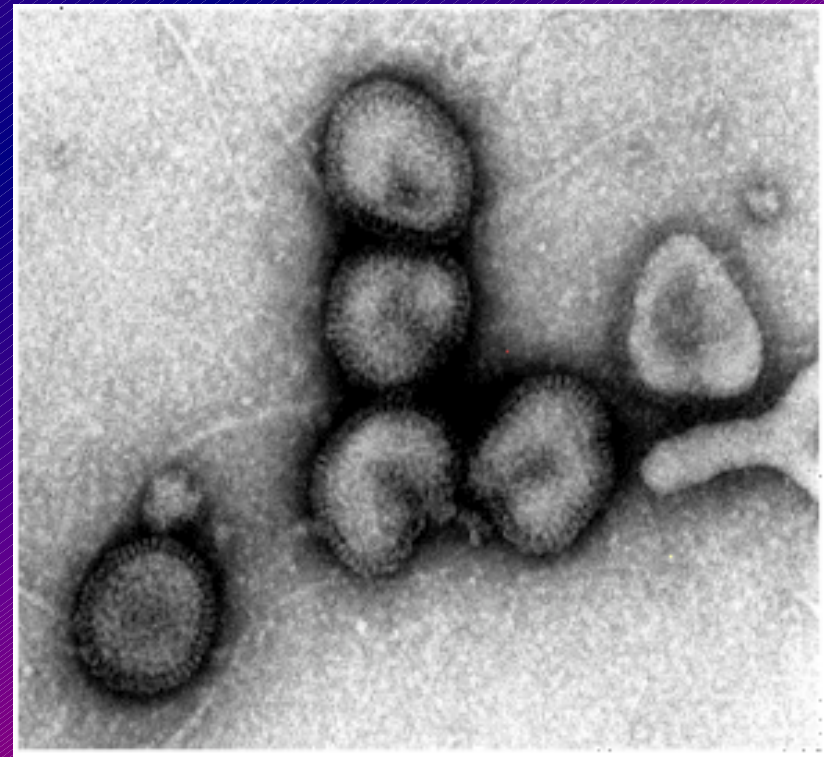


Actualización en vacunas de Gripe(II)

Dr R. Ortiz de Lejarazu
Hospital Clínico Universitario
Centro Nacional de Gripe
Valladolid



DISEÑO ANUAL DE LA VACUNA GRIPAL

- PROGRAMA INTERNACIONAL DE VIGILANCIA DE LA GRIPE (OMS, 1954)
- CENTROS DE REFERENCIA INTERNACIONALES Y CENTROS NACIONALES.
aislamiento y caracterización de v.gripales
- UNIDAD DE ENFERMEDADES VIRICAS de Ginebra (OMS)
- PROPUESTA DE CEPAS VACUNALES (OMS) (Febrero)
- ELABORACION DE RECOMBINANTES PARA PRODUCCION DE VACUNAS

TIPOS DE VACUNAS ANTIGRIPALES

COMPOSICIÓN

n VIRUS INACTIVADOS:

- 1^a generación VIRUS COMPLETOS
- 2^a generación VIRUS FRACCIONADOS (HA, NA, NP y M)
- 3^a generación SUBUNIDADES ANTIGENICAS (HA y NA)
- 4^a generación con ADYUVANTES
- 5^a generación LIPOSOMALES Y VIROSOMALES

n VIRUS ATENUADOS:

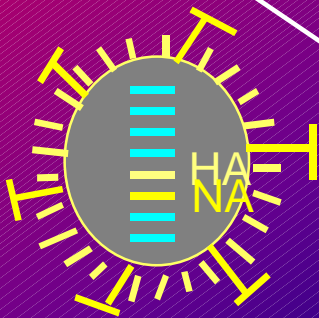
- Selección de mutantes termosensibles (Rusia)
- Cepas recombinantes adaptadas al frío (USA)

n MIXTAS

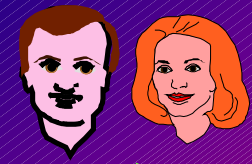
VACUNAS GRIPALES INACTIVADAS

Producción de cepas vacunales

Cepa de laboratorio
de origen aviar



Cepa de gripe
salvaje



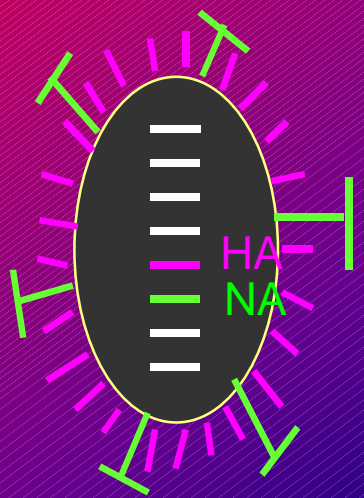
Inoculación en huevos
embrionados de
gallina

