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

20/03/2024

La <u>Bill and Melinda Gates Medical Research Institute</u> 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 Johannesbourg 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 deleción se añadió una segunda deleción 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 Zendal, 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 antineumocócica

vacuna 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 Dispublished on line December 4, 2023

https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-309 9(23)00572-8/fulltext

Fae 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 trasportador 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 interior 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.

La Asociación Española de Vacunología convoca unas ayudas económicas para que las asociaciones de pacientes pongan en marcha proyectos que promuevan la vacunación

20/03/2024

Las Asociación Española de Vacunología ha abierto la convocatoria de ayudas económicas para que las asociaciones de pacientes puedan llevar a cabo proyectos y actividades relacionadas con la promoción de la vacunación a lo largo de 2024.

La sociedad científica ofrecerá un total de tres ayudas de 1.000€ cada una, destinadas a ofrecer apoyo económico a

proyectos o actividades llevadas a cabo por asociaciones de pacientes que contribuyan a la mejora de la salud relacionadas con la vacunología.

El plazo para presentar las solicitudes finaliza el 30 de abril de 2024, y el 10 de mayo de 2024 se conocerá cuáles son los proyectos becados

<u>Consulta aquí los requisitos y las bases completas de la</u> convocatoria.

La herramienta SHARE para promocionar la vacunación antigripal

20/03/2024

Tenforde M, Dawood F, Ellington S et al. Communicating the Value of Influenza Vaccines to Patients: Translating Vaccine Effectiveness to Acceptance. Ann Intern Med 2023; Epub 28 November 2023. doi:10.7326/M23-2802

Los autores, miembros de la división de gripe de los CDC de los Estados Unidos, desarrollan aspectos de la comunicación del valor de la vacunación antigripal en el adulto utilizando los datos de efectividad de la vacuna. Entre 2010 y 2020 estiman que anualmente la gripe infecta al 10% de la población del país y que cada añol de cada 1000 adultos de 65 o más años son ingresados por gripe. Aunque la efectividad promedio oscila entre el 40% y el 60% frente a las consultas

ambulatorias pudiera considerarse como modesta por parte de algunos profesionales, un porcentaje similar frente a hospitalizaciones, enfermedad crítica y fallecimientos podría resultar más convincente. Es más, poniendo en contexto las estimaciones de efectividad a escala poblacional muestran como los casos evitados de esos parámetros clínicos pueden, aun con una vacuna imperfecta, suponer unos beneficios muy significativos. Por ejemplo, la vacunación antigripal se estima que ha evitado en la temporada 2019-2020 en el país unos 7 millones de casos, 3.4 millones de visitas médicas, 100.000 hospitalizaciones y 7.100 muertes. Comentan la herramienta SHARE desarrollada por el Centro para que los profesionales la puedan incorporar como información clave para lograr una potente recomendación para la vacunación. El acrónimo SHARE quiere decir: (Share) comparte el por qué una vacuna antigripal es lo más correcto para el paciente, (Highlight) enfatiza las experiencias positivas con las vacunas antigripales, (Address) aborda las preguntas y preocupaciones que tenga el paciente, (Remind) recuérdales que las vacunas ayudan a protegerles y a sus seres queridos, y (Explain) explícales el coste potencial de padecer la gripe. Concluyen que, hasta no disponer de vacunas de nueva generación, las actuales, aunque imperfectas, continúan jugando un papel clave en evitar enfermedad y muerte.

MSD va a iniciar ensayos con una dosis de Gardasil 9 y con una vacuna de mayor número de

genotipos

20/03/2024

La farmacéutica MSD ha anunciado en el congreso EUROGIN que se celebra en Estocolmo que tiene planes para comenzar con el desarrollo clínico de una nueva vacuna multivalente frente a VPH que incluya a los genotipos de mayor prevalencia de países africanos y asiáticos. Está previsto que la fase I del ensayo clínico empiece en el cuarto trimestre de 2024. Por otra parte, y en respuesta a la demanda de algunos países tiene previsto llevar a cabo dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego y prospectivos con hombres y mujeres de 16 a 26 años para evaluar la inmunogenicidad y la eficacia en el corto y largo plazo con esquemas de vacunación de una sola dosis al comparar con los actuales de tres dosis. El reclutamiento se iniciará en el cuarto trimestre de este año.

