



El Futuro en Vacunas VSR e infecciones por Streptococo grupo A

Edwin J. Asturias

Profesor de Pediatría, Infecciosas y Epidemiología

Escuelas de Medicina y Salud Pública - Universidad de Colorado



University of Colorado
Anschutz Medical Campus



Contenido

- Descubrimientos de la inmunología humana y las vacunas
- Los saltos tecnológicos que anticipan una nueva era en vacunas
- Vacuna de Virus Sincitial Respiratorio: el retorno
- Vacuna de Estreptococo del Grupo A: un desafío pendiente

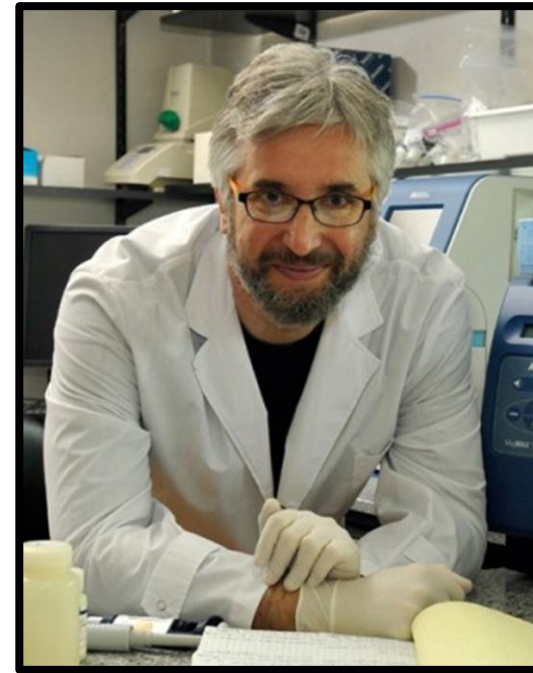
Posibles conflictos

- Grants de investigación de Pfizer para estudiar la transferencia de Ac maternos VSR
- Miembro de varios DSMB para vacunas COVID-19, Chik y Norovirus



Un merecido tributo

- Fundada en 2003, el equipo liderado por Fernando Polack en Argentina ha elucidado no solo mecanismos claves inmunitarios, patológicos pero también de determinantes de salud para el VSR.
- Hoy la fundación Infant, es probablemente el líder en estudios clínicos de vacuna VSR a nivel mundial, con la participación de cientos de profesionales de salud argentinos.





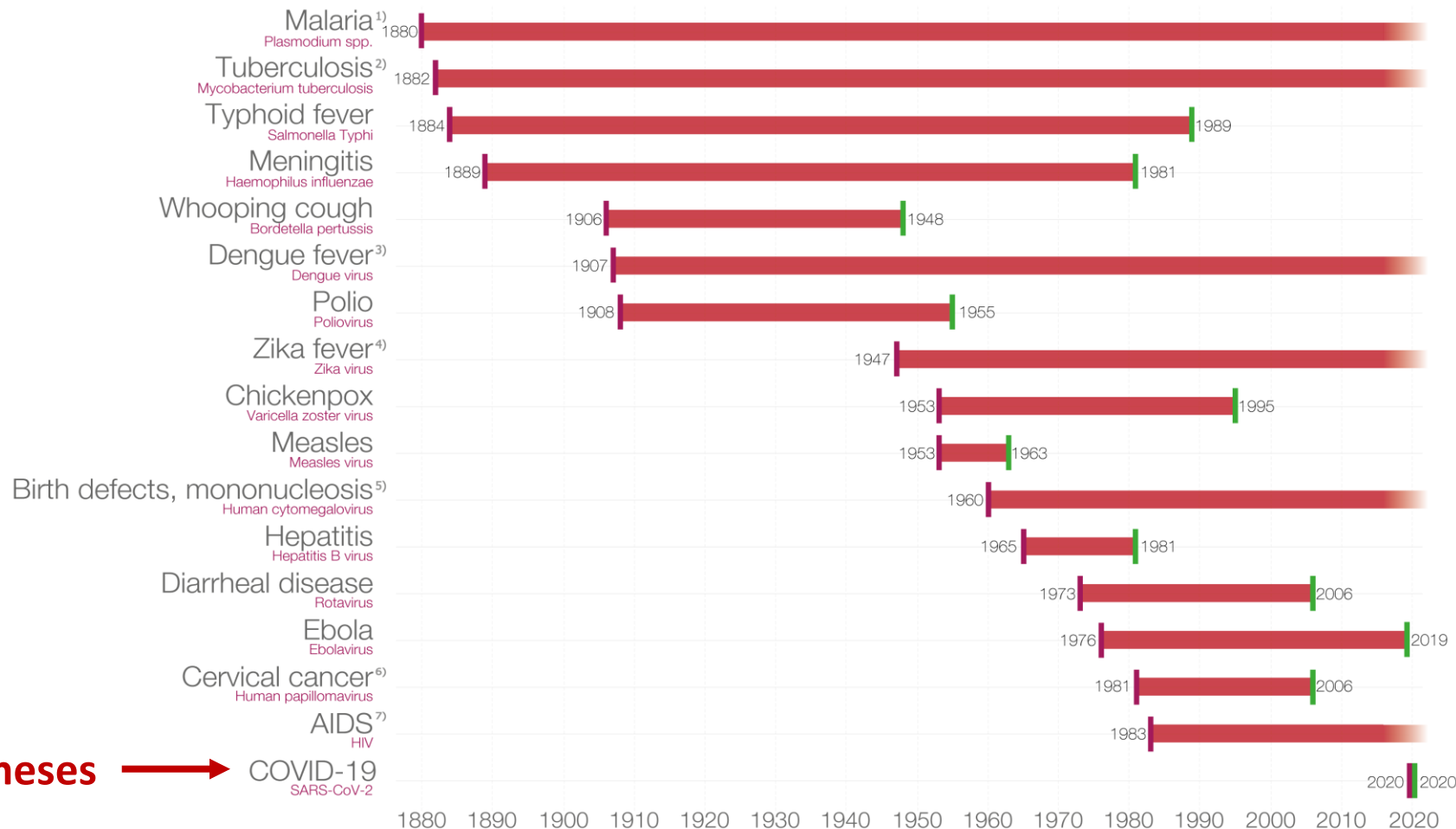
El año 2020 fue un hito en el avance de tecnologías para vacunación

Desarrollo vacuna COVID-19 en 11 meses

Vaccination innovation, from 1880 to 2020

Our World in Data

Disease
Infectious agent
year in which the agent was linked to the disease
year in which the vaccination was licensed in the US



1) - 2016 vaccine RTS,S undergoing pilot trials in select countries after being approved by European regulators in 2015.
2) - The only approved vaccine is bacilli Calmette-Guérin (BCG), developed in 1921 but its efficacy in adults is variable. Other tuberculosis vaccines are currently in development.
3) - 2016 partially effective vaccine CYD-TDV, sold under the brand name Dengvaxia.
4) - Successful first human clinical trials of a vaccine against the virus in 2016. Only in 2016 did the WHO issue statements of concern about the zika virus' links to Guillain-Barré Syndrome (GBS) and microcephaly.
5) - A number of vaccine candidates are under investigation.
6) - Not all cervical cancers are caused by the HPV virus and the HPV vaccine can protect against other cancers caused by the HPV virus.
7) - 2009 efficacy findings for vaccine candidate RV 144 has shown some promise. In stage III human trials.



Abordaje convencional (empírico) en el diseño de vacunas – 1790-2000

Basado en Organismo

- **Vivas atenuadas**
 - SPR, Polio Sabin, Viruela, Fiebre Amarilla, rotavirus
- **Inactivada**
 - Polio Salk, hepatitis A, rabia

Basado en Sub-unidades

- **Proteínicas**
 - Hepatitis B
 - Influenza
 - VPH
- **Toxoides**
 - Tétano
- **Carbohidratos conjugados**
 - Hib, PCV, MenACWY, GBS



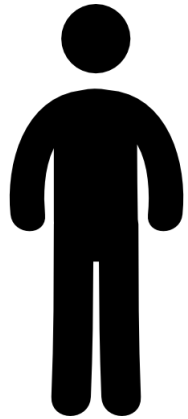
Diseño empírico vs. racional de vacunas

- **Desarrollo tradicional de vacunas ha sido en gran parte empírico**
 - Virus completamente inactivados
 - Virus atenuados a través del paso por cultivo de animales o tejidos o por adaptación al frío
- **Desarrollo Racional de Vacunas**
 - Aprovechar el conocimiento de las respuestas inmunitarias eficaces para diseñar vacunas que provocan una respuesta específica que se prevé sea protectora.
 - Cambio hacia el diseño racional de vacunas gracias al desarrollo de nuevas tecnologías



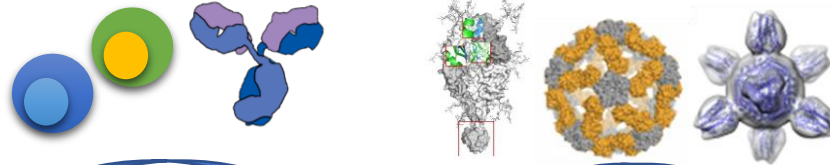
Proceso de Diseño de Vacunas – Racional/BES

Aislamiento de células inmunes o suero

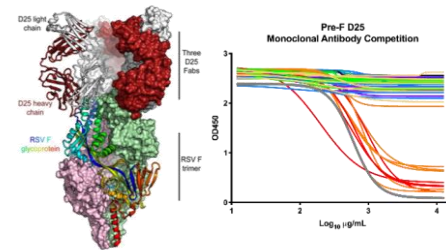


Persona Infectada

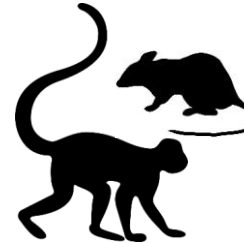
Diseño de vacuna



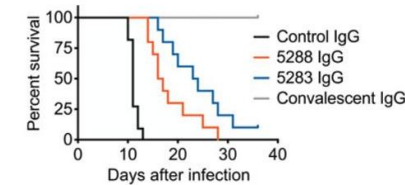
Identificación de epítomos o áreas asociadas a actividad neutralizante



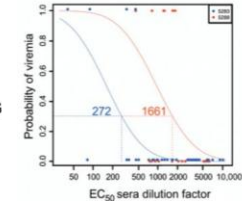
Evaluación en modelo animal



Aislamiento de células inmunes/suero



Confirmación de la respuesta inmune deseada y correlativos de protección

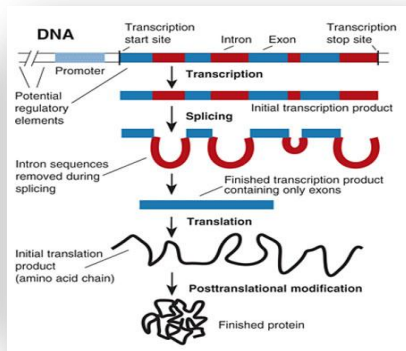




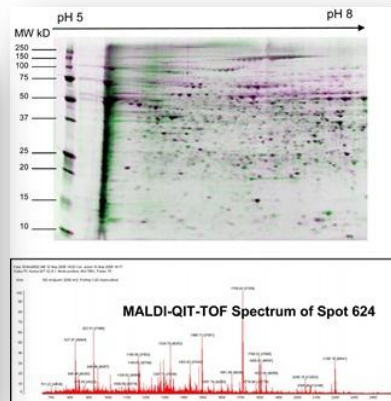
Secuenciación



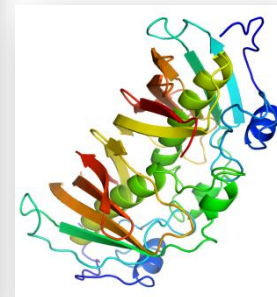
Genómica Funcional



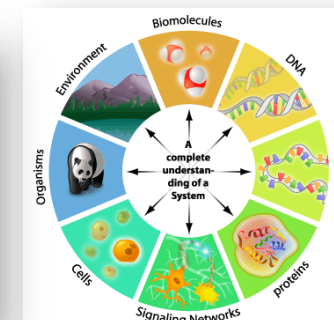
Proteómica



Genómica estructural

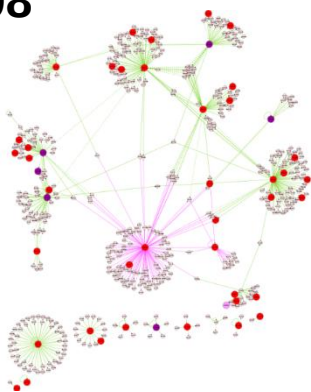


Sistemas biológicos

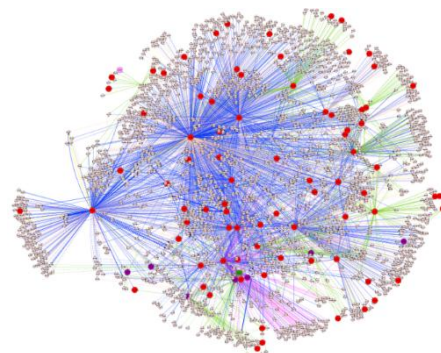


Bioinformática

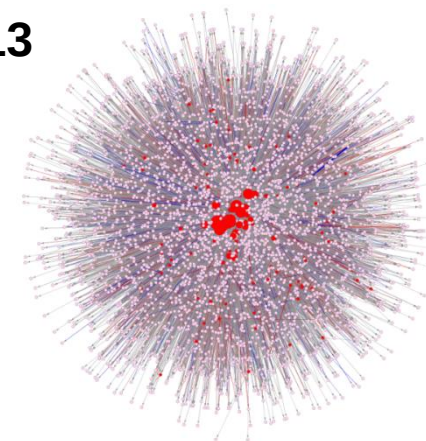
2008



2012



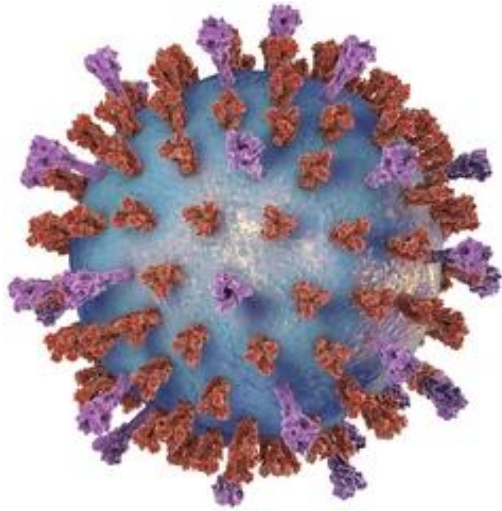
2013



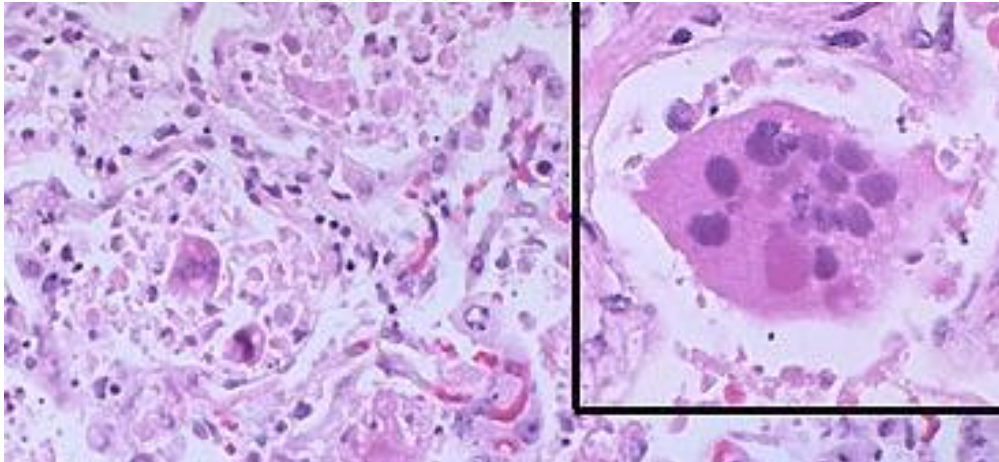
Identificación de antígenos en la era genómica