Selección de
Virus recombinante
vacunal

Genes de HA y NA "wild Type"
Resto de genes de la cepa adaptada
Eficiente multiplicación en huevos
Eficiente expresión de antígenos H y N

VACUNAS GRIPALES ATENUADAS

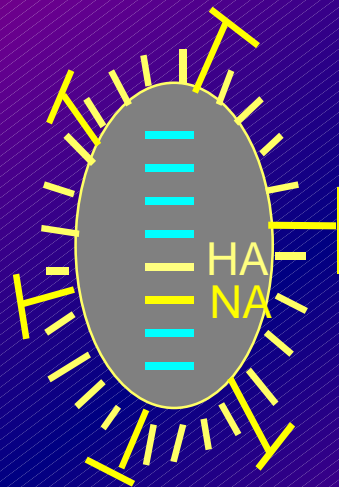
Producción de cepas vacunales



V. Salvaje

- Ags. candidatos de la nueva vacuna gripal
- Alta virulencia
- Crecimiento a 33-38°C

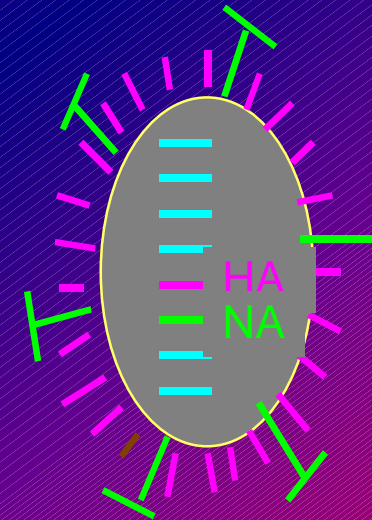
+



V. Adaptado al frío

- Crecimiento a 25-28°C
- No patogénica
- Adaptada al cultivo en el laboratorio

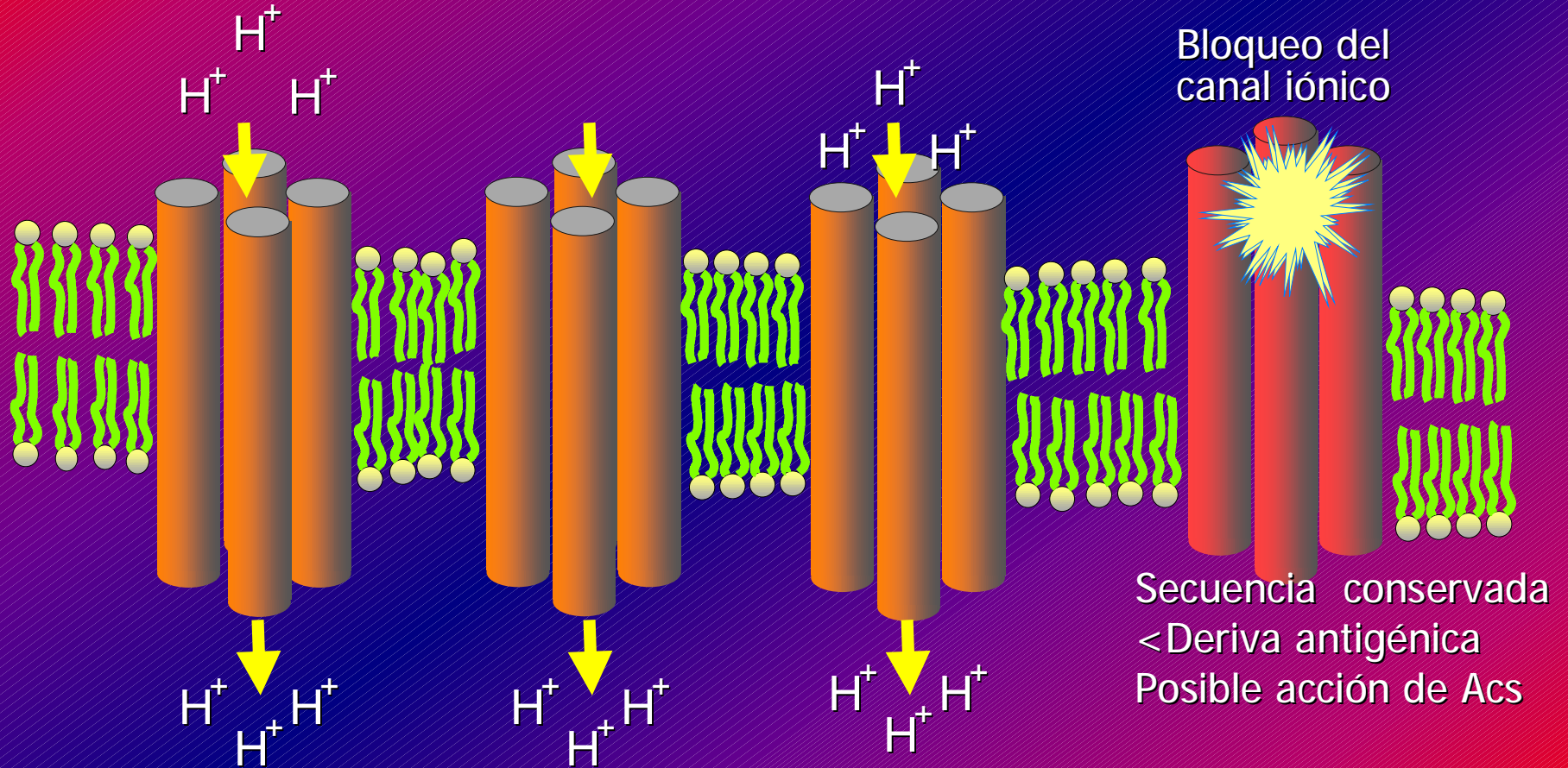
=



V. Recombinante atenuado

- Ags. candidatos de la nueva vacuna gripal
- Crecimiento a 25-28°C
- No patogénica

CANAL IONICO DE LA M2 DEL VIRUS GRIPAL



Acidificación interior

Uniones M1/RNP alteradas
