

Los procesos de Investigación y Desarrollo en la producción de Vacunas de la Gripe

Research and Development in the Production of Influenza Vaccines

José María Eiros

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario “Río Hortega”. Valladolid

Resumen

Los procesos de producción, desarrollo e innovación en el ámbito de la vacunación antigripal son un campo de mantenida actualidad. Este artículo analiza los principales retos de la vacunología, atendiendo a los aspectos que condicionan el desarrollo de las nuevas vacunas, con una triple alusión a sus componentes, a la vía de administración y a los sistemas de producción.

Palabras clave: Vacunología, Vacuna antigripal, Investigación y Desarrollo, Nuevas vacunas, Bioética.

Abstract

Production, innovation and development in the area of influenza vaccines are issues of current concern. This article analyses the main challenges in vaccinology, taking into account the factors that determine the development of new vaccines, such as their composition, route of administration and production systems.

Keywords: Vaccinology, Influenza Vaccine, Research and Development, New Vaccines, Bioethics.

Introducción

Los procesos de producción, desarrollo e innovación en el ámbito de la vacunación antigripal son un campo de mantenida actualidad. Resulta útil refrendarlo aludiendo al hecho de que la base de datos PubMed recoge a día de hoy más de tres mil referencias en el descriptor “production influenza vaccines” (1). Junto a este hecho es oportuno destacar que en la temporada 2016-2017 los porcentajes de vacunación en España no despegan con respecto a temporadas precedentes, y por ello parece obligado reflexionar, entre otros temas, sobre el estado de la cuestión desde la óptica de la ética sanitaria asistencial.

En orden a establecer una aproximación conceptual al tema, lo abordaremos atendiendo a los aspectos que condicionan el desarrollo de las nuevas vacunas, con una triple alusión a sus componentes, a la vía de administración y a los sistemas de producción.

Desarrollo de vacunas antigripales

Desde el punto de vista práctico, una clasificación de los diferentes tipos de vacunas permite considerar al menos siete: las constituidas por virus inactivados, las que se componen de virus fraccionados mediante detergentes, las integradas por antígenos de la superficie viral asimilables a subunidades, las que contienen adyuvantes, las envueltas en virosomas, las de administración intradérmica y las atenuadas intranasales (2, 3). En nuestra experiencia, el principal reto que tiene planteada la vacunología es optimizar las coberturas, que se han visto cuestionadas tras la irrupción en el panorama del virus de la gripe A (H1N1) de la pandemia de 2009 (4) y la consecutiva percepción de la escasa ganancia en efectividad vacunal de diferentes estrategias recomendadas (5-7).

Los procesos de producción, desarrollo e innovación en el ámbito de la vacunación antigripal son un campo de mantenida actualidad.

Los dos grandes protagonistas de la gripe son el agente causante y el huésped que lo acoge. Respecto al primero, no cabe ignorar que la deriva que establece el genoma viral se asocia a la diferente evolución de sus distintos segmentos genómicos, cuyo gradiente de cambios es progresivamente descendente desde la hemaglutinina a la neuraminidasa y a la proteína M2, por este orden (8). La circulación conjunta del virus gripal con otros de linajes A puede favorecer la aparición de reordenamientos genéticos entre ellos (9), y de especial dimensión podría resultar la incorporación de segmentos del virus del linaje H5 aviario, cuya letalidad en los humanos se sitúa en el 60% (10). Por lo que hace referencia al huésped, se han publicado excelentes revisiones sobre los mecanismos involucrados en su patogenicidad en el ser humano, de cuya complejidad da una idea el hecho de que, apoyándose en la metodología de cribado con RNA de interferencia, se han descrito tres centenares de cofactores celulares que determinan las rutas de replicación viral (11). Modestamente, en el seno de nuestro grupo se han podido identificar patrones de respuesta cuantificando citocinas que permiten establecer

que la gravedad de las manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la gripe A (H1N1)2009 pdm se asocia a determinados perfiles de elevación Th1/Th17 (12).