Virus Sincitial Respiratorio (VSR)



shutterstock.com • 510419221

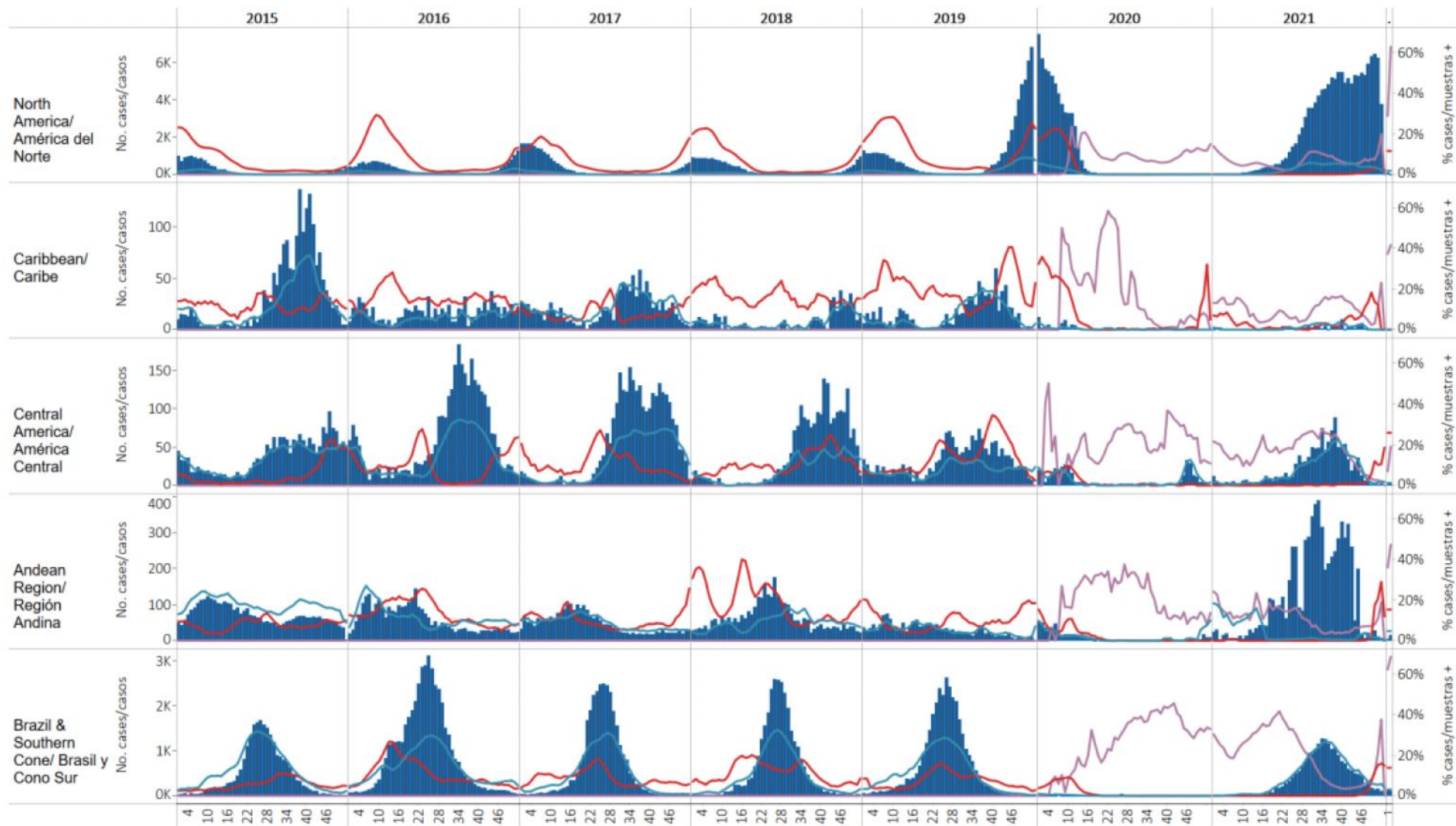


- Virus **ARN** pleomorfo de la familia de los **paramixovirus** (virus del sarampión, paperas y MPh)
- Causa más común de **hospitalización respiratoria** en lactantes y la reinfección frecuente en la vida ~5-20% de la población por año
- Las **proteínas F** virales hacen que las membranas celulares vecinas se fusionen, creando grandes sincitios multinucleados.
- **No hay aun vacuna disponible aprobada**



Respiratory syncytial virus (RSV) circulation by Subregion, 2015-22

Circulación virus respiratorio sincitial (VRS) por subregión, 2015-22



Cono Sur

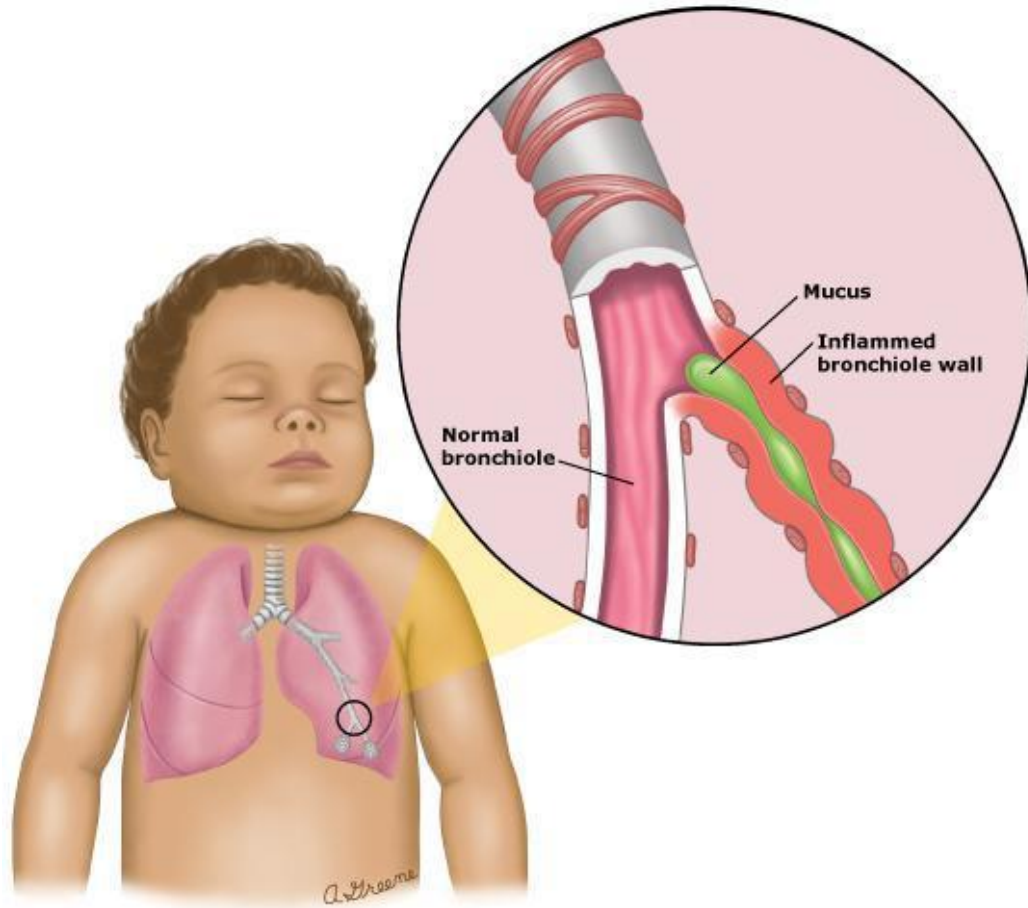
Please note that the flu, rsv, and sars-cov-2 (+) % line is computed with a 3 week average.
Tenga en cuenta que la línea de flu, vsr y sars-cov-2 (+) % se calcula con un promedio de 3 semanas.

Respiratory viruses/ Virus respiratorios

■ RSV/ VRS (+) % ■ % Flu (+) ■ % SARS-CoV-2 ■ RSV/VRS



Fisiopatología Virus Sincitial Respiratorio (VSR)



- Incubación 2-3 días, y excreción viral promedio 11 días
- $R_0 = 10-25$
- Infecta preferentemente las células epiteliales apicales y los neumocitos alveolares tipo 1
- Respuesta del huésped a la infección por VSR mediada por IFN-tipo 1 y citosinas IL-8 y CCL5
- Respuesta de linfocitos CD4 y CD8
- Reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos



Clínica Virus Sincitial Respiratorio (VSR)



- VSR produce hospitalización en 2% niños < 6 meses de edad
- 2.3% de las muertes neonatales en el mundo y 6.7% entre 1-11 meses
- Presentación clínica:
 - IRS con bronquiolitis
 - Neumonía viral
 - Apnea en infantes < 3 meses
- 20% desarrollan reactividad bronquial en 1er año post-VSR
- No secuelas a largo plazo



Neumonías a nivel global



- 31% causadas por VSR
- 33 millones de IRAs
- 3.1 millones hospitalizaciones
- 118,200 muertes

Muertes por Virus Sincitial Respiratorio



- >99% de muertes en PBMI



- Solo 24% acceso a cuidado intensivo



20-50% hospital

50-80% en comunidad

Lugar de fallecimiento
por VSR



2-4 meses

1-5 meses

Edad a la muerte

Costos Totales de morbi-mortalidad VSR

- **US\$ 3-13 billones en costos médicos**
- 8.7% en costos no-médicos
- 36.7% costos indirectos

Impacto esperado de vacunas de VSR

Muertes prevenidas

DALYs (x1000)

Vacuna materna 3 (IC^{95%} 1-11)

98 (IC^{95%} 16-308)

Ac monoclonales 5 (IC^{95%} 1-16)

137 (IC^{95%} 23-423)

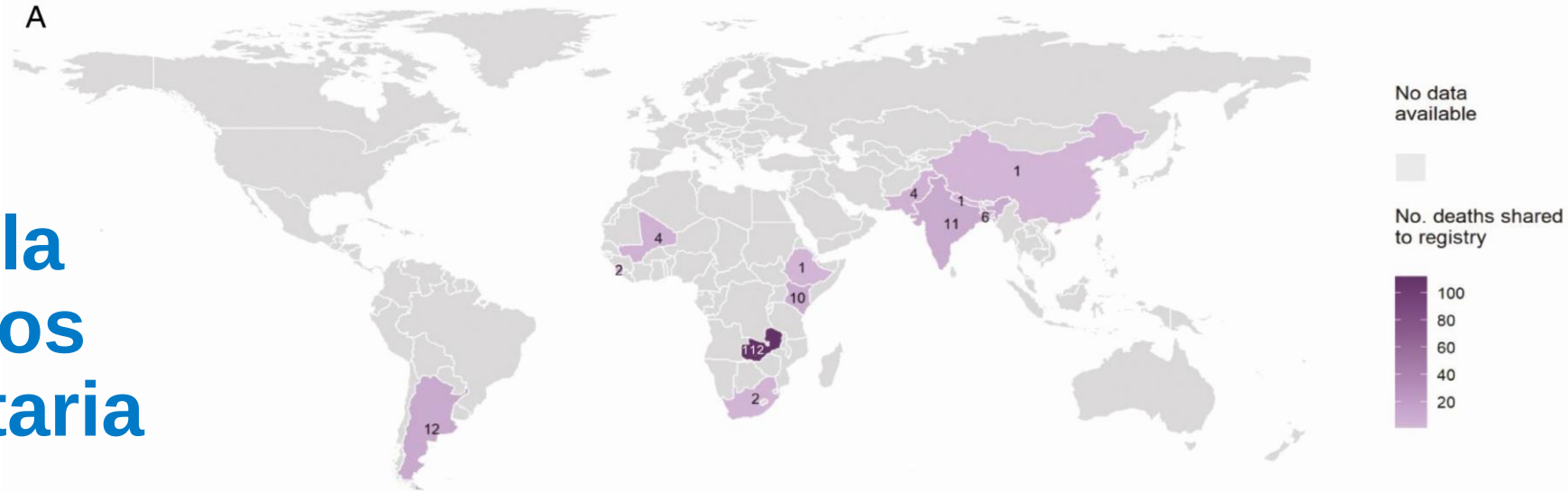


Mapa mundial de la mortalidad en niños <12 años comunitaria por VSR

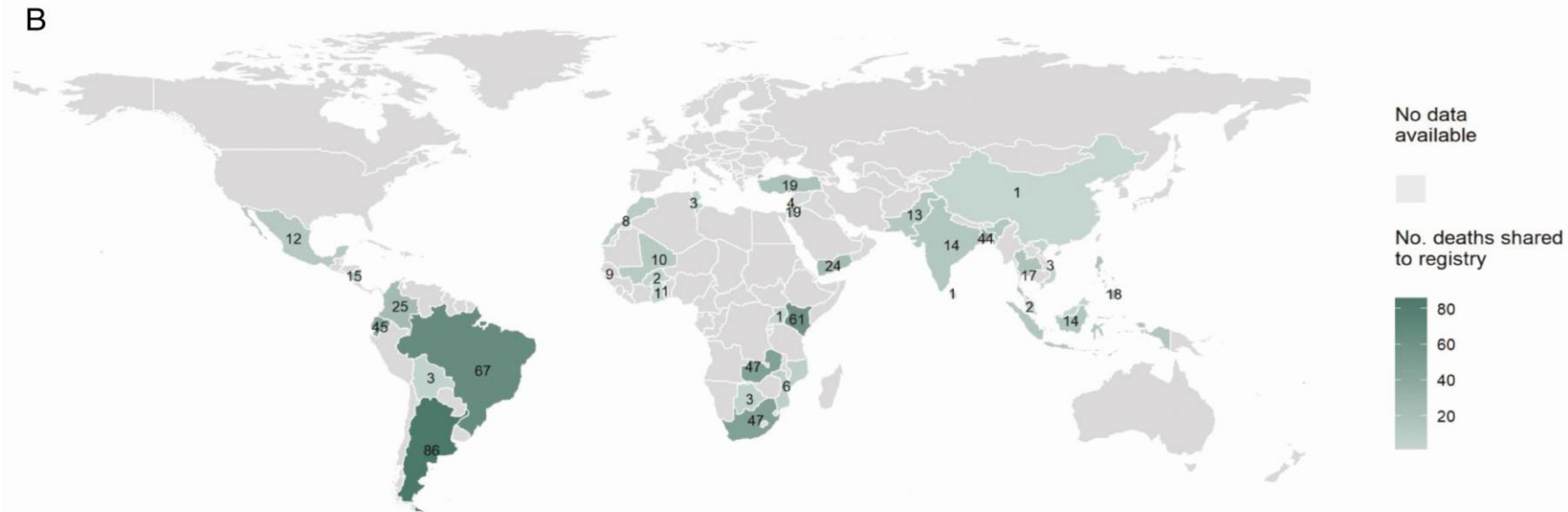
Clin Infect Dis, 2021; 73:S229–S237

<https://doi.org/10.1093/cid/ciab528>

A

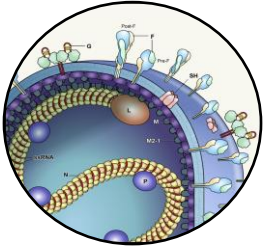


B



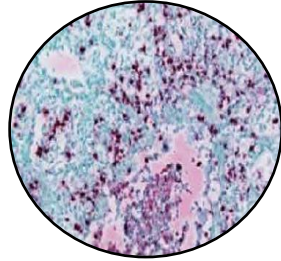


Historia de las vacunas para prevenir VSR



Virus VSR
Aislado en
chimpancés con
bronquitis

1956



**Enfermedad aumentada
por VSR en 80%**
Preescolares seronegativos
pre-vacunación

1966-67

1967-69

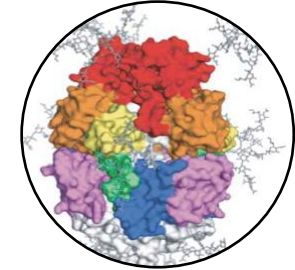
**Vacuna inactivada
por formalina VSR**
4 estudios en EUA