Uniones HA/M1 alteradas
Cambio conformacional de HA
Fusión HA

Algunas hipótesis sobre las pandemias de Gripe

Lugar: Asia

- n Clima
- n Infecciones animales y humanas todo el año.
- n Humedales: aves migratorias.
- n Explotaciones ganaderas donde conviven cerdos, patos y aves.

Algunas hipótesis sobre las pandemias de Gripe

Momento de aparición:

n No necesariamente en invierno

1889 y 1918, en primavera.

1968 y 1977, en verano.

n A veces dos ondas epidémicas, siendo la segunda más grave.

Algunas hipótesis sobre las pandemias de Gripe

Subtipos:

- n No aislados en humanos: (H4 a H15), H4, H7
- n Con transmisión interespecies: H9, H8 y H6
- n Con determinantes de virulencia: H5 y H7

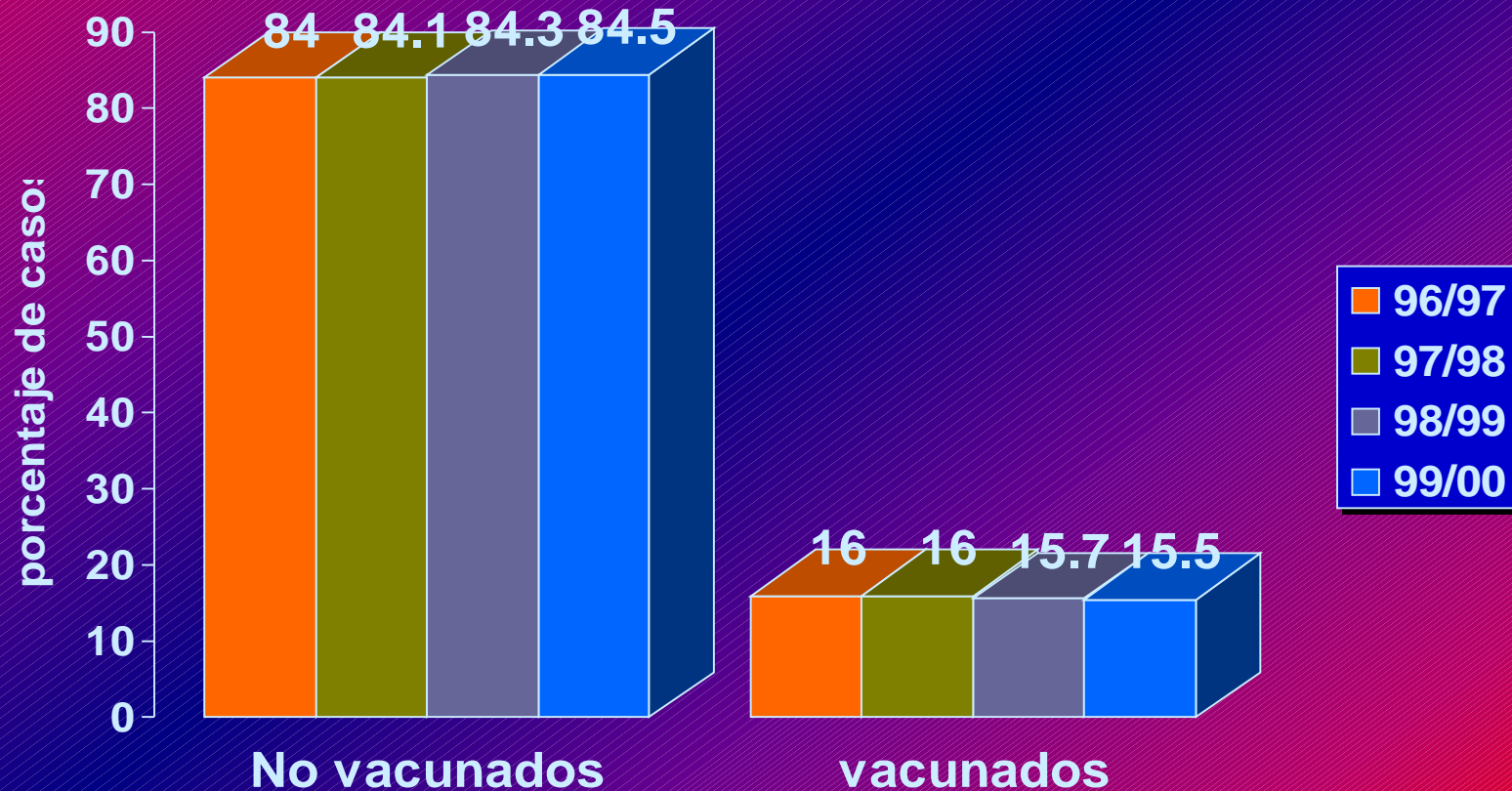
Objetivos de los nuevos diseños de vacunas gripales