Parámetros de evaluación de las vacunas antigripales

Una visión crítica de las ventajas de las nuevas vacunas con respecto a las ya existentes debe considerar las aportaciones no sólo de los ensayos precomercialización, que se contemplan como una «exigencia» por parte de las agencias reguladoras, sino las derivadas de los estudios poscomercialización, ligados fundamentalmente a las actividades de las redes de salud pública y farmacovigilancia. La confluencia de estas últimas y la colaboración de profesionales de distintos ámbitos, ofertan en nuestra experiencia (13) resultados satisfactorios, acordes con los modelos de conocimiento integral.

En la Tabla 1 se reflejan algunos de los parámetros que definen el ámbito y el contenido de los estudios precomercialización. Estos hacen referencia a los procedimientos para obtener la autorización, que abarcan desde la centralización por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hasta los propios de cada país, además de los de reconocimiento mutuo. Los contenidos de los informes integran datos administrativos, de ficha técnica

El principal reto de la vacunología es optimizar las coberturas, teniendo en cuenta el agente causante y el huésped que lo acoge.

y de calidad de producción, así como los relativos a la documentación toxicológica y los estudios clínicos.

Tabla 1. Descripción de diferentes características que definen el ámbito y el

contenido de los estudios de precomercialización de las nuevas vacunas antigripales.

<ul style="list-style-type: none">• Estudios precomercialización:<ul style="list-style-type: none">- Procedimientos para obtener la autorización- Centralizados por la Agencia Europea del Medicamento- Propios para cada país de la Unión Europea- De reconocimiento mutuo
<ul style="list-style-type: none">• Estudios precomercialización:<ul style="list-style-type: none">- Procedimientos para obtener la autorización- Centralizados por la Agencia Europea del Medicamento- Propios para cada país de la Unión Europea- De reconocimiento mutuo
<ul style="list-style-type: none">• Estudios precomercialización:<ul style="list-style-type: none">- Procedimientos para obtener la autorización- Centralizados por la Agencia Europea del Medicamento- Propios para cada país de la Unión Europea

• **Estudios precomercialización:**

- Procedimientos para obtener la autorización
- Centralizados por la Agencia Europea del Medicamento
- Propios para cada país de la Unión Europea
- De reconocimiento mutuo

Tabla 2. Distintos términos considerados en los estudios de poscomercialización de las nuevas vacunas antigripales.

• **Clásicos:**

- Seguridad
- Inmunogenicidad
- Eficacia
- Eficiencia
- Evidencia
- Equidad

• **De vanguardia:**

- Beneficios sociales
- Adecuación de costes

Líneas estratégicas

Las líneas estratégicas a seguir de cara a establecer las aportaciones de las nuevas vacunas obligan a identificar los estudios comparativos que analizan tanto la eficacia (prevención de la gripe confirmada) como la efectividad (prevención de enfermedades tipo gripe), con particular atención a la descripción de los eventos adversos asociados a las vacunas. En nuestra experiencia, para abordar el “estado de la cuestión” en los ámbitos de nuestra especialidad es útil efectuar revisiones que sigan la metodología del análisis de la evidencia y clasificar los temas con un criterio analítico (15). En este caso

Para obtener la autorización de comercialización, las vacunas deben cumplir ciertos parámetros obtenidos de ensayos precomercialización y estudios poscomercialización.

puede resultar adecuada la modalidad de revisión que contempla los componentes de la vacuna (hemaglutinina, neuraminidasa, proteína M2), la vía de administración (subcutánea, intradérmica, intranasal) y el sistema de producción (huevo embrionado, cultivo celular, proteómica-genómica) (Tabla 3).

Tabla 3. Determinados aspectos a considerar en la revisión de las aportaciones de las nuevas vacunas antigripales.

