



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Editorial

Las vacunas antigripales con adyuvantes estimuladores de la inmunidad innata



Influenza vaccines with adjuvants stimulators of innate immunity

J. Reina* y C. Taboada

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de abril de 2016

Aceptado el 21 de abril de 2016

La mayoría de las vacunas antigripales de que se dispone en la actualidad tienen como objetivo la inducción y producción de anticuerpos neutralizantes frente a la porción globular de la hemaglutinina viral¹. Debido a la presión selectiva del sistema inmunológico humano, se produce de forma continua una selección antigénica que determina la circulación y el predominio de nuevas cepas gripales, pero además de ello, la efectividad de las vacunas estacionales también va disminuyendo con el paso del tiempo debiendo modificarse su composición en cada temporada¹.

Para mejorar la respuesta inmune frente a las vacunas antigripales inactivadas convencionales, las que contienen solo la hemaglutinina viral, pueden seguirse 2 estrategias. Por un lado, la búsqueda de nuevos determinantes antigénicos o epítomos virales que determinen una mejor, más intensa y eficaz respuesta inmune, o por otro, mejorar la propia respuesta inmunológica del huésped a través de la inclusión en las mismas de compuestos de tipo adyuvante o inmunoestimuladores².

Los adyuvantes son unos compuestos químicos que incrementan la inmunogenicidad del antígeno vacunal, dirigen la calidad de la respuesta inmune y amplían el espectro vacunal hacia cepas heterotípicas². Existen estudios que parecen demostrar que una vacuna antigripal capaz de interactuar con el sistema innato induciría una protección inmunológica rápida, además de una respuesta duradera, limitando con ello la progresión de la infección vírica inicial^{1,3}.

Una de las posibles dianas de estos nuevos adyuvantes son los receptores que reconocen los patrones de respuesta del sistema de inmunidad innata. Asimismo las moléculas dirigidas contra los receptores de la inmunidad innata son unos candidatos ideales como potenciales adyuvantes, ya que actúan a través de los circuitos inmunológicos primarios, están optimizados químicamente para asegurar su eficacia y seguridad, y además pueden producirse a gran escala con elevada pureza a un coste mínimo¹⁻³.

Las vacunas que estimulan la memoria de las células T CD8+ frente a los epítomos virales conservados entre cepas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2016.04.001>

1576-9887/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

heterólogas podrían aportar un cierto nivel de inmunidad cruzada protectora frente a las cepas gripales serológicamente diversas, incluyendo la aparición de cepas pandémicas^{4,5}. Las moléculas dirigidas contra los receptores de la inmunidad innata son consideradas como posibles adyuvantes ya que se conocen cuáles son los circuitos interactivos de las mismas^{1,3}. De este modo se han desarrollado 2 pequeñas moléculas con especificidad frente a los receptores Toll-like (TLR). El denominado 1Z105, análogo del ligante TLR4, y el 1V270, del ligante TLR7, han sido elegidos como unos nuevos adyuvantes vacunales inmunoestimuladores frente a los virus gripales^{2,6}.

El compuesto 1Z105 es indol-pirimido(5,4-b) sustituido que deriva de un activador del factor NF- κ B^{1,6,7}. Además es una pequeña molécula sintética de naturaleza no lipídica que actúa de ligando para el TLR4 y con un demostrado efecto adyuvante; debe recordarse que el adyuvante AS04 (monofosforil lípido A) es el antecedente de este ligando TLR4 utilizado en varias vacunas víricas^{2,8,9}. El compuesto 1V270 contiene un conocido agonista del TLR7 (1V136) conjugado con un fosfolípido que le confiere importantes actividades estimuladoras inmunológicas^{1,10}. Debido a estas características inmunopotenciadoras (activan las dianas TLR4 y TLR7), ambos compuestos se han estudiado en modelos murinos como estimuladores acompañantes del antígeno hemaglutinina en las vacunas antigripales.

