ORGANISMO ANDINO DE SALUD
CONVENIO HIPÓLITO UNANUE

# Situación Epidemiológica Mundial y de países andinos.

Dr. Luis Beingolea More

16 de junio de 2025

¡**Juntos** somos más ***fuertes,*** **juntos** llegamos más ***lejos!***

ORGANISMO ANDINO DE SALUD
CONVENIO HIPÓLITO UNANUE

# Tema

- **Nueva vacuna contra tos ferina**

¡**Juntos** somos
más ***fuertes,***
**juntos** llegamos
más ***lejos!***

# La vacunación de la mucosa con vesículas de membrana externa derivadas de *Bordetella pertussis reduce la* colonización bacteriana nasal después de la infección experimental

E. Rudi[1] E. Gaillard[1] D. Bottero[1] T. Ebensen[2] C. A. Guzman[2]

Daniela Hozbor[1*]

[1] Laboratorio VacSal, Instituto de Biotecnología y Biología Molecular (IBBM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, CCT-CONICET La Plata, La Plata, Argentina
número arábigo Departamento de Vacunología y Microbiología Aplicada, Centro Helmholtz para la Investigación de Infecciones, Braunschweig, Alemania

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Introducción



- El estudio evalúa la eficacia de una vacuna experimental basada en vesículas de membrana externa (OMVs) derivadas de Bordetella pertussis, administrada por diferentes vías (principalmente mucosales: intranasal y sublingual) en comparación con esquemas tradicionales y vacunas comerciales (acelular, aP y de células completas, wP).

- El objetivo es reducir la colonización bacteriana en el tracto respiratorio superior, lo que podría disminuir la transmisión de la tos ferina, manteniendo la protección contra la enfermedad severa en el tracto respiratorio inferior

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Introducción



- La tos ferina es una enfermedad infecciosa respiratoria que afecta a personas de cualquier edad, pero es más grave en los niños pequeños que no están vacunados o tienen esquemas de vacunación incompletos.

- En los lactantes no inmunizados, la enfermedad puede ser letal. Caracterizada por episodios de tos violenta, vómitos después de toser, cianosis y apneas, la enfermedad es causada por la bacteria gramnegativa B. pertussis.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Mecanismos inmunológicos clave frente a B. pertussis



- La respuesta inmune humoral produce anticuerpos (IgG) que neutralizan a B. pertussis.
- Las células Th1 generan IFN-γ, una citoquina que activa células inmunes para eliminar la bacteria.
- IFN-γ es esencial para la protección contra los síntomas de la infección y para prevenir reinfecciones.
- Estudios en babuinos revelan que:
  - Las células Th17 también son importantes, especialmente en mucosas.
  - El anticuerpo IgA protege en nariz y garganta, ayudando a evitar la transmisión.
- En conjunto, IgG + IFN-γ + Th17 + IgA son necesarios para una defensa completa contra B. pertussis.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Mecanismos inmunológicos clave frente a B. pertussis



- La vacunación es la estrategia de prevención preferida para esta enfermedad contagiosa.
- En la actualidad, existen dos tipos de vacunas contra la tos ferina, y la primera desarrollada consiste en células no replicantes del agente causal (wP).
- Esta formulación que induce potentes respuestas celulares Th1 y Th17, así como el establecimiento de una población de memoria residente en tejidos (TRM) es eficaz para prevenir la tos ferina en niños de hasta 7 años de edad.
- Los efectos adversos asociados con las vacunas wP llevaron a que no se recomendaran para la población adolescente y adulta e impulsaron el desarrollo de una nueva generación de vacunas más tolerables basadas en inmunógenos purificados de *B. pertussis* (vacunas acelulares, aP)

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Vacunas acelulares



- Las vacunas aP se introdujeron a finales de los años 90 en los programas de inmunización sistemática de muchos países desarrollados.

- En los últimos años, la incidencia de la tos ferina ha aumentado en varios países, incluidos aquellos con altas coberturas de vacunación.

- Se han propuesto varias explicaciones para el resurgimiento de la tos ferina, incluidas las mejoras en la vigilancia integrada de la enfermedad, la prevalencia de cepas circulantes de B. pertussis que son más resistentes, probablemente debido a cambios genómicos y fenotípicos bacterianos impulsados por la presión selectiva de la vacuna, a la inmunidad conferida por la vacunación (especialmente la inducida por las vacunas acelulares), y la disminución más rápida de la inmunidad inducida por la vacuna en el caso de las vacunas aP.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Vacunas acelulares



- Una de las principales preocupaciones es que las vacunas actuales, en particular las acelulares, no logran reducir eficazmente la colonización bacteriana en el tracto respiratorio superior.

- Como resultado, incluso las personas vacunadas pueden seguir transmitiendo la enfermedad. Esto es especialmente preocupante, ya que las personas vacunadas que se infectan a menudo permanecen asintomáticas, lo que facilita sin saberlo la transmisión silenciosa del patógeno.