<ul style="list-style-type: none">• Componentes:<ul style="list-style-type: none">- Hemaglutinina, neuraminidasa, proteína M2- Adyuvantes • Vías de administración:<ul style="list-style-type: none">- Subcutánea- Intradérmica- Intranasal • Producción:<ul style="list-style-type: none">- Huevo embrionado- Cultivo celular- Génicas

Por lo que hace referencia a los componentes, es preciso señalar que la obtención de una vacuna universal, que induzca protección frente a diferentes subtipos del virus de la gripe y que permita obviar la necesidad de su actualización anual, se constituye en una auténtica piedra filosofal. Los candidatos a resolver este reto son la nucleoproteína y las proteínas M1 y M2. De ellos, la proteína M2 parece tener el mejor perfil, tal y como han señalado Song et al. (16). Los estudios clásicos de Treanor et al. (17) ya apuntaron a la viroporina, una proteína transmembrana de tipo III integrada en la membrana de envoltura, frente a cuyo dominio extracelular fueron capaces de obtener anticuerpos monoclonales eficientes en su bloqueo. En esta misma línea, Slepishkin et al. (18) probaron que un recombinante proteico de M2 expresado en baculovirus resultaba eficiente para acortar la excreción viral. Desde entonces, la línea de investigación ha ofrecido resultados y entre sus retos cabe apuntar la identificación de secuencias de restricción comunes a cepas humanas, aviarias y porcinas, la incorporación de un carrier eficaz y la elección de un adyuvante adecuado.

Justamente en este último ámbito de las vacunas adyuvadas

existen contribuciones (19,20) cuyo conocimiento merece ser difundido. Si conceptualmente el antígeno confiere especificidad a la respuesta inmunitaria, es el adyuvante el que posibilita su amplificación. Su mecanismo de acción es diverso, pero todos actúan como sustitutos de las señales naturales de «peligro» que estimulan y dirigen la respuesta inmunitaria (21). Entre sus requisitos debe incluirse, además de su eficacia, la seguridad, la estabilidad, ser biodegradable y resultar asequible en términos de coste. Como prototipos de adyuvantes en vacunación antigripal se encuentran el MF59 y el AS03, cuyas aportaciones se han evaluado en estudios de excelente diseño y viva actualidad (22, 23).

Entre las líneas estratégicas en la producción de nuevas vacunas antigripales, hay que destacar aspectos como los componentes de la vacuna (hemaglutinina, neuraminidasa, proteína M2), la vía de administración (subcutánea, intradérmica, intranasal) y el sistema de producción (huevo embrionado, cultivo celular, proteómica-genómica).

En cuanto a las nuevas aportaciones relativas a vías de administración innovadoras, tal vez sea la vía intradérmica la que despierta mayor interés conceptual (24,25). En esencia, entre sus ventajas, además de la inducción adecuada de respuesta inmunitaria, facilita la correcta administración e incrementa la seguridad para el profesional sanitario, debido a que incluye un dispositivo de autoprotección.

A corto plazo, se distinguen las siguientes líneas de trabajo: controlar la concordancia entre linajes circulantes y vacunales, determinar la variabilidad que imprime la deriva antigénica de los linajes animales, definir la cinética de respuesta a las vacunas en términos de persistencia de anticuerpos y de su correlación con la protección, optimizar los estudios por edades y profundizar en la inmunidad de las mucosas del árbol respiratorio.

Al considerar los nuevos sistemas de producción de vacunas merece atención la contribución de los cultivos celulares, que fue objeto de mejora recientemente por Abdoli et al. (26).

Globalmente considerados, los cultivos celulares del tipo MDCK (Madin Darby Canine Kidney) son poco restrictivos para los linajes de virus de la gripe humanos, y la progenie de viriones que en ellos se aísla es más representativa de las cepas salvajes que la obtenida en huevos embrionados. A esta ventaja cabría añadir la mayor capacidad de producción de semilla y su posible control en cuanto a programación e infraestructura. Las técnicas de proteómica y genómica permiten, como mejora sobre las precedentes, minimizar la diversidad antigénica al emplear genes o secuencias génicas y prescindir de los virus completos. En cualquier caso, el futuro inmediato permitirá esclarecer con propiedad su beneficio con una perspectiva temporal adecuada y con un balance ajustado en términos de coste-efectividad, como ocurre con otros aspectos de los servicios sanitarios (27).

