR, Ulmer J, Rappuoli R. Structure-based antigen design: A strategy for next generation vaccines. *Trends Biotechnol*. 2008;26:659–67.
55. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med*. 2015;7, 309ra162.
56. Cambronero MR, Prado-Cohrs D, Lopez Sanroma M. Basic immunological concepts applied to vaccination. *Vacunas*. 2017;18:49–58.
57. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: Putting innate immunity to work. *Immunity*. 2010;33:492–503.
58. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Inmunología*. 7.ª ed Madrid: Elsevier; 2007. p. 527–34.
59. González-Romo F, Picazo JJ. El desarrollo de nuevas vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:557–68.
60. Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W. Vaccine adjuvants. En: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, et al., editores. *Understanding modern vaccines: Perspectives in vaccinology*. Elsevier; 2011. p. 89–113.
61. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares da Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: From 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines*. 2015;3:320–43.
62. Ko EJ, Kang SM. Immunology and efficacy of MF59-adjuvanted vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;17:1–5.
63. Garçon N, Di Pasquale A. From discovery to licensure, the adjuvant system story. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:19–33.
64. Shi S, Zhu H, Xia X, Liang Z, Ma X, Sun B. Vaccine adjuvants: Understanding the structure and mechanism of adjuvanticity. *Vaccine*. 2019;37:3167–78.
65. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline adjuvant systems in vaccines: Concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6:723–39.