- Recientemente, se ha demostrado que la sustitución del alumbre por adyuvantes que promuevan las células Th1 y/o TRM, incluidos los agonistas del receptor tipo Toll (TLR), puede mejorar la eficacia protectora de las vacunas experimentales de aP en ratones (33–35). En particular, la combinación de LP1569 (un ligando para TLR2) y el agonista de los genes de interferón estimulantes del receptor intracelular, c-di-GMP, en una formulación de aP indujo un número significativo de células TRM CD4 secretoras de IL-17 respiratorias y evitó la colonización nasal durante al menos 10 meses después de la inmunización

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Vacunas OMV



- En ensayos preclínicos, hemos demostrado previamente que las vesículas de membrana externa (OMV) derivadas de *B. pertussis* son prometedoras para la evaluación como candidatas para una tercera generación de vacunas contra la tos ferina.

- Han demostrado ser seguros, inducen un perfil Th1/Th17/Th2, generan células TRM y exhiben una capacidad significativa para reducir la colonización bacteriana en las vías respiratorias inferiores, que se asocia con una enfermedad grave.

- Esta capacidad protectora la detectamos con el OMV administrado tanto por vía sistémica como mucosa). Raeven et al. (44) realizó estudios comparativos entre esquemas de vacunación que utilizaban OMV derivados de otra cepa de *B. pertussis* administrados por vía subcutánea e intranasal.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Vacunas OMV



- En ensayos preclínicos, hemos demostrado previamente que las vesículas de membrana externa (OMV) derivadas de *B. pertussis* son prometedoras para la evaluación como candidatas para una tercera generación de vacunas contra la tos ferina.

- Han demostrado ser seguros, inducen un perfil Th1/Th17/Th2, generan células TRM y exhiben una capacidad significativa para reducir la colonización bacteriana en las vías respiratorias inferiores, que se asocia con una enfermedad grave.

- Esta capacidad protectora la detectamos con el OMV administrado tanto por vía sistémica como mucosa). Raeven et al. (44) realizó estudios comparativos entre esquemas de vacunación que utilizaban OMV derivados de otra cepa de *B. pertussis* administrados por vía subcutánea e intranasal.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Vacunas OMV



- Los resultados mostraron que la vacunación intranasal con OMVs es eficaz tanto para reducir la transmisión de B. pertussis (al disminuir la colonización en la nariz y garganta) como para prevenir la enfermedad grave (al reducir la colonización en los pulmones), incluso tras una exposición a altas dosis bacterianas ($10^5$ UFC).

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Metodología de uso



- En este estudio, se buscó confirmar el potencial de las OMVs como una nueva alternativa de vacunación contra la tos ferina. Para ello, se evaluaron distintas formas de aplicar la vacuna por vías mucosas:
  - Intranasal (IN)
  - Sublingual (SL)

- Se probaron dos tipos de esquemas:
  - Homólogos: misma vía en ambas dosis.
  - Heterólogos: combinación de diferentes vías (por ejemplo, una dosis intramuscular y otra mucosa).

- En particular, se utilizó una estrategia llamada "prime-pull":
  - Primera dosis intramuscular ("prime") para activar la respuesta inmune general.
  - Segunda dosis por vía mucosa ("pull") para reforzar la inmunidad local en las vías respiratorias.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Metodología de uso



- Este enfoque puede ser particularmente beneficioso para la vacunación de refuerzo en personas que ya han sido inmunizadas por vía intramuscular.

- También se evaluó la eficacia protectora de los OMV formulados con diferentes adyuvantes. Para fines de comparación también se evaluaron OMVs, aP y wP administrados por vía intramuscular.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Eficacia de las OMVs frente a la colonización bacteriana



- Las OMVs de B. pertussis formuladas con c-di-AMP, administradas por vía intranasal o sublingual, redujeron significativamente la colonización:
  - Hasta 1995 veces en pulmones (OMVIN-IN)
  - Hasta 64 veces en cavidad nasal
- Los esquemas heterólogos (prime-pull) también fueron efectivos, aunque menos que OMVIN-IN:
  - OMVIM-SL: reducción de 588 veces en pulmones y 8 veces en nariz
- La eficacia fue superior a la de vacunas acelulares (aP), especialmente en reducir la transmisión.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Mecanismos inmunológicos asociados a la protección



- Los esquemas con **dosis intranasal** indujeron:
  - Elevada **IgA** en mucosas
  - Fuerte producción de **IL-17**, clave contra colonización nasal
- La protección en el tracto **superior** depende de:
  → **IgA** e **IL-17**
- La protección en el tracto **inferior** depende de:
  → **IFN-γ** y células **Th1/Th17**
- Incluso OMVs **sin adyuvante** redujeron la colonización nasal (24 veces).

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Conclusiones



- Las vacunas basadas en OMVs formuladas con c-di-AMP, especialmente vía intranasal:
  - Generan inmunidad humoral y celular efectiva
  - Previenen la enfermedad grave y la transmisión
- Representan un prototipo prometedor de vacuna de tercera generación contra la tos ferina.
- Se recomienda su evaluación en estudios clínicos futuros.

