

# Bill y Melinda Gates Medical Research Institute comienza con la fase III de una vacuna frente a la tuberculosis

20/03/2024

La [Bill and Melinda Gates Medical Research Institute](#) ha anunciado que la fase III de los ensayos clínicos de la vacuna M72/AS01E para evaluar su eficacia frente a la tuberculosis pulmonar de adolescentes y adultos comenzará en Johannesburg como primero de los sesenta lugares donde tendrán lugar los ensayos. Esta vacuna se encuentra en desarrollo desde 2000 y fue originalmente diseñada por GlaxoSmithKline y evaluada en fase IIb donde demostró hasta los tres años una protección de alrededor del 50% frente a la progresión a tuberculosis pulmonar activa en personas HIV negativas. En 2020 GSK anunció un partenariado con la *Gates Foundation* para proseguir con el desarrollo de la vacuna. El ensayo incluirá unos 20.000 participantes incluyendo personas con VIH en siete países - Sudáfrica, Zambia, Malawi, Kenya, Mozambique, Indonesia y Vietnam.

---

**Carlos Martín: “Si se demuestra la protección de MTBVAC contra formas**

# **respiratorias de la tuberculosis, será una herramienta importantísima para la lucha contra la enfermedad”**

20/03/2024

Con motivo de la proximidad del Día Mundial de la Tuberculosis, que se celebra el 24 de marzo, Carlos Martín, investigador de la Universidad de Zaragoza, protagoniza la entrevista del mes.

Vinculado estrechamente con la Asociación Española de Vacunología, Carlos Martín desarrolla la vacuna española contra la tuberculosis, MTBVAC, de la que nos da todos los detalles en las siguientes líneas.

**¿Cuál es la situación de la tuberculosis en España?**

Los datos del Instituto de Salud Carlos III de Vigilancia de la tuberculosis mostraban unas cifras descendentes en el número de casos en España hasta el año 2020. En el año 2022 cambió la tendencia y el número de casos aumentó en casi un 2% respecto al año 2021 (aproximadamente 8 casos por 100.000 habitantes).

**¿Cómo actúa la nueva vacuna española contra la tuberculosis que está desarrollando?**

MTBVAC (de *Mycobacterium Tuberculosis* Vacuna) es un candidato a vacuna contra la tuberculosis basado en una cepa atenuada, como lo es la actual vacuna en uso BCG, y que tiene más de 100 años de antigüedad. BCG protege contra las formas graves de tuberculosis en los niños (meningitis, tuberculosis miliar)

pero no protege contra las formas respiratorias de la enfermedad en adolescentes y adultos.

La mayor diferencia es que MTBVAC deriva de una cepa aislada de humanos con tuberculosis, mientras que BCG deriva de una cepa aislada de vacas con tuberculosis, con lo que MTBVAC contiene un mayor número de antígenos reconocidos por los linfocitos CD4 humanos. MTBVAC incluye la región RD1, ausente en BCG, y que es la responsable de su atenuación. Esta región RD1 presente en MTBVAC contiene, entre otros ausentes en BCG, los antígenos ESAT6 CFP10, que en modelos animales son esenciales para mejorar la protección de BCG.

**¿Cuántos años lleva trabajando en ella? ¿Cuáles son las principales dificultades a las que se ha enfrentado en su desarrollo?**

En los años 80 comenzamos los estudios de Genética de Micobacterias en el Instituto Pasteur de París, aprendiendo de la pionera del campo, la Dra. Brigitte Gicquel. En los años 90 (antes de la implantación de la terapia contra el SIDA) en la Universidad de Zaragoza, de vuelta en España, estudiamos un brote de tuberculosis multirresistente entre pacientes de SIDA que causó la muerte de más de un centenar de personas en nuestro país. Ahí descubrimos que uno de los sistemas mayores de virulencia del bacilo de la tuberculosis estaba regulado por un factor de transcripción denominado PhoP y era el causante del aumento de virulencia del bacilo.

MTBVAC se construyó por ingeniería genética eliminando el gen *PhoP*, que codifica para este factor de transcripción de la virulencia de tuberculosis regulando el 2% de su genoma. Siguiendo el Consenso de Ginebra para la construcción de vacunas atenuadas contra la tuberculosis, a esta delección se añadió una segunda delección estable para aumentar la seguridad en un gen que codifica para el lípido PDIM necesario para causar la virulencia de *M. tuberculosis*. La construcción se realizó en la Universidad de Zaragoza en colaboración con el

Instituto Pasteur de París.

## **¿Qué posibilidades se abren con esta nueva vacuna en la lucha contra la tuberculosis?**

Si los estudios de eficacia demuestran la protección de MTBVAC contra formas respiratorias de la tuberculosis sería una herramienta importantísima para la lucha contra la enfermedad.