Finalmente, en la Tabla 4 sugerimos algunas de las líneas de trabajo que a corto plazo deben guiar los intereses en la consecución de nuevas vacunas antigripales. Debería controlarse la concordancia entre linajes circulantes y vacunales (28), la variabilidad que imprime la deriva antigénica de los linajes animales, definir la cinética de respuesta a las vacunas en términos de persistencia de anticuerpos y de su correlación con la protección, optimizar los estudios por edades y profundizar en la inmunidad de las mucosas del árbol respiratorio (29).

Tabla 4. Distintas líneas de trabajo que a corto plazo deben presidir los intereses en la consecución de nuevas vacunas antigripales.

- Deriva antigénica de los virus de linajes animales
- Cinética de persistencia de anticuerpos
- Correlación con la protección
- Respuesta por edades
- Inmunidad en mucosas

De la conjunción de los retos que se plantean en salud pública y asistencia sanitaria, de las agencias de evaluación y de las compañías productoras de vacunas debe resultar un abordaje sensato y con resultados beneficiosos para la población a la cual sirven. El absentismo que provoca la gripe en cada temporada debiera representar un elemento de reflexión para implantar programas de vacunación en los que la adherencia debiera ser mejorada (30).

Bibliografía

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=production+influenza+vaccines>[consultado el 15 de diciembre de 2016]
- Eiros JM, Hernández B, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez Torres A (2001). Aspectos etiológicos, epidemiológicos y terapéuticos de la gripe. *American Family Physician* 8, 46-55.
- Bermejo-Martín JF, Tenorio-Abreu A, Vega T, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R (2009). Prepandemic influenza vaccines. *Lancet Infect Dis* 9, 206-7.
- Pérez Rubio A, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ y Grupo de Trabajo Gripe A H1N1nv (2010). Evaluación de la vacunación frente al virus de la gripe A H1N1 en Castilla y León. *Med Clin(Barc)* 135, 543-5.
- Subramanian R, Graham AL, Grenfell BT, Arinaminpathy N (2016). Universal or Specific? A Modeling-Based Comparison of Broad-Spectrum Influenza Vaccines against Conventional, Strain-Matched Vaccines. *PLoS Comput Biol.* 12: e1005204. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005204