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1506638/full

# Nivel de avance de la vacuna basada en OMVs contra la tos ferina

| Etapa | Estado actual |
| --- | --- |
| **Descubrimiento y diseño** | ✅ Completado |
| **Evaluación preclínica en modelos animales (ratones, babuinos)** | ✅ Avanzada y positiva |
| **Ensayos clínicos en humanos (Fase I)** | ❌ **Aún no iniciados** |
| **Producción comercial** | ❌ No iniciada |

https://chatgpt.com/c/684e0019-b52c-800a-a030-f0d7da702d54

# ¿Hay vacunas basadas en OMVs ya aprobadas para otras enfermedades?

- Sí, y eso valida la plataforma:

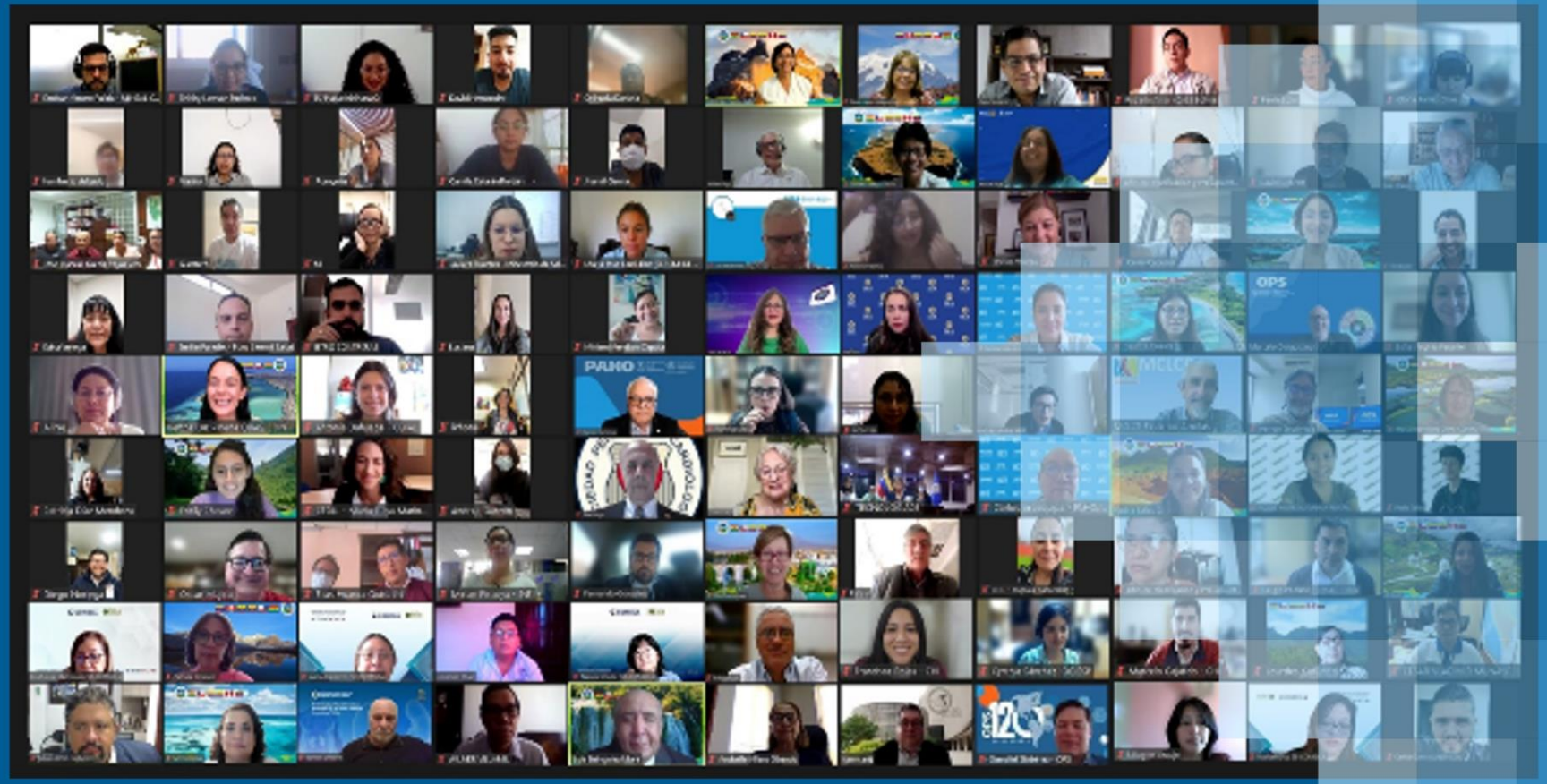
- La **vacuna MenB** (contra *Neisseria meningitidis* serogrupo B), comercializada como **Bexsero** (GSK), **usa OMVs como parte de su formulación**.

- Esto demuestra que **las vacunas basadas en OMVs pueden ser seguras y aprobadas para uso humano**, abriendo camino para otras enfermedades como la tos ferina.

https://chatgpt.com/c/684e0019-b52c-800a-a030-f0d7da702d54

ORGANISMO ANDINO DE SALUD
CONVENIO HIPÓLITO UNANUE

**¡Juntos** somos
más ***fuertes,***
**juntos** llegamos
más ***lejos!***



# ¡Muchas gracias!