**Elucidación del mecanismo
de "pecado inmunitario"**
Fernando Polack

1998-2021

**Anticuerpos de baja afinidad
Descarga inflamatoria por
complemento**



B. Graham & col
Ingeniería proteómica
estabilización proteína F

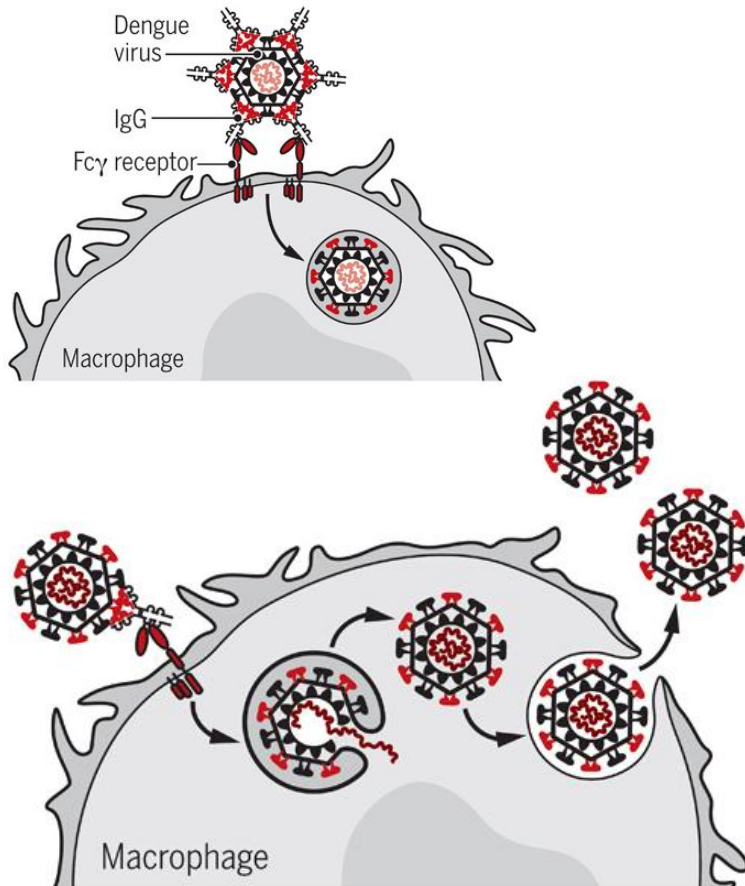
2018-2020

Vacuna post-fusión F
(Novovax)
Estudio de fase III



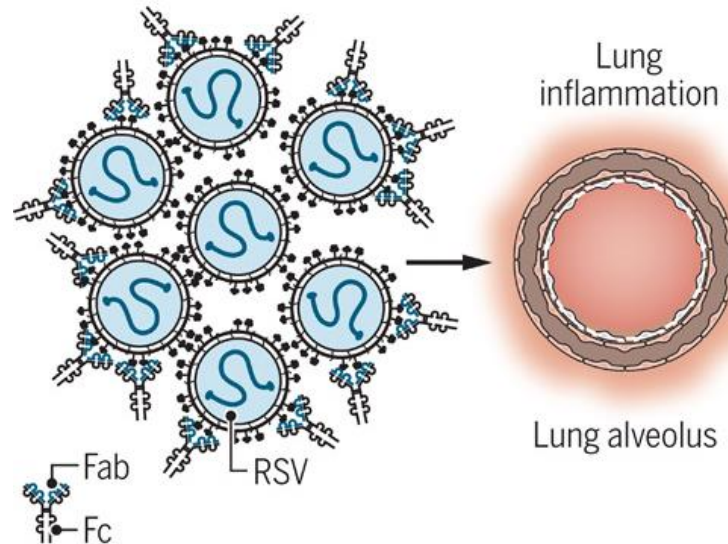
Enfermedad Respiratoria Amplificada por Vacunas

Amplificación por anticuerpos en Dengue

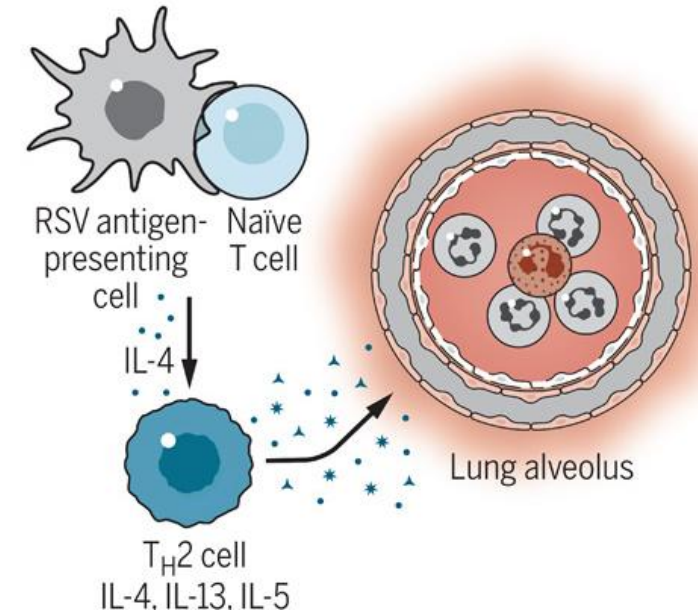


Amplificación asociada a Vacuna de VSR

Deposito de Complejos Inmunes

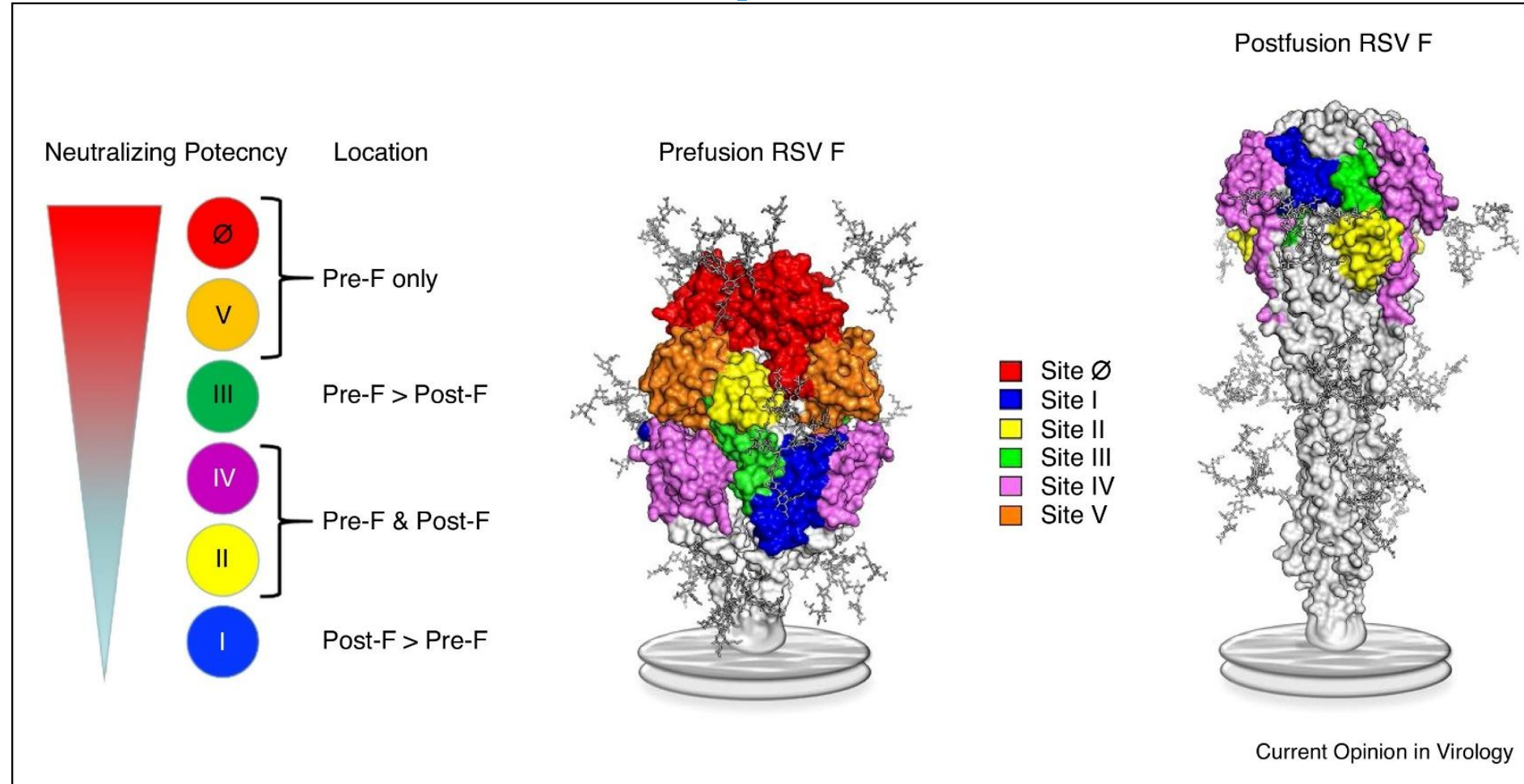


Respuesta cel-T CD4 TH2sugada



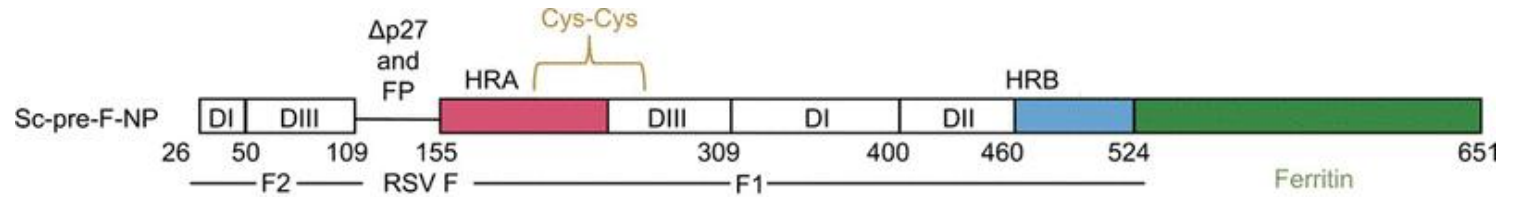


Diseño de Antígenos basado en Estructura del Virus Sincitial Respiratorio

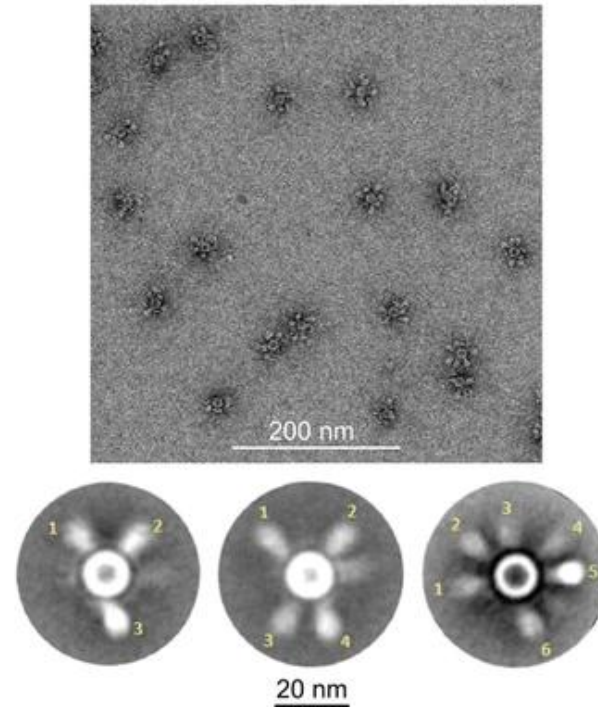




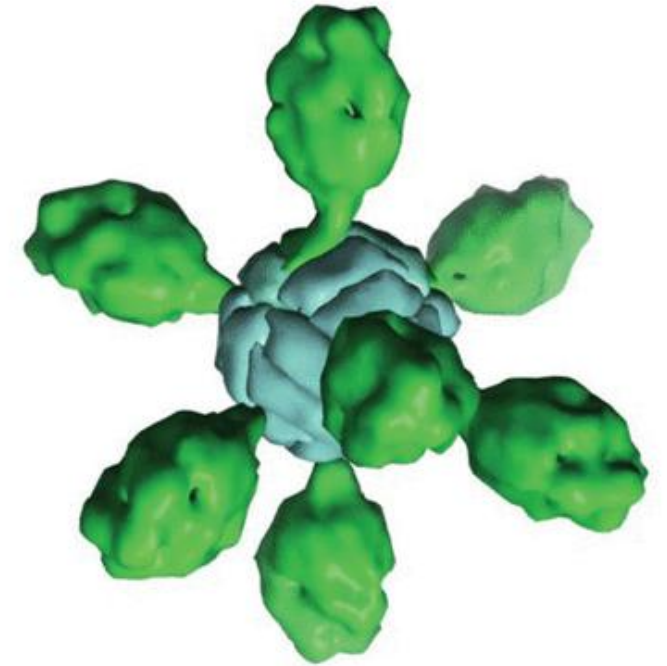
Vacuna VSR-F de nanopartículas para protección de VSR en infantes (Novavax)



A



B





Evento Adverso	Vacuna VSR	Placebo
Embarazadas reportando eventos adversos hasta los 180-días postparto		
Numero de madres participantes	3045	1581
Cualquier evento adverso post vacuna VSR-F— no. (%)	2501 (82.1)	1204 (76.2)
Reacciones hasta 7 días después de la vacuna	1737 (57.0)	653 (41.3)
Reacción local a la inyección	1240 (40.7)	157 (9.9)
Reacción sistémica	1255 (41.2)	611 (38.6)
Fiebre de cualquier severidad hasta 7 días después de la inyección	37 (1.2)	25 (1.6)
Eventos relacionados y severos ±	2 (<0.1)	4 (0.3)
Eventos adversos que requirieron atención medica	1534 (50.4)	802 (50.7)
Eventos adversos serios— no. (%) §	906 (29.8)	455 (28.8)
Eventos adversos de interés en el embarazo y puerperio acorde al protocolo— no. (%) §	377 (12.4)	