La vacuna española frente a la tuberculosis MTBVAC entra en la fase II en recién nacidos

20/03/2024

Lacámara S, Martín C. MTBVAC: A Tuberculosis Vaccine Candidate Advancing Towards Clinical Efficacy Trials in TB Prevention. Arch Bronconeumol 2023;59:821-828

https://www.archbronconeumol.org/en-estadisticas-S030028962300
3058

La tuberculosis ocasiona más de diez millones de casos nuevos y 1.6 millones de fallecimientos anualmente y solo se dispone de una sola vacuna aprobada para su uso en humanos, la BCG, que es una vacuna atenuada derivada de un aislamiento de Mycobacterium bovis que causa tuberculosis en el ganado. Su eficacia es variable en evitar las formas pulmonares de la infección en humanos, lo que implica que son necesarias nuevas para interrumpir la transmisión del bacilo. Los autores repasan el estado de la investigación de quince vacunas, de las que solamente MTBVAC, desarrollada en la Universidad de Zaragoza, se basa en la atenuación de un aislamiento humano de Mycobacterium tuberculosis que contiene el mayor número de antígenos del patógeno de todas las vacunas que están actualmente en desarrollo. MTBVAC se ha diseñado y fabricado como respuesta a la necesidad de conferir una mejor protección frente a la enfermedad pulmonar en los recién nacidos, adolescentes y adultos. En este artículo se presenta el estado del desarrollo de esa vacuna y se compara con el resto de la que están en la fase III de los ensayos clínicos. En las distintas fases preclínicas la vacuna ha mostrado un perfil de seguridad óptimo y una inmunogenicidad adecuada lo que permitió el paso a la fase clínica en 2012. Tras veinte años de desarrollo la vacuna MTBVAC ha entrado en la fase III, en Sudáfrica, Senegal y Madagascar, para evaluar su eficacia, seguridad e inmunogenicidad en 7.120 recién nacidos, vacunados con la vacuna en cuestión o con BCG, con planes de llevar a cabo un ensayo posterior en adolescentes y en adultos y, aunque no es la única que ha llegado hasta este punto, sus propiedades y su potencial hacen que se considere como una prometedora vacuna.

VACUNACIÓN FRENTE A HEPATITIS B EN PERSONA VIH + CON ANTIHBC POSITIVO Y ANTIHBS negativo

20/03/2024

Respuesta del Experto a ...

HEPATITIS B y de INMUNODEFICIENCIAS

Pregunta

Es necesario vacunar con dosis de recuerdo de VHB a paciente con VIH que ha pasado la enfermedad (VHB) y que no tiene anticuerpos (o los ha perdido) frente a a la superficie (AcVHBs)?

Respuesta de José Antonio Navarro (13 de Marzo de 2024)

Buenas tardes.

Suponemos que es positivo a AntiHBc por padecimiento previo. La vacunación de estos pacientes frente a HB está sujeta a alguna controversia por la baja calidad de los estudios ad hoc, a pesar de la posibilidad de una reactivación o reinfección de la infección.

En cualquier caso la mayoría de los autores recomiendan un esquema de vacunación de tres dosis de vacuna de alta concentración o de cuatro de vacuna convencional (1,2,3).

Referencias

1. Rockstroh JK et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in

- HIV-infected adults. HIV Med. 2008;9:82-8
- 2. Laksananun N et al. Immunogenicity and safety of 4 vs. 3 standard doses of HBV vaccination in HIV-infected adults with isolated anti-HBc antibody.AIDS Res Ther (2019) 16:10
 - 3. AIDS Info. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Last reviewed August 3, 2017

Se detectan virus aviares altamente patógenos A/H5N1 en pingüinos y otros mamíferos de la Antártida

20/03/2024

Según se publica en <u>CIDRAP</u> se han detectado, por segunda vez, cepas de virus aviares altamente patógenos A/H5N1 en pingüinos de la Antártida y más concretamente en South Georgia, con lo que se confirma la progresión del virus hacia el sur. Este hallazgo sigue a <u>uno previo</u> que afectó a pájaros y mamíferos. La <u>British Antarctic Survey</u> ha comentado que la secuencia génica de los aislamientos sigue sin mostrar un incremento del riesgo de infección para los humanos.

Ya el 26 de febrero de este año un equipo español del <u>Severo Ochoa Biology Center</u> anunció que por vez primera se había detectado el virus A/H5N1 en tierra firme de la Antártida y el descubrimiento demuestra que el virus altamente patógeno ha llegado a ese continente a pesar de las distancias y de las barreras naturales que la separan de otros continentes. También podría ser el responsable de la muerte de pájaros

El Imperial College de Londres lidera el proyecto MusiCC para desarrollar una vacuna frente a Coronavirus que induzca inmunidad esterilizante

20/03/2024

Un consorcio internacional de investigadores especialistas en pruebas de provocación en humanos (challenge) se han embarcado en un proyecto de 57 millones de dólares al objeto de desarrollar vacunas frente a COVID-19 que bloqueen al virus SARS-CoV- 2 y a otros coronavirus impidiendo la transmisión a contactos. EL proyecto lo lidera el Imperial College de Londres y está cofinanciado por la Unión Europea y el <u>CEPI</u> (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations). Los investigadores seleccionarán virus con el que infectar a tras haber recibido la vacuna experimental humanos administrada por vía respiratoria para inducir respuestas inmunes mucosas (inmunidad esterilizante) bloqueando, de esa manera, la transmisión. El proyecto Mucosal Immunity in Human Coronavirus Challenge (MusiCC) tendrá una duración de cinco años y en el que también participará la entidad belga Vaccinopolis de la Universidad de Amberes se llevará a cabo en varios lugares del Reino Unido, Europa, los Estados Unidos y Singapur.