Inmunitarios:

- n Potenciar la intensidad de la respuesta inmunitaria.
- n Ampliar el tipo de RI (celular+humoral)
- n Prolongar la duración y efectividad de la vacuna.

Reducir la frecuencia de vacunación.

Antecedentes de vacunación en casos declarados de gripe.



Cobertura de vacuna antigripal. Comparación entre países.



1997 Fuente: *Pharmacoconomics*, 1999 Sup 1, 47-54.

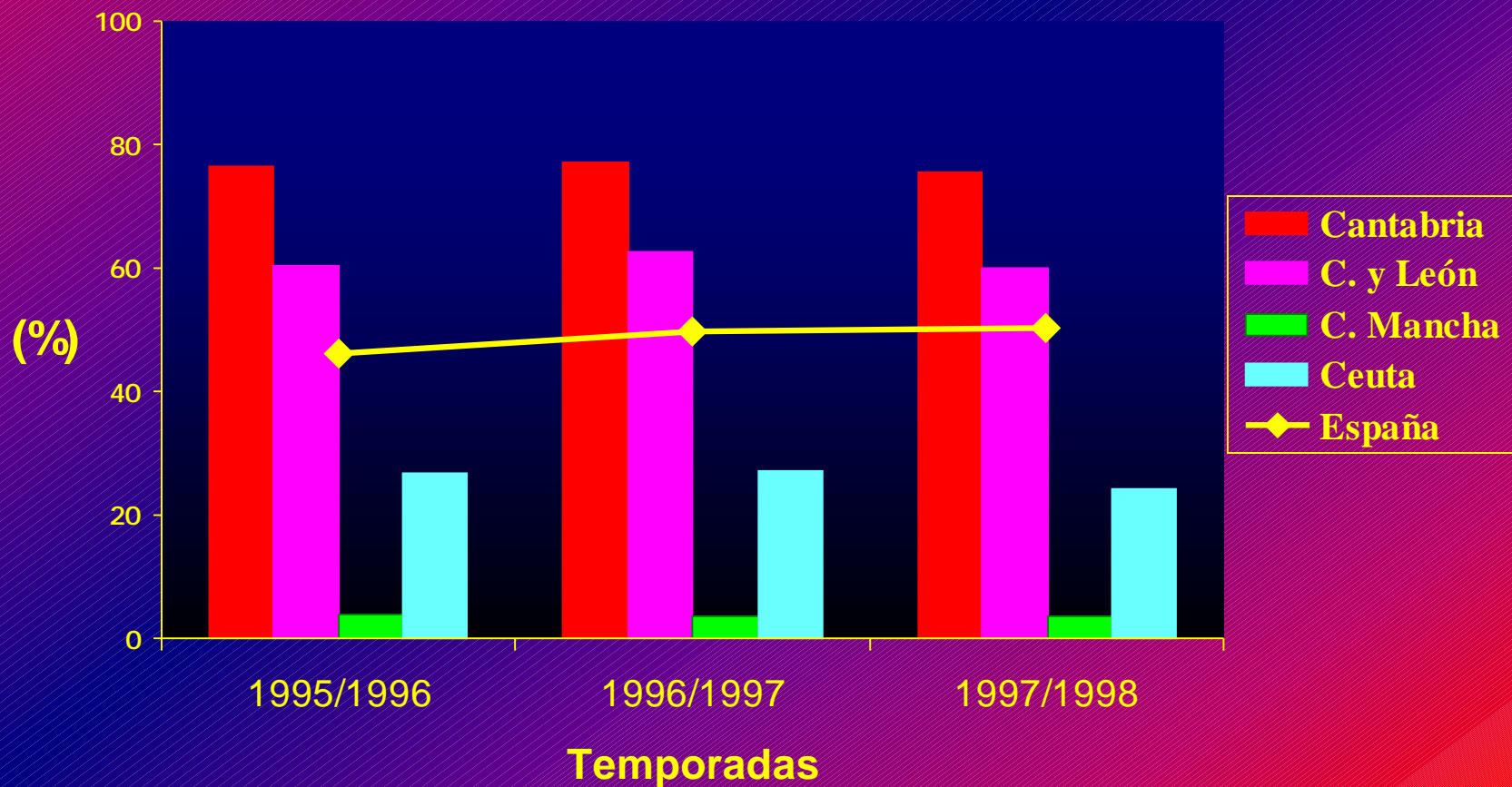
Objetivos de los nuevos diseños de vacunas gripales