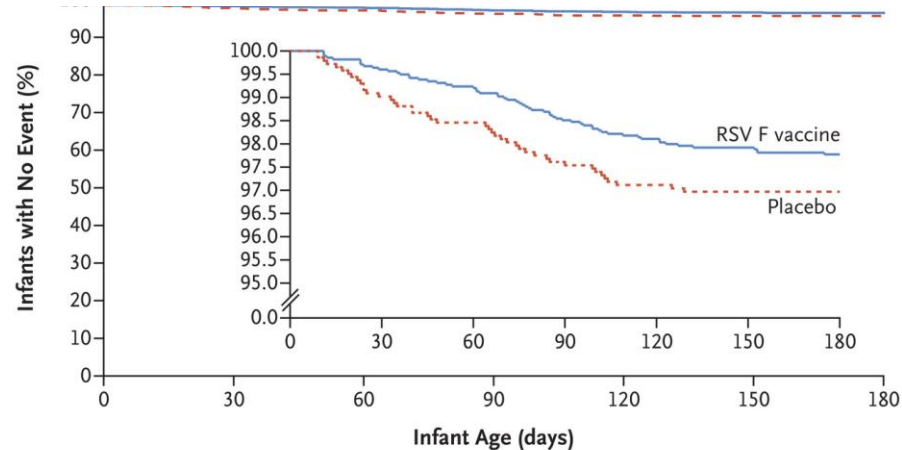
Madhi SA et al N Engl J Med 2020; 383:426-439

DOI: 10.1056/NEJMoa1908380



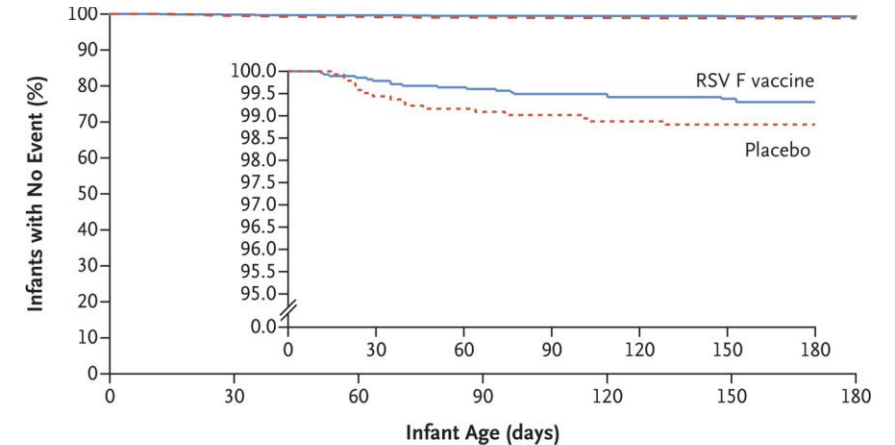
Eficacia de la vacuna VSR-F contra enfermedad en el lactante

IRAB asociada a VSR medicamento significativa



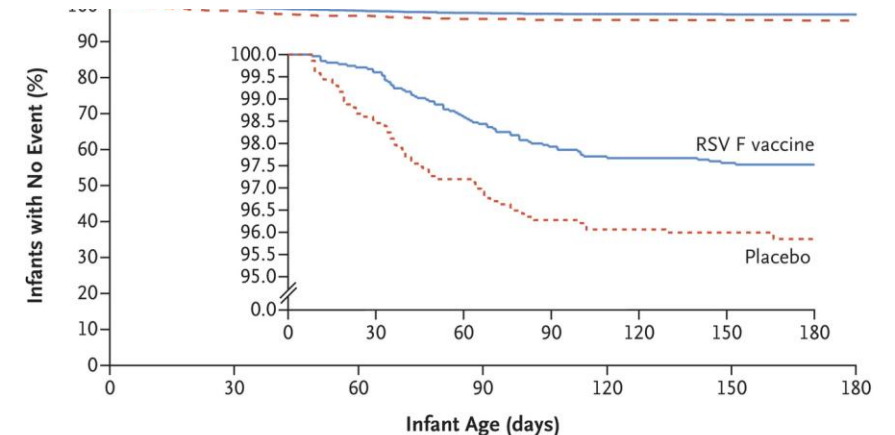
No. at Risk							
RSV F vaccine	2765	2745	2726	2694	2667	2653	2653
Placebo	1430	1412	1399	1377	1365	1359	1352

IRAB asociada a VSR con hipoxemia



No. at Risk							
RSV F vaccine	2765	2750	2737	2721	2703	2693	2677
Placebo	1430	1418	1409	1397	1390	1385	1378

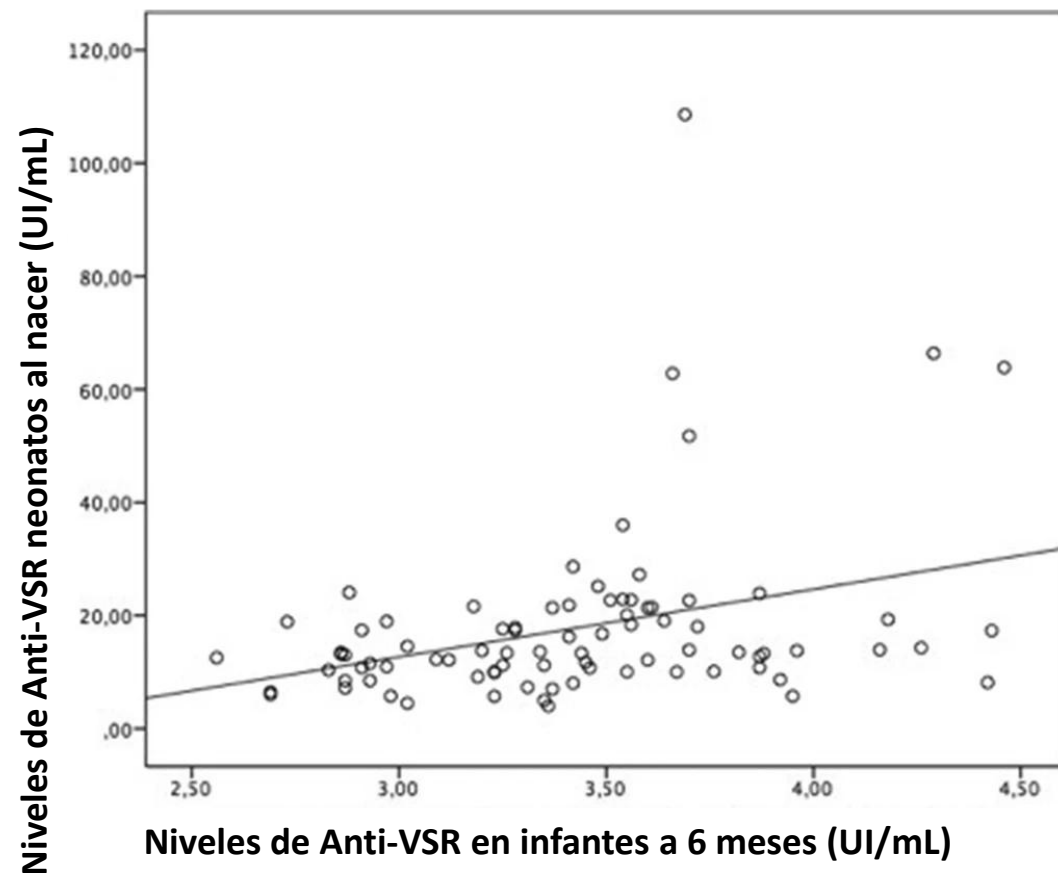
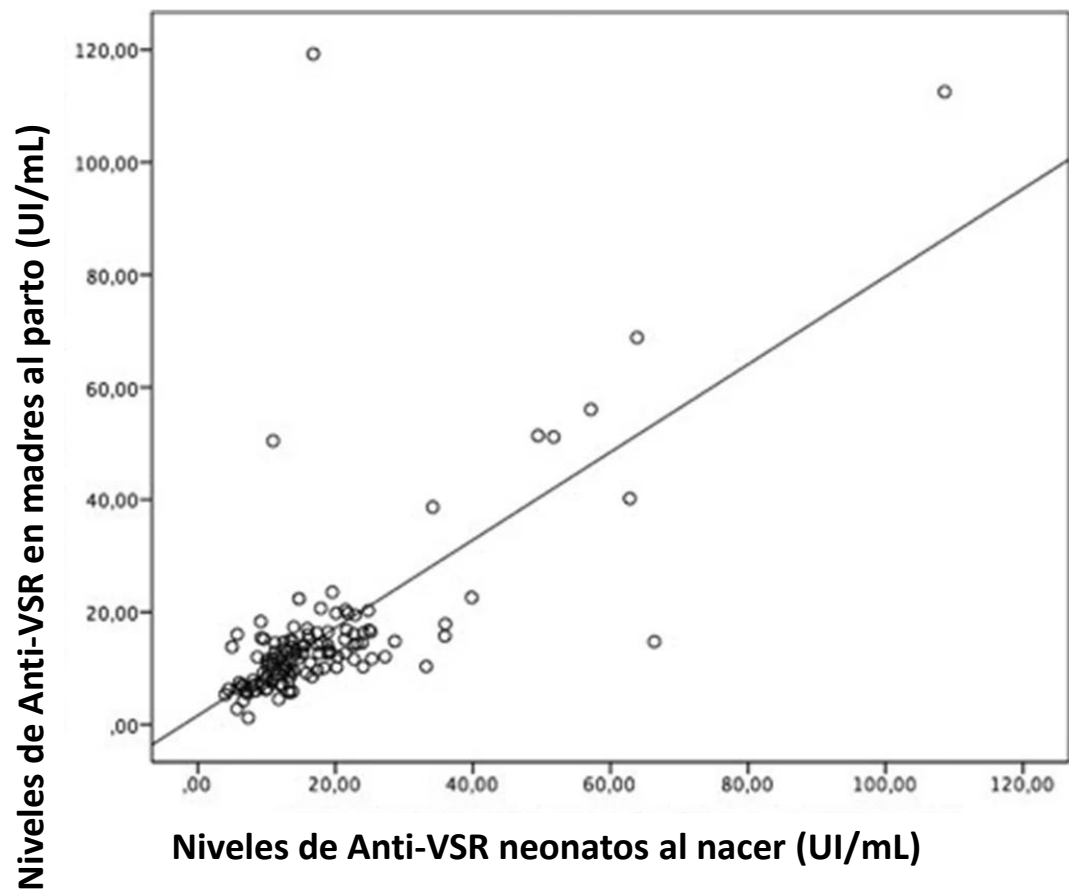
IRAB asociada a VSR requiere Hospitalización



No. at Risk							
RSV F vaccine	2765	2745	2709	2678	2655	2643	2627
Placebo	1430	1405	1381	1358	1350	1345	1336



Correlación de niveles de anticuerpos maternos VSR y los niveles en infantes al nacer y al sexto mes





Influencia de la prematuridad y el bajo peso al nacer en la transferencia transplacentaria de anticuerpos en una población rural de África

Specific antibody	Neonatal antibody level				
	Pre-term-LBW <i>n</i> = 34 (SD)	<i>p</i> -v*	Term-ABW <i>n</i> = 130 (SD)	Term-LBW <i>n</i> = 31 (SD)	<i>p</i> -v†
MeV (IU/ml)	1.12 (±0.22)	0.01	3.42 (±0.37)	1.03 (±0.15)	0.02
TT (IU/ml)	1.23 (±0.15)	0.02	3.42 (±0.27)	3.03 (±0.27)	0.76
DT (IU ml)	1.10 (±0.18)	0.02	2.76 (±0.31)	2.17 (±0.17)	0.46
HSV1 (AU/ml)	1.01 (±0.01)	0.03	2.33 (±0.17)	1.23 (±0.21)	0.03
VZV (AU/ml)	2.13 (±0.28)	0.01	5.34 (±0.17)	2.23 (±0.21)	0.02
RSV (AU/ml)	0.14 (±0.21)	0.03	0.34 (±0.14)	0.20 (±0.19)	0.02

*,† The geometric mean of each antibody level is compared with the level in term-ABW babies.

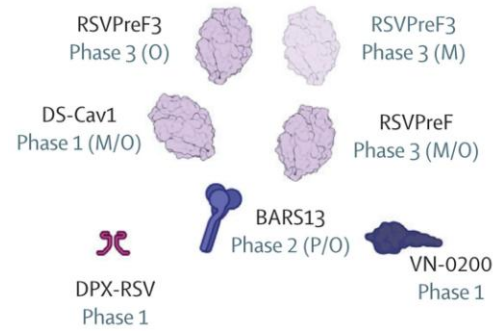
AU = arbitrary unit.

- La prematuridad se asoció significativamente con una reducción en la transferencia de anticuerpos para HSV1, DT, VSR y VZV
- Inmadurez de las funciones del receptor Fc placentario en las primeras etapas de la gestación

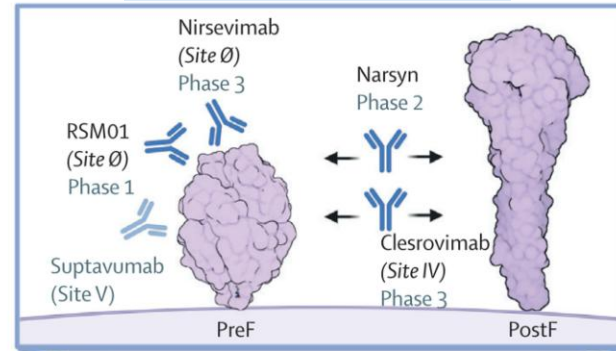
JOkoko JB, et al Trop Med Int Health. 2001 Jul;6(7):529-34.
doi: 10.1046/j.1365-3156.2001.00741.x.