Diversos estudios han demostrado que la administración de 1V270 con la hemaglutinina de la cepa rPR/8 induce una intensa inmunidad protectora en animales frente a una dosis infectiva letal tanto frente a la cepa vacunal como frente a cepas antigénicamente distintas, determinando una importante y esperanzadora protección inmunológica cruzada^{2,7,11}. También se ha observado que induce inmunidad frente a virus heterosubtipicos cuando se administra junto a hemaglutininas quiméricas formadas a partir del tronco común de este antígeno; además se puede detectar una consistente y permanente respuesta en células T tipo CD4+ y CD8+¹². Otro aspecto interesante es que los compuestos 1Z105 y 1V270 inducen perfiles de anticuerpos específicos complementarios. Así el 1Z105 genera básicamente respuestas de tipo IgG1, mientras que las del 1V270 son de tipo IgG2a e IgG2c. La IgG2a es el más potente activador del receptor Fc-dependiente de la inmunidad celular en los ratones BALB/c, y su activación es un elemento crítico para la eliminación viral y la eficacia intrínseca de los anticuerpos neutralizantes frente a la hemaglutinina gripal^{1,4}. Utilizados conjuntamente inducen de forma rápida una respuesta equilibrada tipo Th1- y Th2- que determina un efecto protector frente a las cepas gripales homólogas y heterólogas^{4,12-14}. Además esta respuesta inmune es prolongada y duradera ya que persiste como mínimo 6 meses después de una única inmunización¹⁵.

Por otro lado, algunos estudios habían mostrado que la inoculación de antígenos solubles proteicos unidos a adyuvantes de base lipopéptida aniónicos o catiónicos que contienen el TLR2 y el compuesto S-(2,3-bis(palmitoyloxy)propyl) cisteína (Pam₂Cys) inducían no solo una respuesta consistente en anticuerpos sino además una intensa respuesta en células T CD8+¹⁴. Por otro lado, Chua et al.¹¹ han demostrado que la asociación electrostática entre el lipopéptido R₄Pam₂Cys y el antígeno ovoalbúmina (OVA₂₅₇₋₂₆₄) inducen respuestas endógenas de células T CD8+ que determinan la rápida eliminación

de los virus gripales quiméricos que contienen el epítipo K^bOVA₂₅₇₋₂₆₄. Por su parte, Tan et al.¹⁴ en estudios animales han observado que la inoculación intranasal del compuesto Pam₂Cys induce de forma rápida las respuestas pulmonares innatas capaces de proteger las infecciones posteriores por diferentes virus gripales tipo A.

De este modo diversos estudios parecen evidenciar que los compuestos R₄Pam₂Cys asociados electrostáticamente con las regiones cargadas opuestamente de los antígenos vacunales proporcionan un sistema altamente eficaz para formar complejos entre el antígeno viral y el agonista TLR2^{5,14}. Al dirigir los antígenos virales vacunales hacia el receptor TLR2, en especial los situados en las células dendríticas, utilizando los compuestos sintéticos R₄Pam₂Cys, se consigue un incremento en la captación del antígeno viral, una mayor rapidez en la maduración de las células dendríticas y un importante aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, consiguiéndose con todo ello una firme e intensa estimulación global de los sistemas inmunitarios innato humoral y celular^{11,14,15}.

Otro beneficio adicional de este tipo de vacunas es que obtienen, al estimular la inmunidad innata y la respuesta en citocinas, una disminución drástica de la supervivencia viral en el huésped, acortando la capacidad replicativa de las partículas infectivas^{1,7}. Este efecto antiviral se ha observado que puede permanecer hasta 7 días y se caracteriza en los animales en la inducción de un infiltrado local y pulmonar de neutrófilos y macrófagos que inducen elevados niveles entre otros de los mediadores IL2, IL6, IFN y TNF^{1,9,16}. Todo ello facilita el paso de la respuesta inmune innata a la adaptativa y con ello la persistencia y durabilidad de la protección frente a la infección viral.

Aunque los anticuerpos capaces de neutralizar la actividad hemaglutinínica de los virus gripales no muestran reactividad cruzada con sus virus heterólogos, es posible que anticuerpos dirigidos contra zonas antigénicas altamente conservadas, como el tronco o la proteína de fusión HA2, puedan conseguirlo. Los anticuerpos dirigidos contra la nucleoproteína gripal muestran una mayor reactividad heterotípica². Los estudios experimentales han mostrado que se puede inducir una intensa respuesta celular T CD8+ frente a la nucleoproteína gripal, mediante una vacuna que contenga el R₄Pam₂Cys^{11,14,16}.

Las respuestas inmunológicas inducidas mediante el empleo del R₄Pam₂Cys se consiguen mediante una dosis antigénica inferior a la utilizada en las vacunas inactivadas convencionales (15 μ g). Este hecho es importante desde el punto de vista económico para la elaboración, distribución y administración de la vacuna antigripal. Por ello resulta evidente el beneficio global que se obtiene mediante la utilización de vacunas inmunoestimuladoras mediante los agonistas TLR, ya que no solo consiguen respuestas inmunes innatas y adaptativas similares o mejores, además aumentan el espectro de reconocimiento inmunológico hacia cepas antigénicamente heterotípicas^{2,9}.