- WHO Writing Group, Ampofo WK, Baylor N, Cobey S, Cox NJ, Daves S, Edwards S, et al. (2012). Improving influenza vaccine virus selection: report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14-16 June 2010. *Influenza Other Respir Viruses* 6, 142-52.
- Arinaminpathy N, Ratmann O, Koelle K, Epstein SL, Price GE, Viboud C, et al. (2012) Impact of cross-protective vaccines on epidemiological and evolutionary dynamics of influenza. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 3173-7.
- Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Hernández B, Rodríguez Torres A (2000). Gripe: de la etiología a la terapia. *Forhos* 3, 13-9.
- Eiros JM, Bermejo J, Ortiz de Lejarazu R (2009). La gripe: siempre actual. *Evid Pediatr* 5, 57.
- Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R (2005). Los virus gripales y su situación actual. *Revista Médica* 59, 88-91.
- König R, Stertz S, Zhou Y, Inoue A, Hoffmann HH, Bhattacharyya S, et al. (2010) Human host factors required for influenza virus replication. *Nature* 463, 813-7.
- Bermejo-Martín JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, et al. (2009). Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 13, R201.
- Carvajal A, García Ortega A, Sainz M, Velasco V, Salado I, Martín Arias LH, et al. (2011). Adverse events associated with pandemic influenza vaccines. Comparison of the results of a follow-up study with those coming from spontaneous reporting. *Vaccine* 10, 519-22.
- Eiros Bouza JM (2007). Manejo de la gripe epidémica. En: *Gripe, realidad actual y amenaza futura. Grupos de Infecciosas de semFYC*. Madrid: Adalaia, pp. 7-10.
- Ochoa Sangrador C, Pérez Méndez C, Solís Sánchez G, Molina Cabañero JC, Lara Herguedas J, Conde Redondo F, et al. (2007). Metodología de la Conferencia de Consenso "Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia". *An Pediatr(Barc)* 67, 435-41.
- Song JM, Wang BZ, Park KM, Van Rooijen N, Quan FS, Kim MC, et al. (2011). Influenza virus-like particles containing M2 induce broadly cross protective immunity. *PLoS One*. 6, e14538.
- Treanor JJ, Tierney EL, Zebedee SL, Lamb RA, Murphy BR (1990). Passively transferred monoclonal antibody to the M2 protein inhibits influenza A virus replication in mice. *J Virol*. 64, 1375-7.
- Slepshkin VA, Katz JM, Black RA, Gamble WC, Rota PA, Cox NJ (1995). Protection of mice against influenza A virus challenge by vaccination with baculovirus-expressed M2 protein. *Vaccine* 13, 1399-402.
- Dormitzer PR, Galli G, Castellino F, Golding H, Khurana S, Del Giudice G, et al. (2011). Influenza vaccine immunology. *Immunol Rev*. 239, 167-77.
- Wang J, Li P, Wu MX (2016). Natural STING Agonist as an "Ideal" Adjuvant for Cutaneous Vaccination. *J Invest Dermatol* 136, 2183-91.
- Pulendran B, Li S, Nakaya HI (2010). Systems vaccinology. *Immunity* 33, 516-29.
- Banzhoff A, Haertel S, Praus M (2011). Passive surveillance of adverse events of an MF59-adjuvanted H1N1v vaccine during the pandemic mass vaccinations. *Hum Vaccin*. 7, 539-48.

- Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Clark TW, Hoschler K, Lim WS, et al. (2011). Immunogenicity and safety of a two-dose schedule of whole-virion and AS03A-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccines: a randomised, multicentre, age-stratified, head-to-head trial. *Lancet Infect Dis*. 11, 91-101.
- De Juanes Pardo JR, Arrazola Martínez MP (2011). Estrategias de prevención frente a la gripe. Vacuna intradérmica. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 2010*. Barcelona: Lenoir Ediciones, 247-53.
- Bragazzi NL, Orsi A, Ansaldi F, Gasparini R, Icardi G (2016). Fluzone® intra-dermal (Intanza®/Istivac® Intra-dermal): An updated overview. *Hum Vaccin Immunother* 12, 2616-27.
- Abdoli A, Soleimanjahi H, Jamali A, Mehrbod P, Gholami S, Kianmehr Z, et al. (2016). Comparison between MDCK and MDCK-SIAT1 cell lines as preferred host for cell culture-based influenza vaccine production. *Biotechnol Lett* 38, 941-8.
- Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF, Eiros Bouza JM (2000). Evaluación económica de los servicios sanitarios. *Mapfre Medicina* 11, 282-90.
- Eiros Bouza JM, Pérez Rubio A (2015). Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España. *Rev Esp Quimioter*, 28, 39-46.
- Eiros Bouza JM, Domínguez-Gil González M, Bachiller Luque MR (2016). *Cuestiones actuales en gripe*. Eirba Analistas (ed). Iglesias Comunicación. ISBN 978-84-9463131-0-6. Valladolid, 61 pp.
- Pérez Rubio A, Eiros Bouza JM, Villar de la Fuente MJ, Cuesta Rojo M, Represa Nieto RJ, Castrodeza Sanz JJ (2014). Vigilancia del absentismo escolar en los centros educativos de Castilla y León durante la pandemia de gripe A H1N1 2009. *Electronic J Biomed* 2, 9-15.