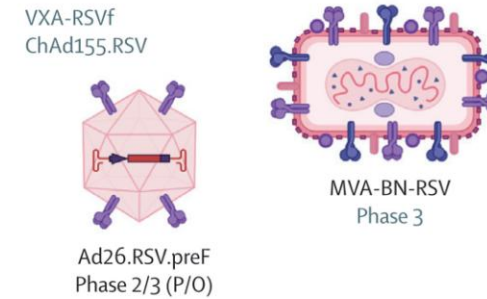
Vacunas de subunidad



Inmunoprophilaxis



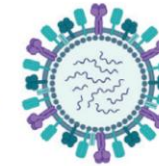
Vectores recombinantes



Vacunas quiméricas

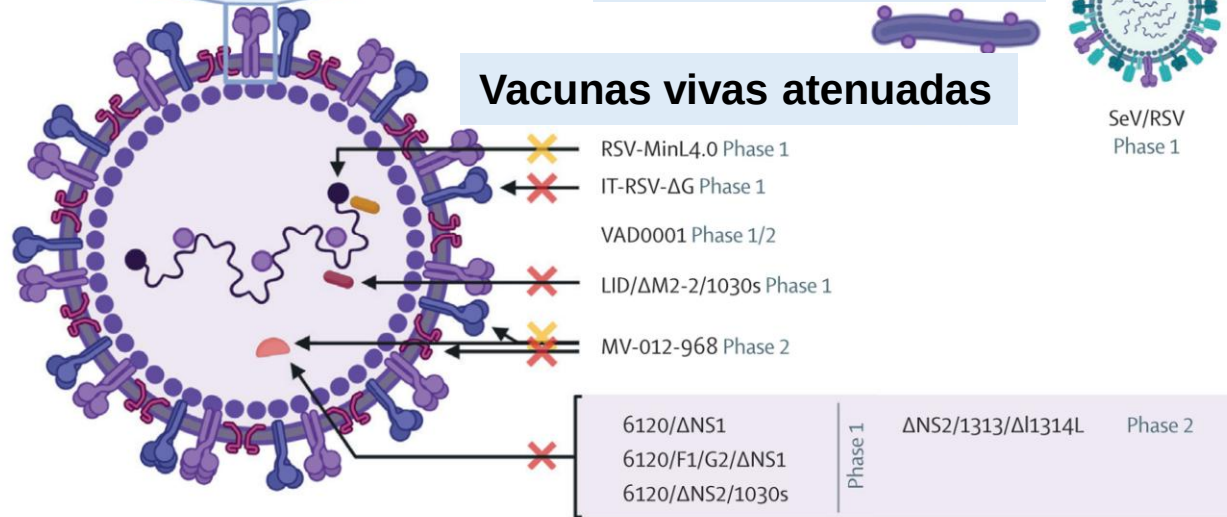
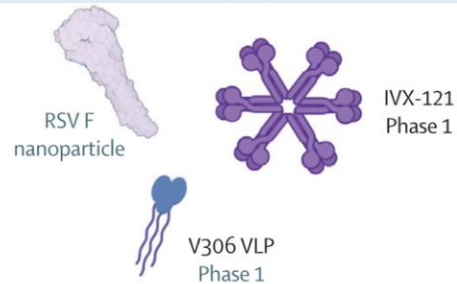


Vacunas vivas atenuadas



SeV/RSV
Phase 1

Vacunas basadas en partículas



Fusion protein (F)



Glycoprotein (G)



Small hydrophobic protein (SH)



M2-1



M2



Deletion



Nucleoprotein (N)



Large polymerase protein (L)



Nonstructural protein (NS)



M2-2



Alteration

6120/ΔNS1
6120/F1/G2/ΔNS1
6120/ΔNS2/1030s

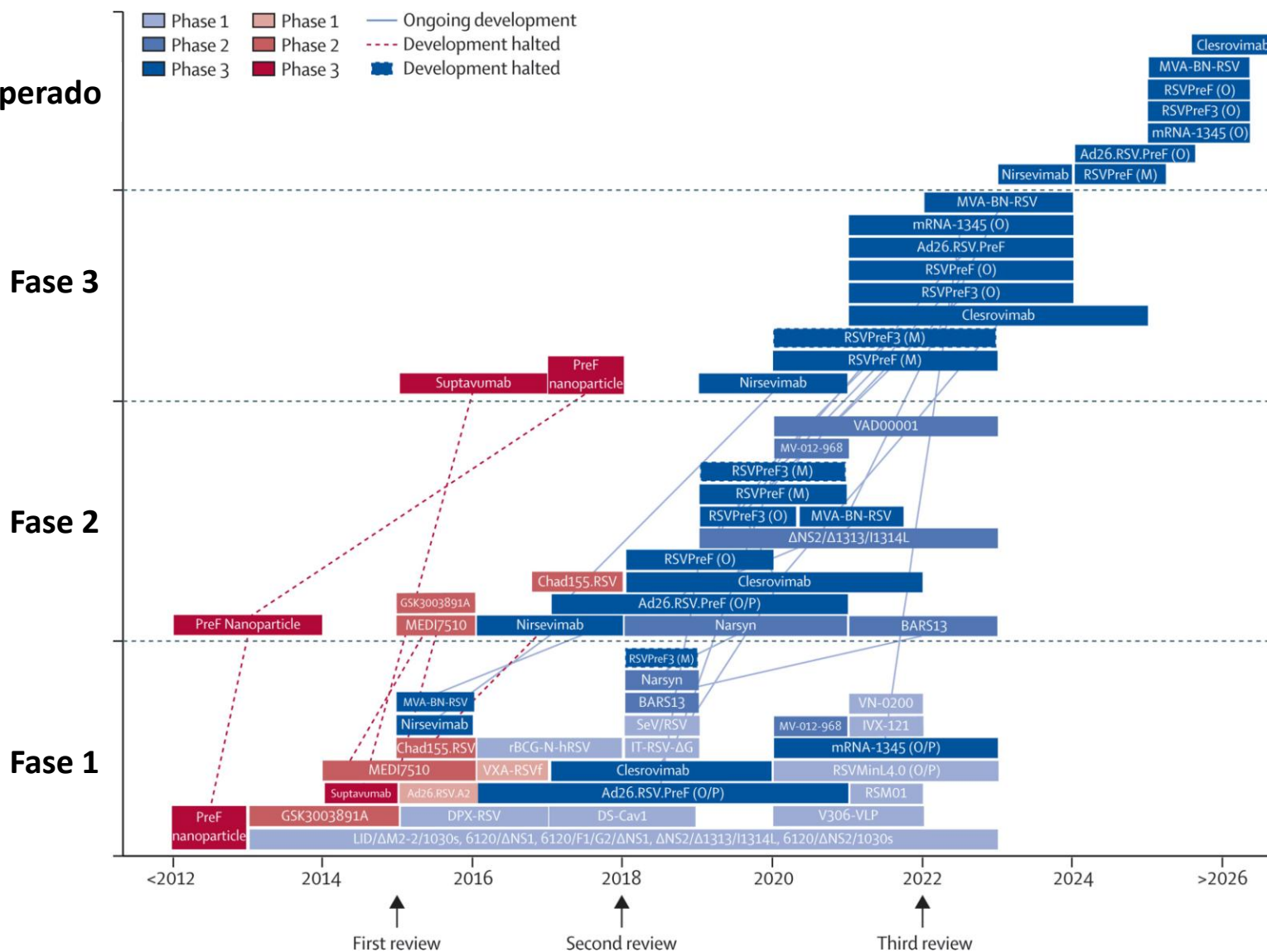
Phase 1

ΔNS2/1313/Δ1314L

Phase 2



Registro esperado



Fase de Desarrollo de Vacunas contra el VSR en el 2022



Streptococcus pyogenes

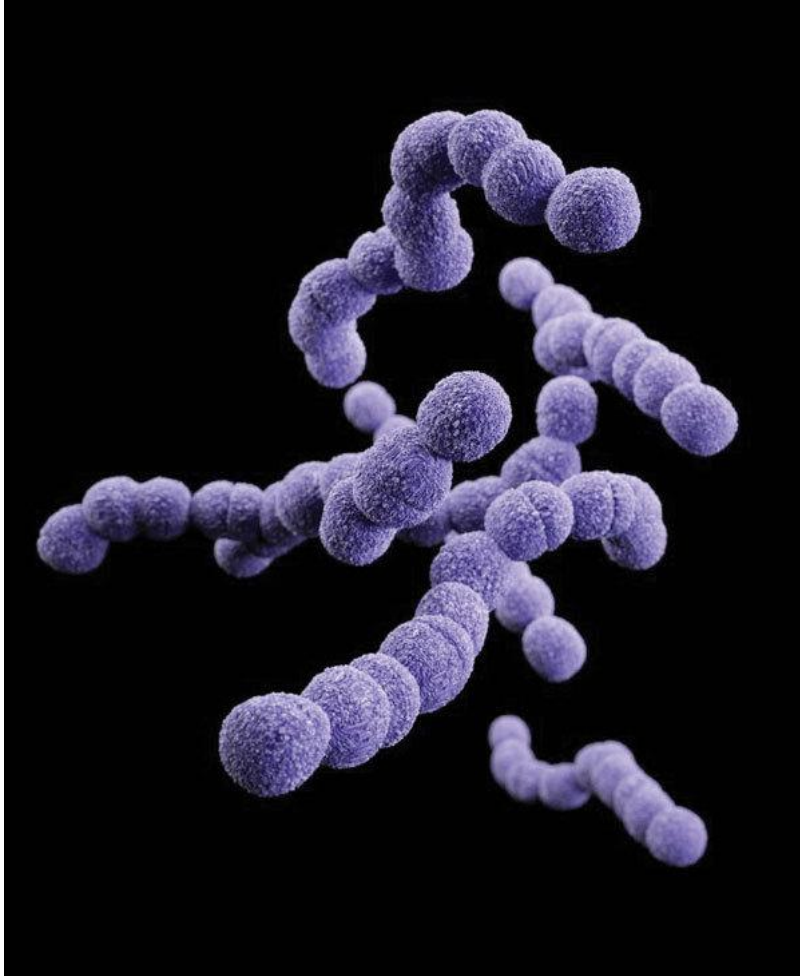


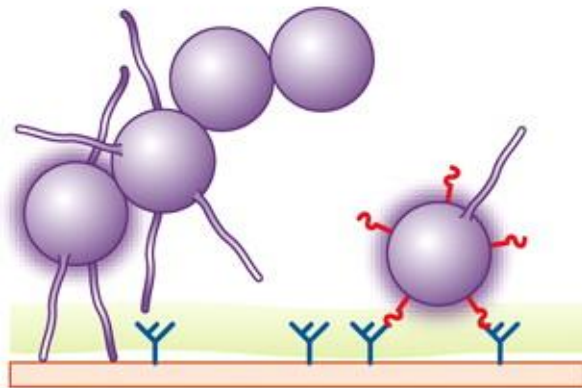
Image source: CDC

- **Coco Gram-positivo** extracelular, no-móvil y no esporulad.
 - Antígeno Lancefield **grupo A**
- 1% a 5% de personas sanas colonizadas en faringe, recto o vaginal
 - **Niños 2-17%**
- Formación de **Biofilm** utilizando el mecanismo de **Rgg2/3**



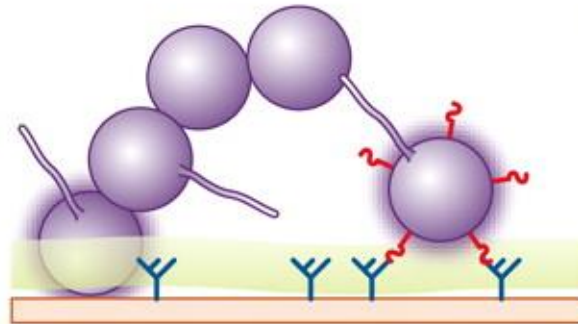
Secuencia temporal de adherencia y colonización del *Streptococcus* del grupo A en la faringe

A. Pioneros



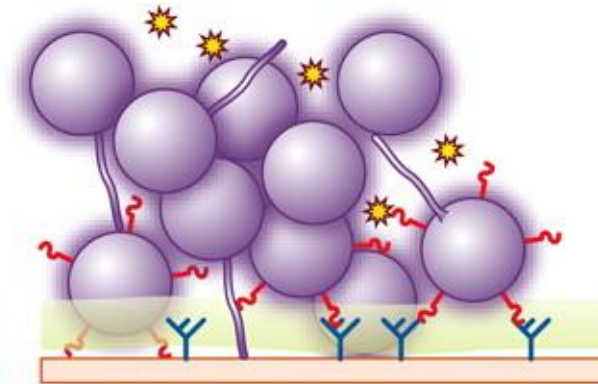
Adherencia prologada
Entrecruzamiento molecular

B. Colonizadores



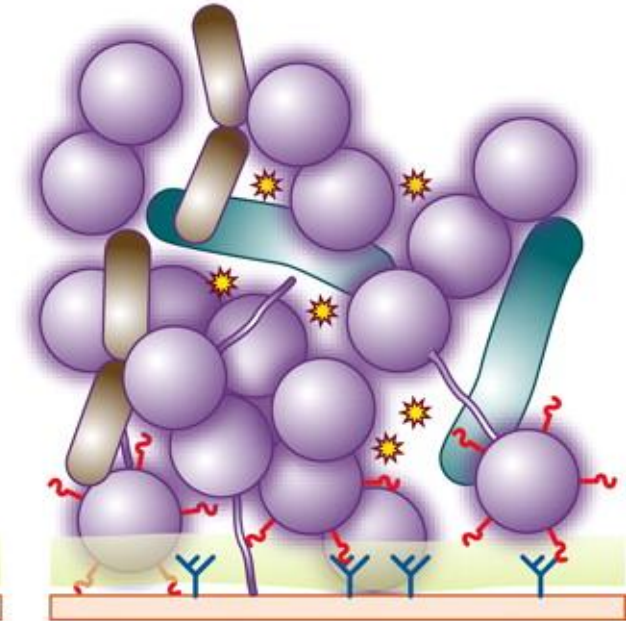
Adherencia corta
Afinidad alta
Especificidad