A partir de estos primeros estudios experimentales parece evidente que la nueva generación de vacunas inactivadas frente a la gripe deberían ser adyuvadas con compuestos capaces de interactuar con los principales receptores de la inmunidad innata (TLR4 y TR7). El objetivo es pasar de un

adyuvante que incremente la respuesta inmune de un modo general a otro que lo haga de forma selectiva y específica. Los resultados obtenidos con estas vacunas inmunoestimuladoras deberán ser trasladados al ser humano mediante ensayos clínicos controlados y comprobar la eficacia real frente a las diversas cepas gripales. Además deberá comprobarse la inducción de inmunidad cruzada no solo con los heterotipos sino incluso los heterosubtipos en un intento de acercarse a la posible vacuna universal.

Referencia no citada

8.

BIBLIOGRAFÍA

- Chua BY, Wong CY, Mifsud EJ, Edenborough KM, Sekiya T, Tan AC, et al. Inactivated influenza vaccine that provides rapid, innate-immune-system-mediated protection and subsequent long-term adaptative immunity. *mBio*. 2015;6:e01024-1115.
- Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*. 2013;19:1597-608.
- Reina J. El papel de la inmunidad innata en las infecciones gripales humanas. *Vacunas*. 2010;11:25-9.
- Boon ACM, de Mutsert G, van Baarle D, Smith DJ, Lapedes AS, Fouchier RA, et al. Recognition of homo- and heterosubtypic variants of influenza A viruses by human CD8+ T lymphocytes. *J Immunol*. 2004;172:2353-60.
- Chua BY, Olson MR, Bedoui S, Sekiya T, Wong CY, Turner SJ, et al. The use of a TLR2 agonist-based adjuvant for enhancing effector and memory CD8 T-cell responses. *Immunol Cell Biol*. 2014;92:377-83.
- Chan M, Hayashi T, Mathewson RD, Nour A, Hayashi Y, Yao S, et al. Identification of substituted pyrimido(5,4-b)indoles as selective Toll-like receptor 4 ligands. *J Med Chem*. 2013;56:4206-23.
- Kees U, Krammer PH. Most influenza A virus-specific memory cytotoxic T lymphocytes react with antigenic epitopes associated with internal virus determinants. *J Exp Med*. 1984;159:365-77.
- Goff PH, Hayashi T, Martinez-Gil L, Corr M, Crain B, Yao S, et al. Synthetic toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR7 ligands as influenza virus vaccine adjuvants induce rapid, sustained and broadly protective responses. *J Virol*. 2015;89:3221-35.
- McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR, Beare PAS. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med*. 1983;309:13-7.
- Chan M, Hayashi T, Kuy CS, Gray CS, Wu CC, Corr M, et al. Synthesis and immunological characterization of Toll-like receptor 7 agonistic conjugates. *Bioconjug Chem*. 2009;20:1194-200.
- Chua BY, Pejoski D, Turner SJ, Zeng W, Jackson DC. Soluble proteins induce strong CD8+ T cell and antibody responses through electrostatic association with simple cationic or anionic lipopeptides that target TLR2. *J Immunol*. 2011;187:1692-701.
- Krammer F, Pica N, Hai R, Margine I, Palese P. Chimeric hemagglutinin influenza virus vaccine constructs elicit broadly protective stalk-specific antibodies. *J Virol*. 2013;87:6542-50.
- Goff PH, Eggink D, Seibert CW, Hai R, Martinez-Gil L, Krammer F, et al. Adjuvants and immunization strategies to induce influenza virus hemagglutinin stalk antibodies. *PloS One*. 2013;8:e79194.
- Tan ACL, Mifsud EJ, Zeng W, Edenborough KM, McVernon J, Brown LE, et al. Intranasal administration of the TLR2 agonist Pam2Cys provides rapid protection against influenza in mice. *Mol Pharm*. 2012;9:2710-8.
- DiLillo DJ, Tan GS, Palese P, Ravetch JV. Broadly neutralizing hemagglutinin stalk-specific antibodies require FcγR interactions for protection against influenza virus in vivo. *Nat Med*. 2014;20:143-51.
- Wu CC, Hayasi T, Takabayashi K, Sabet M, Smee DF, Guiney DD, et al. Immunotherapeutic activity of a conjugate of a Toll-like receptor 7 ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:3990-5.