## **¿En qué se diferencia de otras vacunas? ¿Qué es lo que la hace única?**

MTBVAC es el único candidato a vacuna contra la tuberculosis en ensayos clínicos que deriva de una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* de origen humano. Al tratarse de una vacuna atenuada como la actual BCG podrá utilizarse en dosis única, a diferencia de las vacunas subunidades que deben administrarse varias dosis. Además, la producción, transporte y administración serán similares a la vacuna en uso, con más de 100 años de experiencia en países con alta incidencia de tuberculosis, y no necesitando transporte ni almacenaje en congeladores de bajas temperaturas (-80C).

## **¿En qué fase se encuentra? ¿Cuáles son los próximos pasos?**

Desde el año 2008 la Universidad de Zaragoza cuenta con la Biofarmacéutica Gallega Biofabri, perteneciente al grupo Zandal, como socio industrial y es la responsable del Desarrollo Industrial y Clínico de MTBVAC. Los estudios clínicos, de los que Biofabri ha sido promotor, muestran que MTBVAC es inmunogénica y segura en adultos en Suiza, y adultos y recién nacidos en Sudáfrica (Fase 1). En recién nacidos de Sudáfrica se ha determinado la dosis (Fase 2, resultados sin publicar) para los estudios posteriores de eficacia. En el año 2022 se iniciaron los estudios de eficacia Fase 3 en Sudáfrica y en breve se sumarán Madagascar y Senegal, estudio financiado parcialmente por la Unión Europea EDCTP (The European and Developing Countries Clinical Trials Partnership ) y coordinado por Biofabri.

Para los estudios en adultos, Biofabri cuenta con el apoyo de IAVI (The International AIDS Vaccine Initiative). Los estudios en adultos en Sudáfrica han determinado la dosis para estudiar la eficacia en adultos (Fase 2, resultados sin publicar) y se prevé iniciar estudios de eficacia en adultos previamente infectados con tuberculosis VIH negativos a finales de 2024.

**¿Qué mensaje o recordatorio le gustaría lanzar con motivo del Día Mundial de la Tuberculosis?**

Que una “vacuna eficaz contra las formas respiratorias de tuberculosis”, responsable de la transmisión de la enfermedad, es una herramienta “esencial” para, junto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, controlar de forma efectiva la tuberculosis.

**Como colaborador activo de la Asociación Española de Vacunología. ¿Qué cree que aporta una sociedad científica como esta al mundo de la vacunología y la inmunización?**

Desde los primeros Congresos de la AEV en las Palmas de Gran Canaria organizados por Amós García a hasta las pasadas Jornadas de 2023 de Palma de Mallorca, nos han invitado a presentar nuestro trabajo en Vacuna de Tuberculosis. Una sociedad científica que promueva la vacunología y la inmunización es esencial para dar garantía y confianza en las vacunas a nuestra sociedad.

---

**Una nueva vacuna  
antineumocócica conjugada**

# VAX-24 mejora la inmunogenicidad de los polisacáridos capsulares sin supresión epitópica

20/03/2024

Wassil J, Sisti M, Fairman J et al. Evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of a 24-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAX-24) in healthy adults aged 18 to 64 years: a phase 1/2, double-masked, dose-finding, active-controlled, randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis* published on line December 4, 2023

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00572-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00572-8/fulltext)

Fase II/II de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y comparativo de una nueva vacuna antineumocócica de 24 serotipos VAX-24 (Vaxcyte. Incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F.) frente a la conjugada de veinte serotipos (Apexxnar) en personas de 18 a 64 años. En la vacuna VAX-24 cada uno de los 24 polisacáridos se conjuga individualmente con una variante de *Cross Reacting Material* (eCRM), obtenida mediante recombinación de la toxina diftérica, como transportador proteico que permite aumentar el número de polisacáridos capsulares al tiempo que minimiza la supresión epitópica por *carrier*. En el estudio se analizó la seguridad e inmunogenicidad (IgG y OPA) con tres concentraciones de antígeno. Los perfiles de seguridad fueron similares entre las tres concentraciones de VAX-124 con entre el 81% y 86% reportando al menos un efecto adverso solicitado y entre la vacuna problema y Apexxnar. La concentración de 2,2 microgramos para cada uno de los 24 serotipos cumplió con los

criterios tradicionales de no inferioridad en anticuerpos OPA respecto de los veinte serotipos compartidos por ambas vacunas. Para 16 los *geometric mean ratios* fueron superiores a la unidad y para cuatro (9V, 18C, 19F, y 33F) el límite inferior del intervalo de confianza fue superior a la unidad. Los autores concluyen que con esta tecnología se consigue una vacuna de mayor número de valencias sin que descienda la inmunogenicidad e incluso con mayores respuestas respecto de otras vacunas con menos valencias y con la misma carga antigénica. Esta tecnología. La dosis (2,2 microgramos) con la que se iniciará la fase III no induce supresión epitópica por *carrier*, pero sí para concentraciones antigénicas superiores.