C. Sociedad



Sensación ambiental
Formación de PEC
Quorum de detección

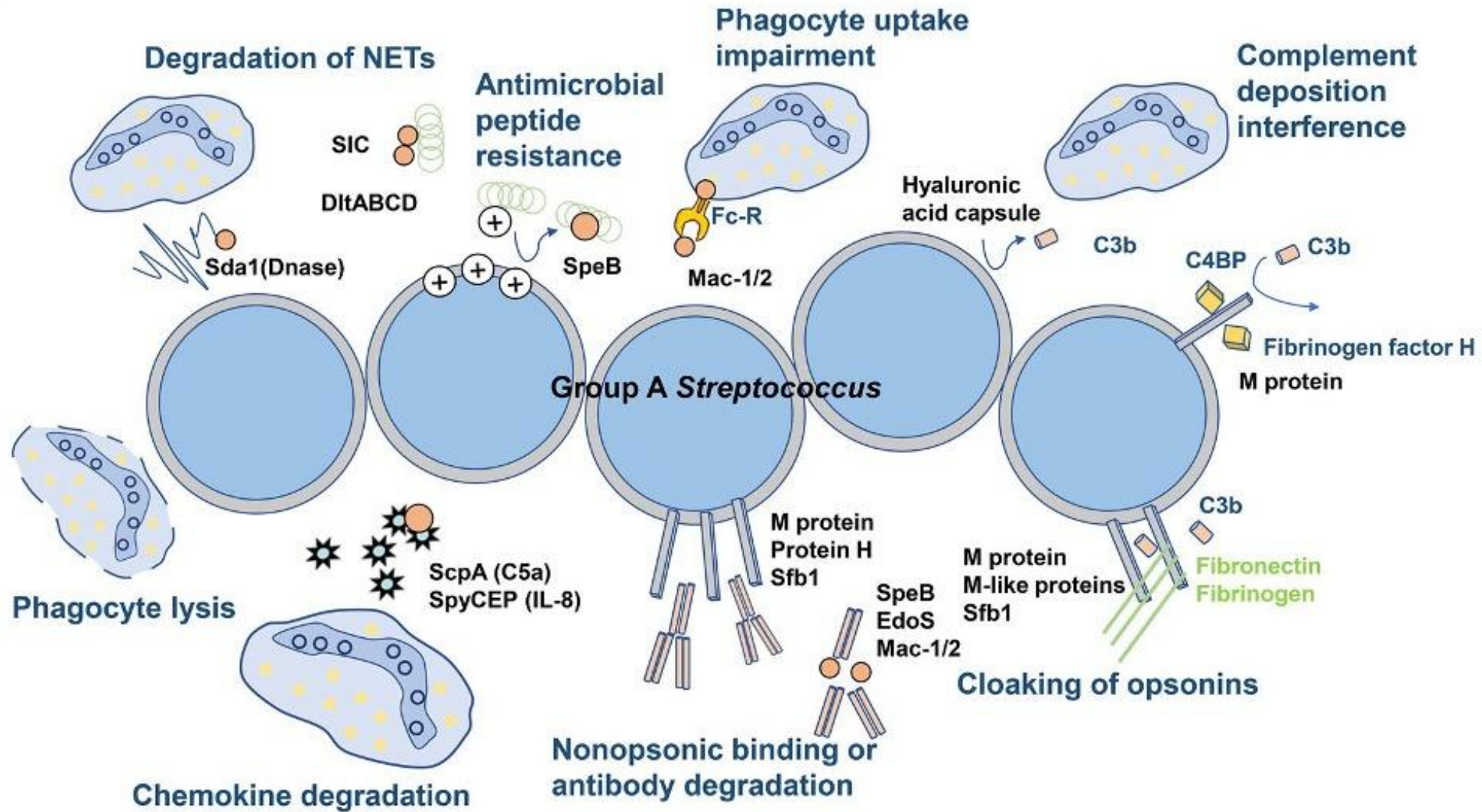
D. Comunidad



Señalización célula-célula
Coagregación
Sinergia metabólica
Intercambio genético



EGA es un patógeno hábil para la evasión inmune



Categoría de Enfermedad

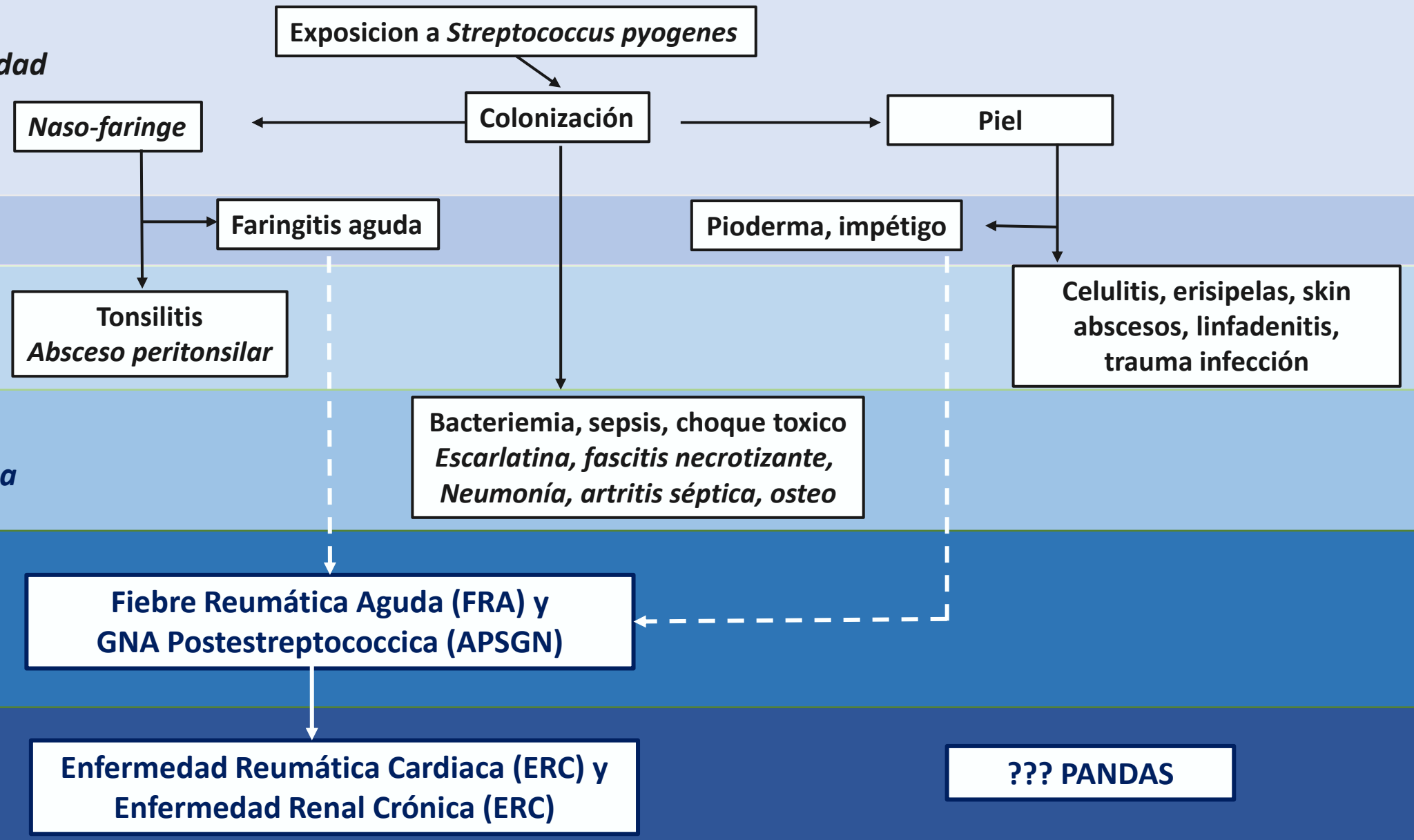
Superficial

Invasión Local

**Invasión sistémica y
Enfermedad toxigénica**

Mediada Inmune

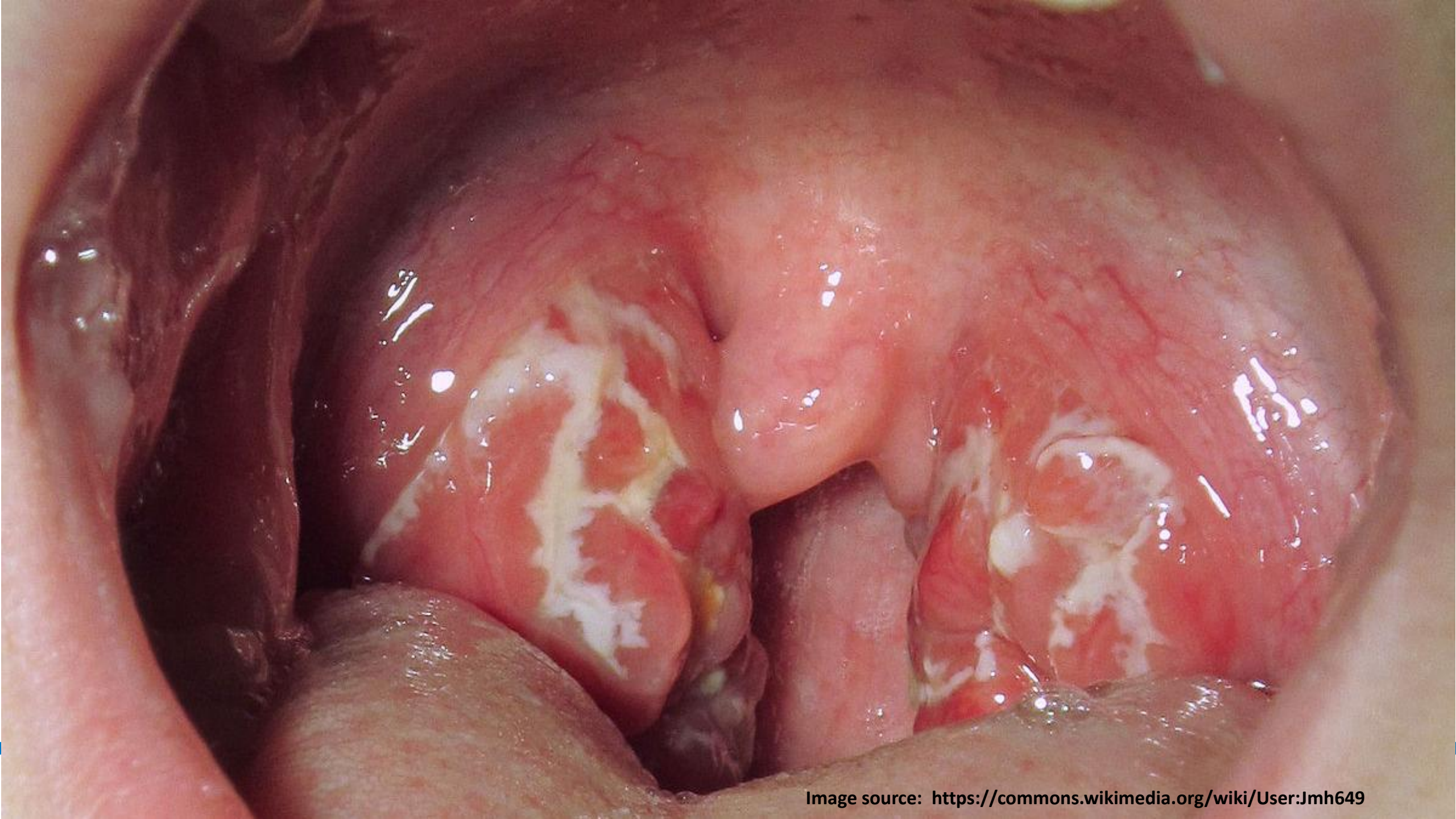
**Secuela de
Inmunomedida**





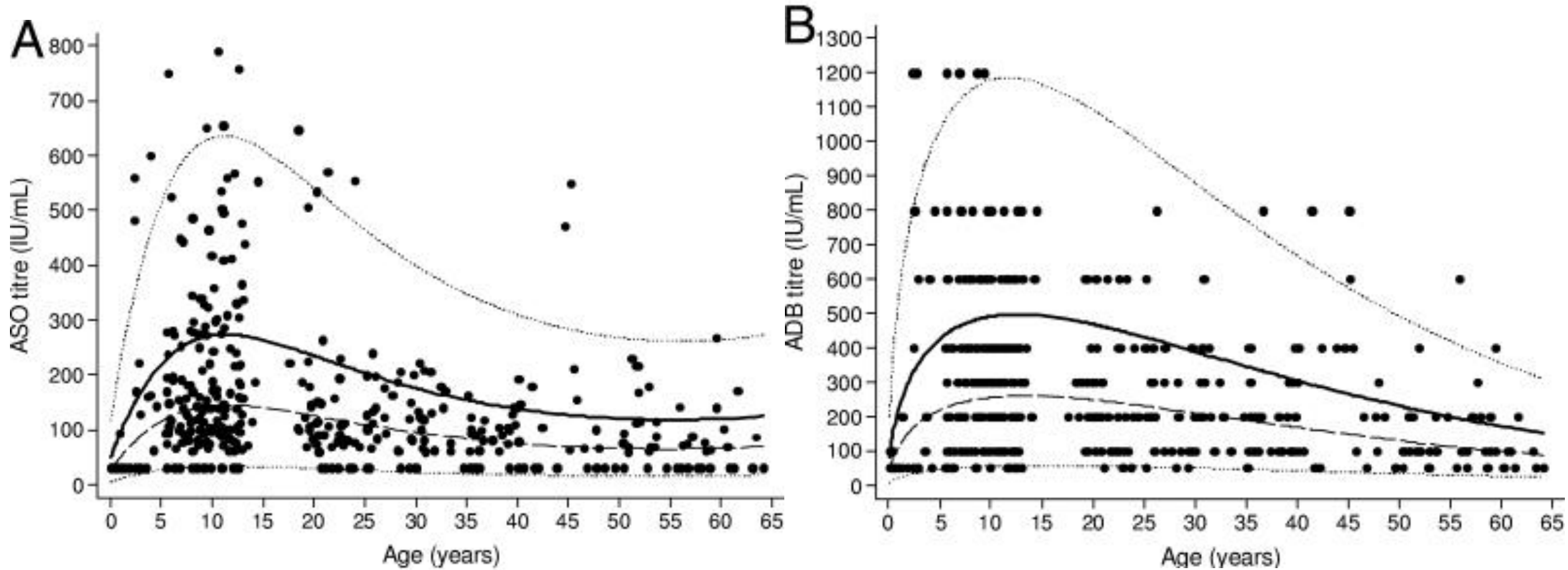
Tipos de proteína M y su patogenicidad humana

Tipo M	Faringitis y FRA	*Impétigo & infecciones de piel	GN aguda	Enfermedad invasiva EGA	SCTE & SuperAg
M1	+			+	+
M2		+	+		
M3	+			+ (NF)	+
M5-6	+				
M12				+	
M14-18-19	+				
M24	+				
M49		+	+		
M57-59-60		+	+		



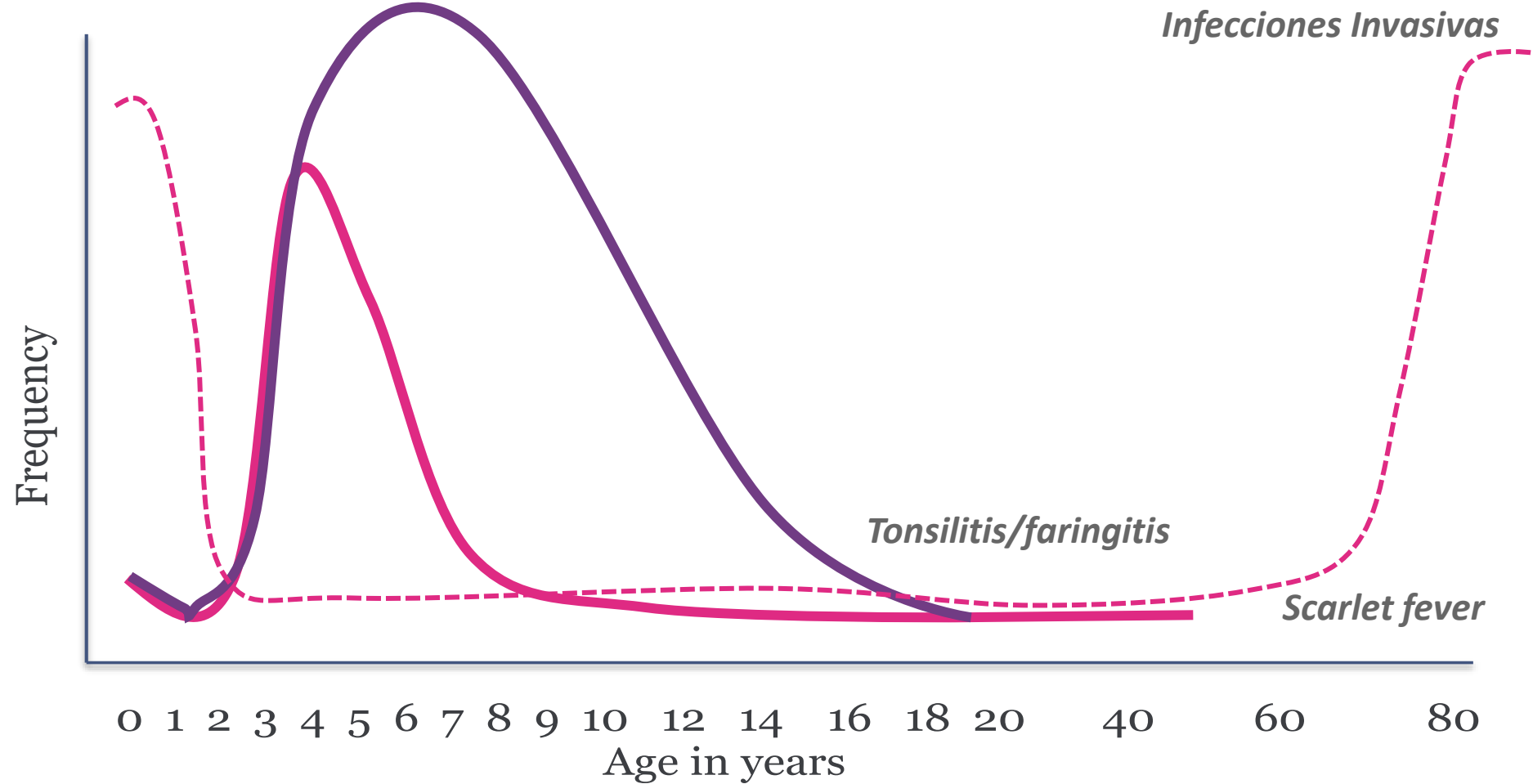


Prevalencia de títulos de ASO (A) y DNAsa (B) por grupo de edad en Australia





Inmunidad a EGA se adquiere y “pierde” con la edad





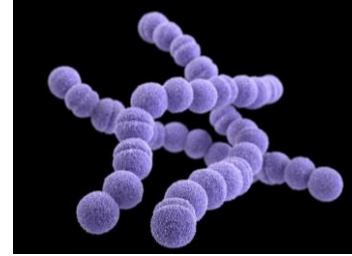
Historia de las vacunas para prevenir EGA



S. pyogenes
Causa de fiebre escarlatina



Lancefield
S. pyogenes
Tipos M



Vacunas SGA inactivadas
Militares y estudiantes Med
Inmunidad a proteína-M
No protección



B. Massell
Hospital de Samaritanos
Boston, EUA

1796

1884-85

1925

1928-40

1940

1940-1960

1965-1967

Section of Epidemiology and State Medicine.
President—Dr. JOHN C. McVAIL.

Immunization against Scarlet Fever.
By S. MONCKTON COPEMAN, F.R.S., M.D., F.R.C.P.
(Emeritus Lecturer on Public Health, Westminster Hospital Medical School.)

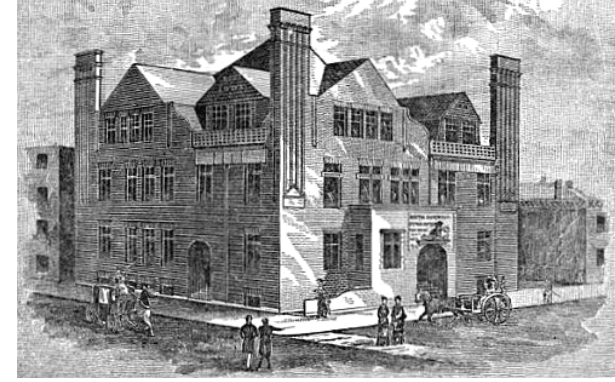
TYPE-SPECIFIC PROTECTION AND IMMUNITY FOLLOWING
INTRANASAL INOCULATION OF MONKEYS WITH
GROUP A HEMOLYTIC STREPTOCOCCI*

By ROBERT F. WATSON, M.D.,
Lieutenant Commander, Medical Corps, United States Naval Reserve,
SIDNEY ROTHBARD, M.D., AND HOMER F. SWIFT, M.D.

Niños inoculados con toxina *Dick* (3 dosis en 3 semanas)
“no reacciones locales y constitucionales serias”
EA inmediatos: fiebre y erupción escarlatiniforme
>165,000 vacunados desde 1920 en EUA



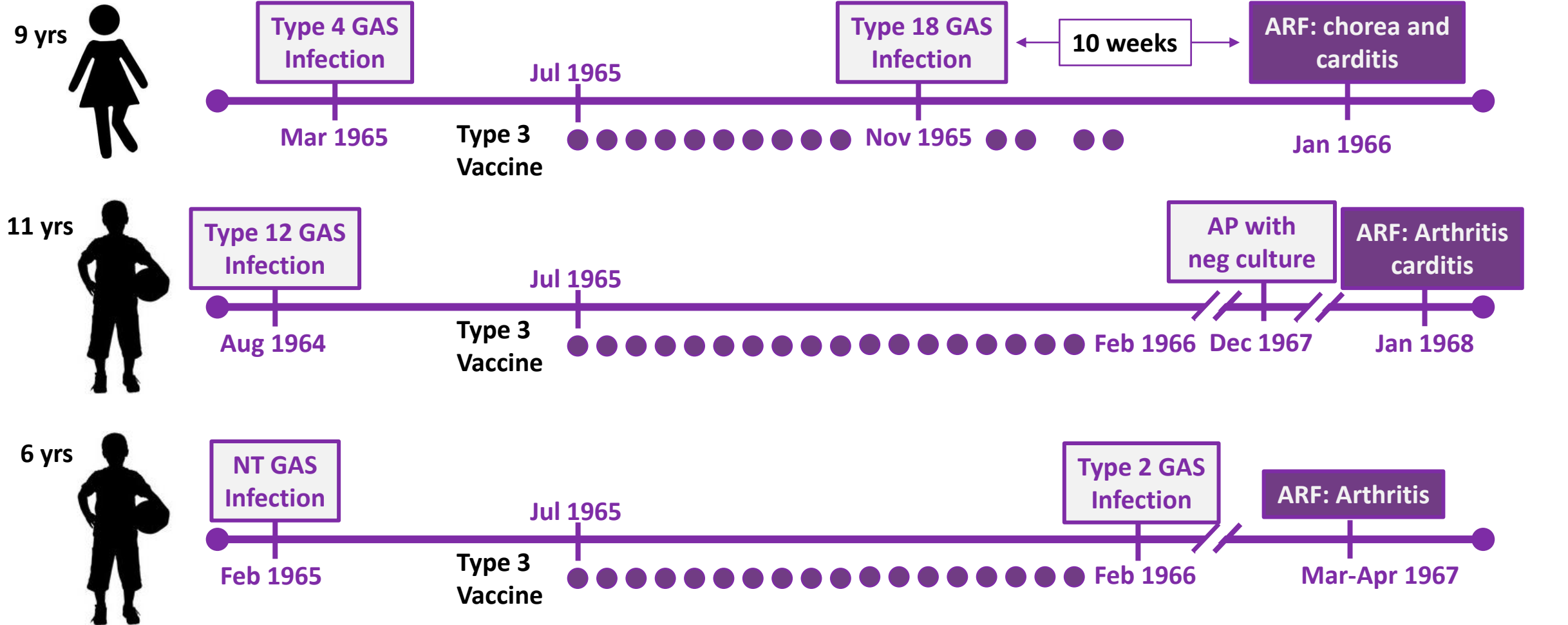
Vacuna proteína-M tipo 3 EGA en USA



- Estudio conducido entre 1965 y 1967 en el Hospital de Niños del Buen Samaritano, Harvard, **Boston**
- Extracto al calor de proteína **M tipo 3 del *S. pyogenes*** parcialmente purificada usando ribonucleasa y disuelta en timerosal
- 21 hermanos sanos de 106 pacientes con **fiebre reumática aguda**
- **Inyecciones SQ semanales** de concentraciones en escalada limitadas por reactogenicidad (**18 a 33 semanas**)
- 30 meses de observación - 18 episodios de faringitis a *S. pyogenes* (ninguno de tipo 3)
- **Grupo control historico:** niños no vacunados (hermanos de FRA) bajo observación por 15 años - 447 episodios de faringitis a *S. pyogenes* y **5 casos de FRA (1%)**.



ESAVIs severos en el estudio vacuna tipo 3 en Boston

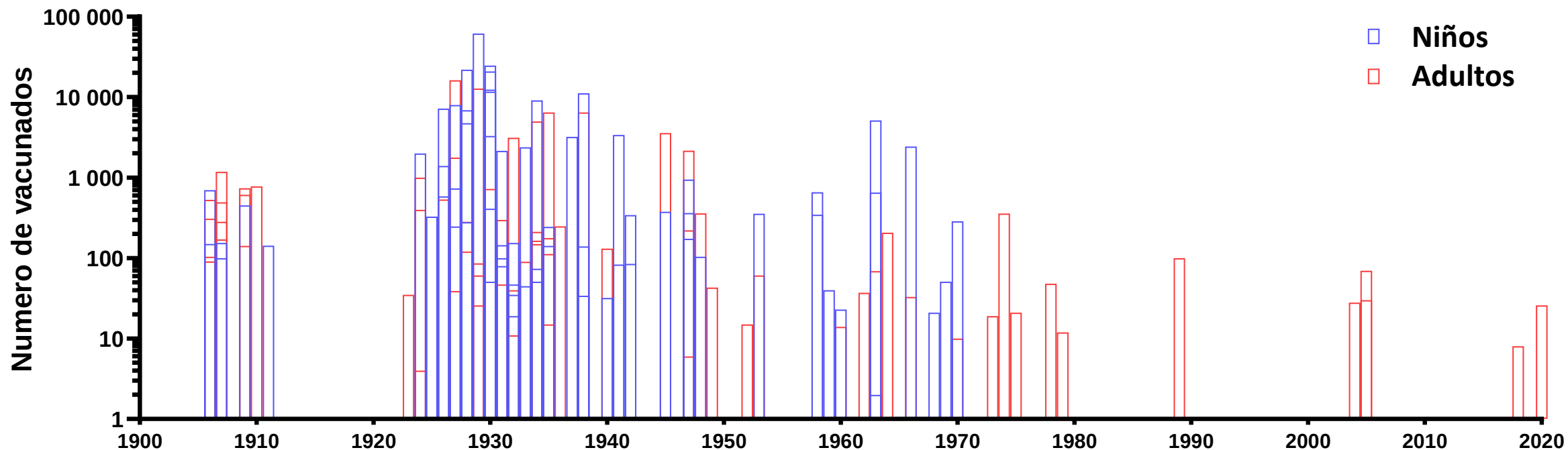


Tasa de ataque 0.9-1.1% vs **11.1%** en 18 hermanos vacunados



Vacunas contra EGA en los pasados 100 años

- 135 ensayos clínicos de vacunas contra *S. pyogenes* de **1920 a 2019**
- Estimado de **>320,000 sujetos** inoculados con **vacunas EGA** investigacionales





Clinical and laboratory findings

B

Jones Criteria

Major

Sydenham's Chorea (20-30%)

Carditis (+ echocardiogram) (50-70%)

Subcutaneous nodules (1-8%)

Erythema Marginatum (1-8%)

Polyarthritis (45-65%)

Minor

Prolonged P-R on ECG AV block (20-25%)

Poly/Mono arthralgia or aseptic monoarthritis (10-20%)

Fever (60-70%)

Elevated ESR or CRP (50%-91%)

Elevated or rising titre of antistreptolysin O (ASOT) or anti-DNAase titre or positive throat culture for GAS infection

Evidence of preceding infections

C

Host tissue reactive

Antibodies

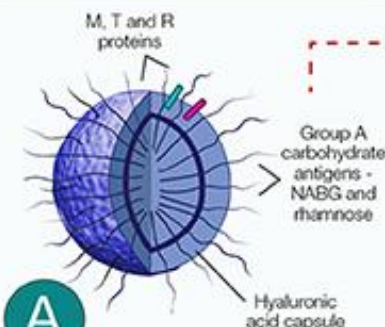
Dopamine D1 & D2 Tubulin Lysoganglioside

Cardiac myosin Laminin Tropomyosin

Keratin Vimentin Collagen IV

T Cells

Cardiac myosin Laminin Tropomyosin



A

Group A Streptococcus *Streptococcus pyogenes*

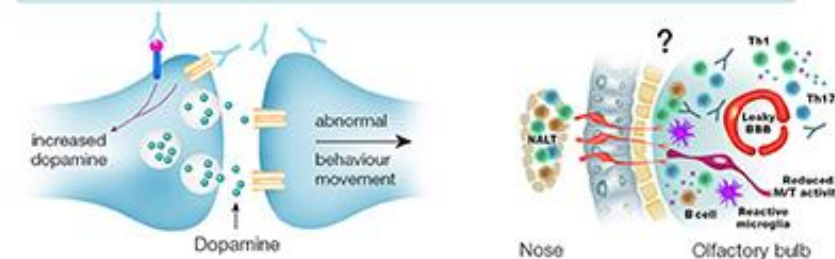
Throat infection

Skin infection

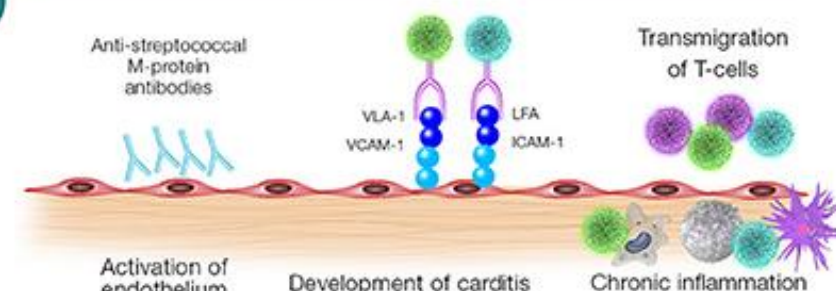
D

Immunopathological mechanisms

Neurobehavioural changes



Cardiac and valvular changes



Arthritis Poly/Mono Arthralgia

Erythema Marginatum Subcutaneous nodules

G



F

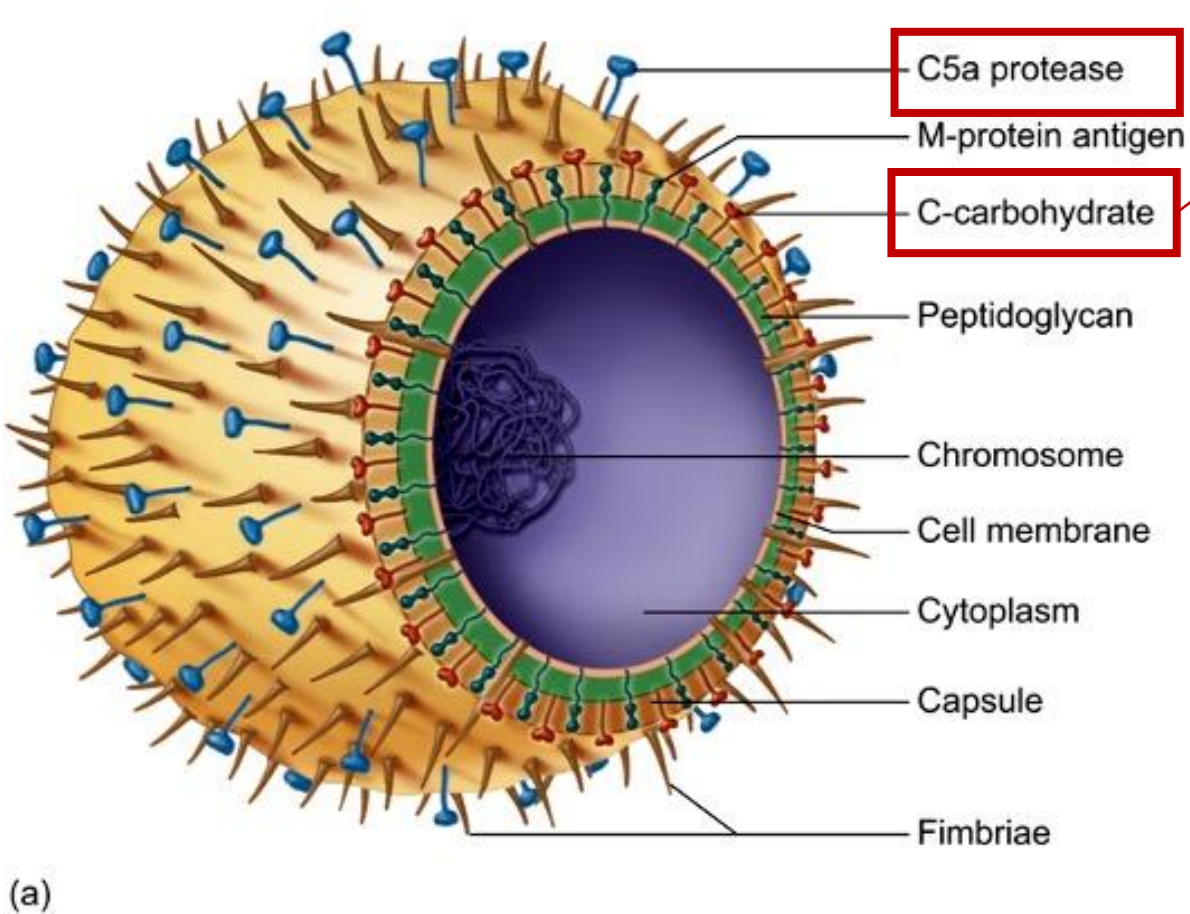


Illustration / Madeleine Kersting Flynn, QIMR Berghofer

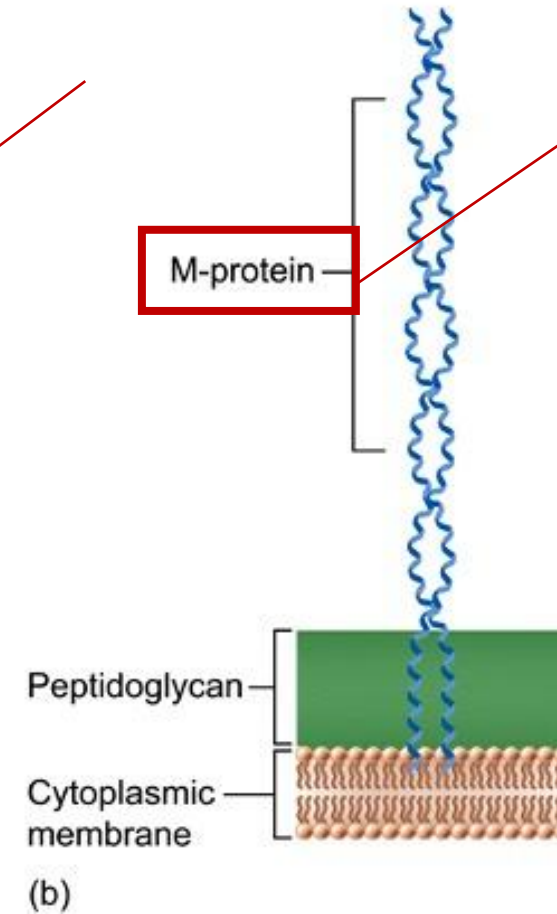


Blancos del Desarrollo de vacunas contra EGA

Proteínas conjugadas



(a)



(b)

Proteína M

>200 tipos *emm*

Blancos múltiples

Vacunología reversa
Similar a la vacuna de MenB

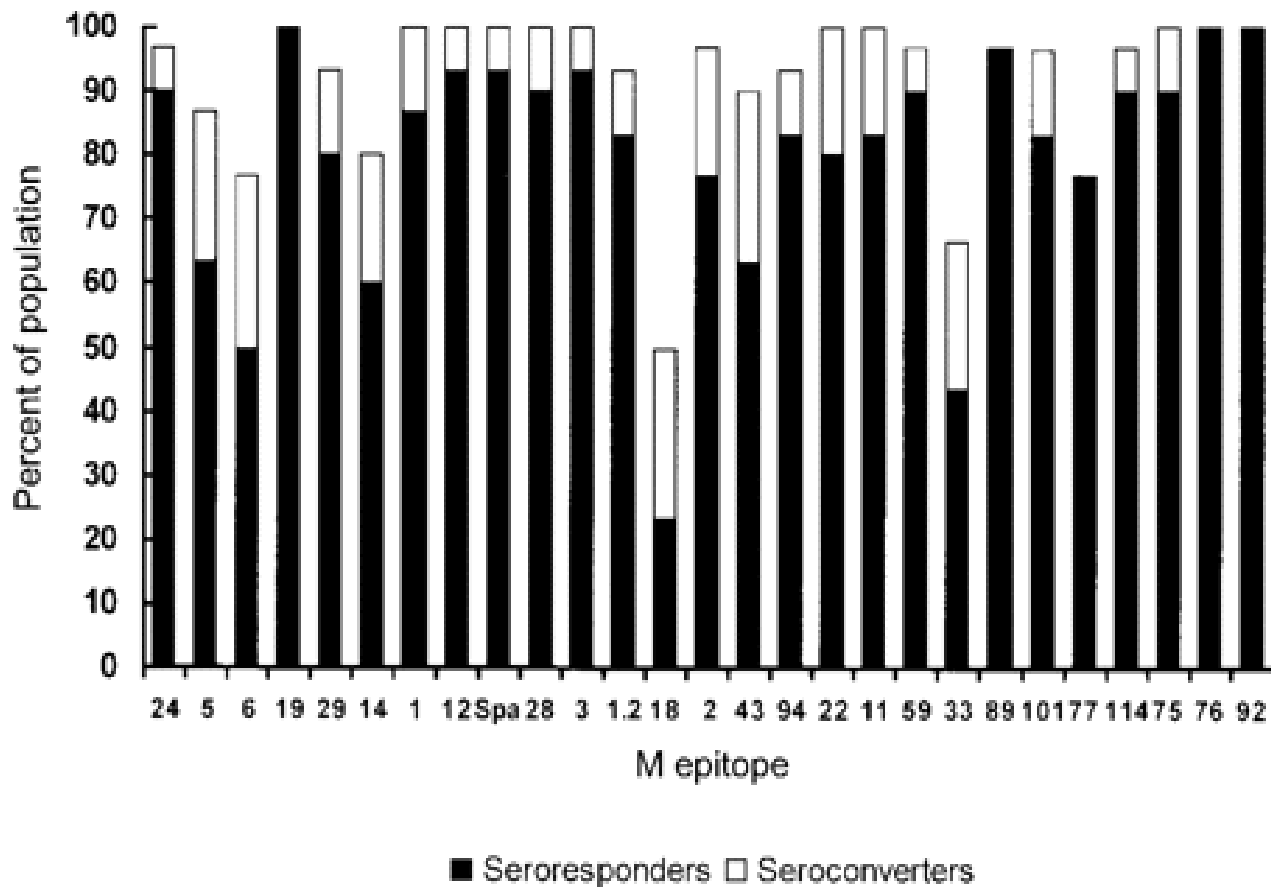


Mapa de Desarrollo de las vacunas EGA

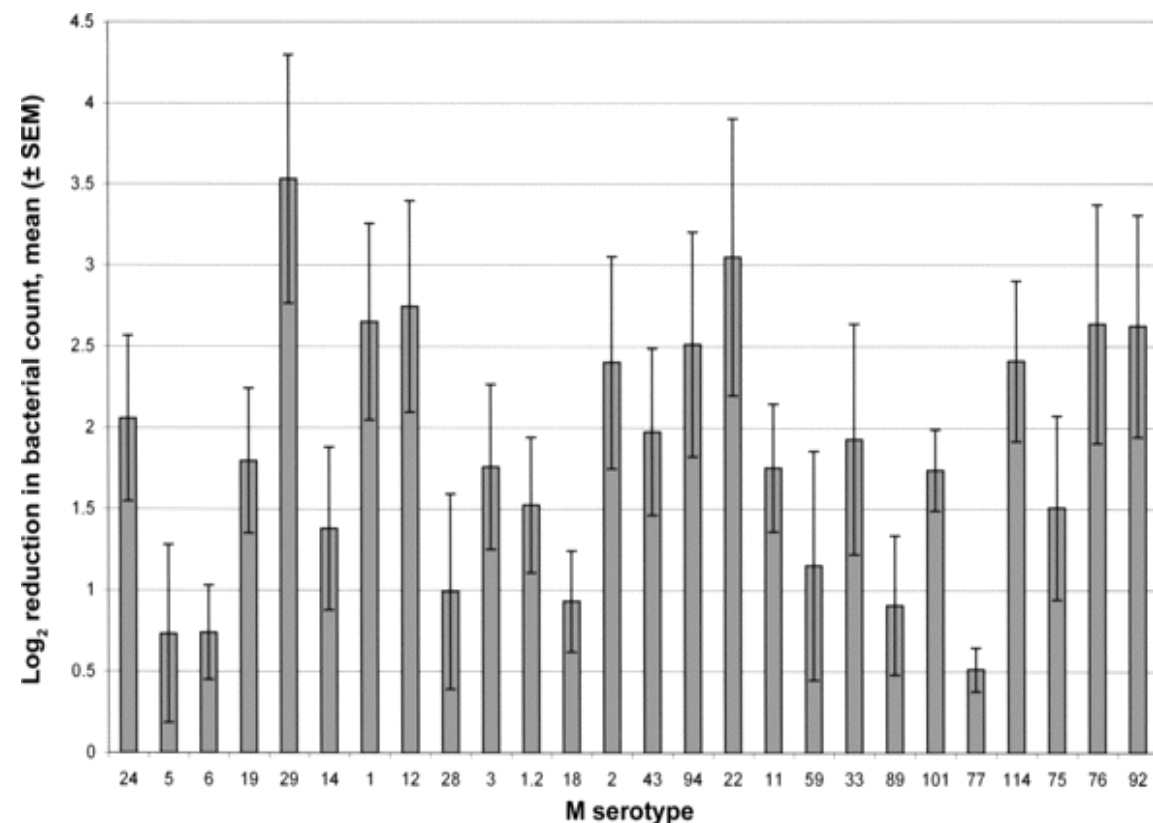
Diseño	Molécula blanco	Preclínica	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Proteína MHVR	26- y 30-valentes fragmentos N-terminal	○	○	○	
Proteína M CR	StreptInCor: epítopos B- y T-celulas de 55 aminoácidos de la región-C	○			
	J8 and J14: epítopos mínimos de células-B de la región C repetida	○	○		
Proteínas no-M	Peptidasa C5a estreptocócica	○			
	Carbohidrato de EGA y proteínas de unión de fibronectina	○			
	Pared celular multiple: spy0516 (spyCEP), spy0167 (estreptolisina O, SLO), and spy0269 (SEP)	○			



Seroconversion de la vacuna de proteína M de 26-valencias y su propiedad bactericida

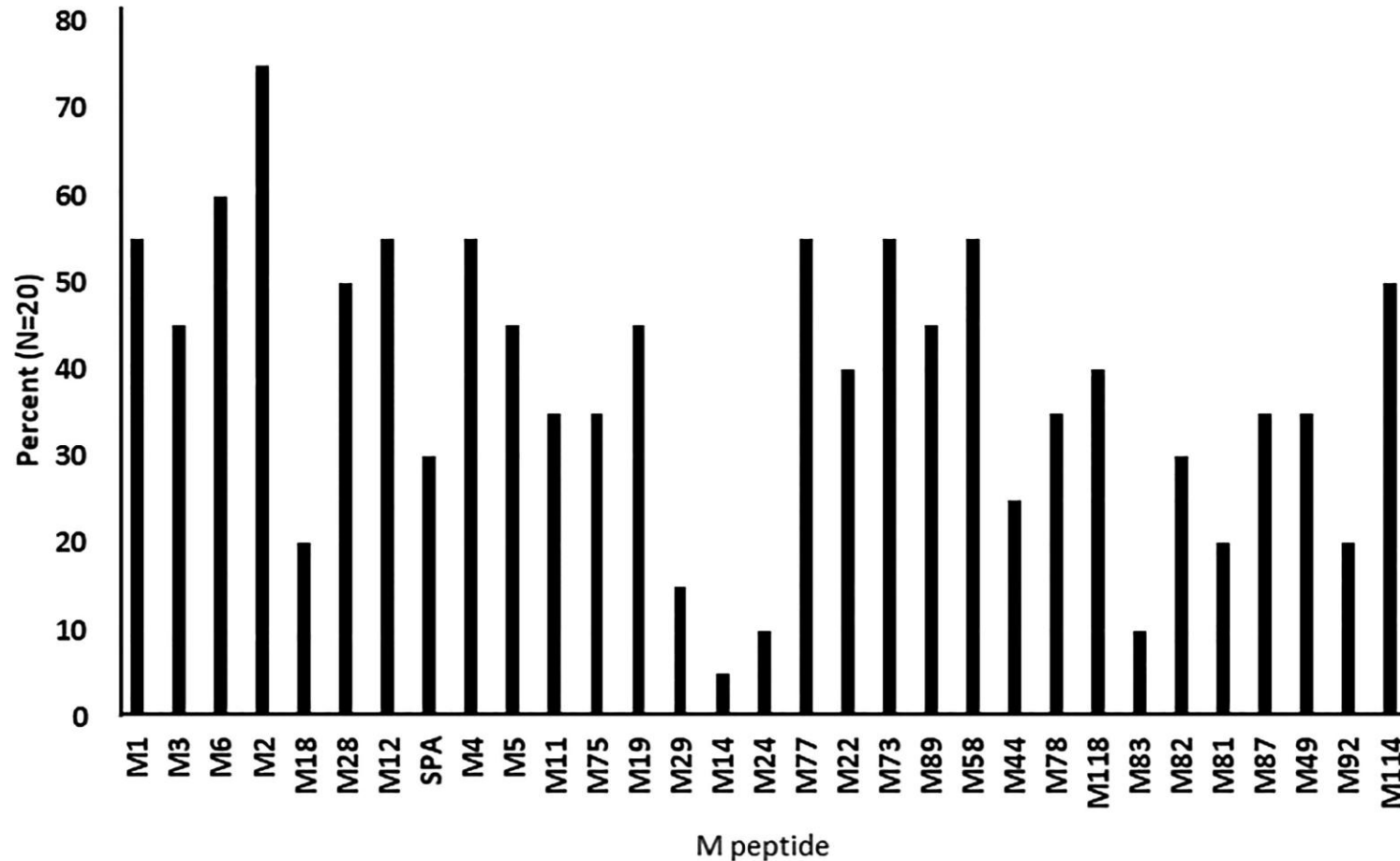


Reduccion promedio log2 en conteos bacterianos





Tasas de seroconversión de 20 sujetos a 1 mes después de la 3ª dosis de vacuna EGA de 30 valencias



- Seguridad similar en la vacuna de EGA que vacunas adyuvadas con Aluminio comparables
- Inmunogénica con significativo aumento de anticuerpos **GMT contra 25/31 péptidos vacunales**
- **GMT menor que la vacuna de 26-valencias de proteína M**



Síntesis

- Las vacunas para la protección de enfermedad por **VSR** están **muy cerca de ser una realidad** – persistente reto de investigadores a nivel mundial y el avance tecnológico en vacunas
- **Vacunas VSR en la recta final de desarrollo**
 - Moderna mRNA-1345 (glicoproteína F pre-fusión)
 - GSK RV-OA (RSVPreF3 + ASO1)
 - Janssen Ad26. RSV. preF (fase 2 – 80% eficacia en adultos)
 - Pfizer RSVpreF (fase 3)
- Las vacunas para ***Streptococcus pyogenes*** han logrado fase 2 pero su siguiente fase dependerá de un esfuerzo en tecnología de diagnóstico y seguridad de vacunas