“Técnicos”
(estratégicos):

- n Simplificar su administración.
- n Mejorar los métodos de producción.
- n Acortar el plazo de disponibilidad.

Mayor capacidad de respuesta ante una pandemia

Porcentajes de Cobertura de vacunación gripal en mayores de 65 años. España y algunas CC AA



Aproximaciones en los nuevos diseños de vacunas Gripales

- ü Presentación de los ags gripales.
- ü Uso de inmunomoduladores.
- ü Formulación y Composición de las vacunas.

Nuevos diseños de vacunas Gripales

Aspectos inmunogénicos

- n Presentación liposómica de ags gripales.
- n Nuevos inmunomoduladores
- n Combinaciones de ambos.
 - n MF59
 - n Quil A (*Quillaja Saponaria Molina*)
 - n ISCOMs
 - n Virosomas

Nuevos diseños de vacunas Gripales "ISCOMS"

- Complejos inmunoestimulantes
 - colesterol, fosfolípidos y Quil A
 - facilitan el procesamiento citoplásmico del ag gripal.
 - Alta respuesta humoral y CTL
 - Hay un registro veterinario (Iscovac Flu vet[®])

Nuevos diseños de vacunas Gripales

Adyuvante MF59

- Partículas de 150 nm
- Emulsión acuosa de aceite con esqualeno, polysorbato80 y trioleato de sorbitol.
- Mayor y prolongada respuesta en p. mayores
- >10000 pacientes ancianos en ensayos
- Persistencia de efecto inmunógeno en vacunaciones posteriores
- Flud[®] Chiron Vaccines, Siena, Italia y comercializada por Aventis, Pasteur MSD

Nuevos diseños de vacunas Gripales

Virosomas

Membranas lipídicas que incorporan la H y N de los virus gripales.

- n Vesículas de 150 nm
- n Bicapa de fosfatidil-colina y Fosfatidil-etanolamina
- n Más inmunógenas, % de >1/40 acs IH
- n Buena tolerancia
- n Inflexal[®] Berna, Swiss Serum and Vaccine Institute
- n Nasalflu[®] aplicación nasal, Suiza.

Nuevos diseños de vacunas Gripales

Aspectos virológicos

- n Vacunas DNA.
- n Trasfección de ribonucleoproteína.
- n Vacunas con el gen PB2.
- n Expresión de proteínas víricas.

Hemagglutinina

Proteína M2

Intento de vacunar sin cultivar virus gripales

Nuevas aproximaciones en la elaboración de vacunas Gripales

- Producción de vacuna en cultivo celular
 - MDCK y MDCK-SF1 (sin suero)
 - Menor variabilidad
 - Mejor disponibilidad y Flexibilidad de producción
- Modificación genética de los virus
 - Tecnología genética reversa
 - Clonación de cDNA
 - Uso del complejo polimerasa PB1, PB2, PA y NP

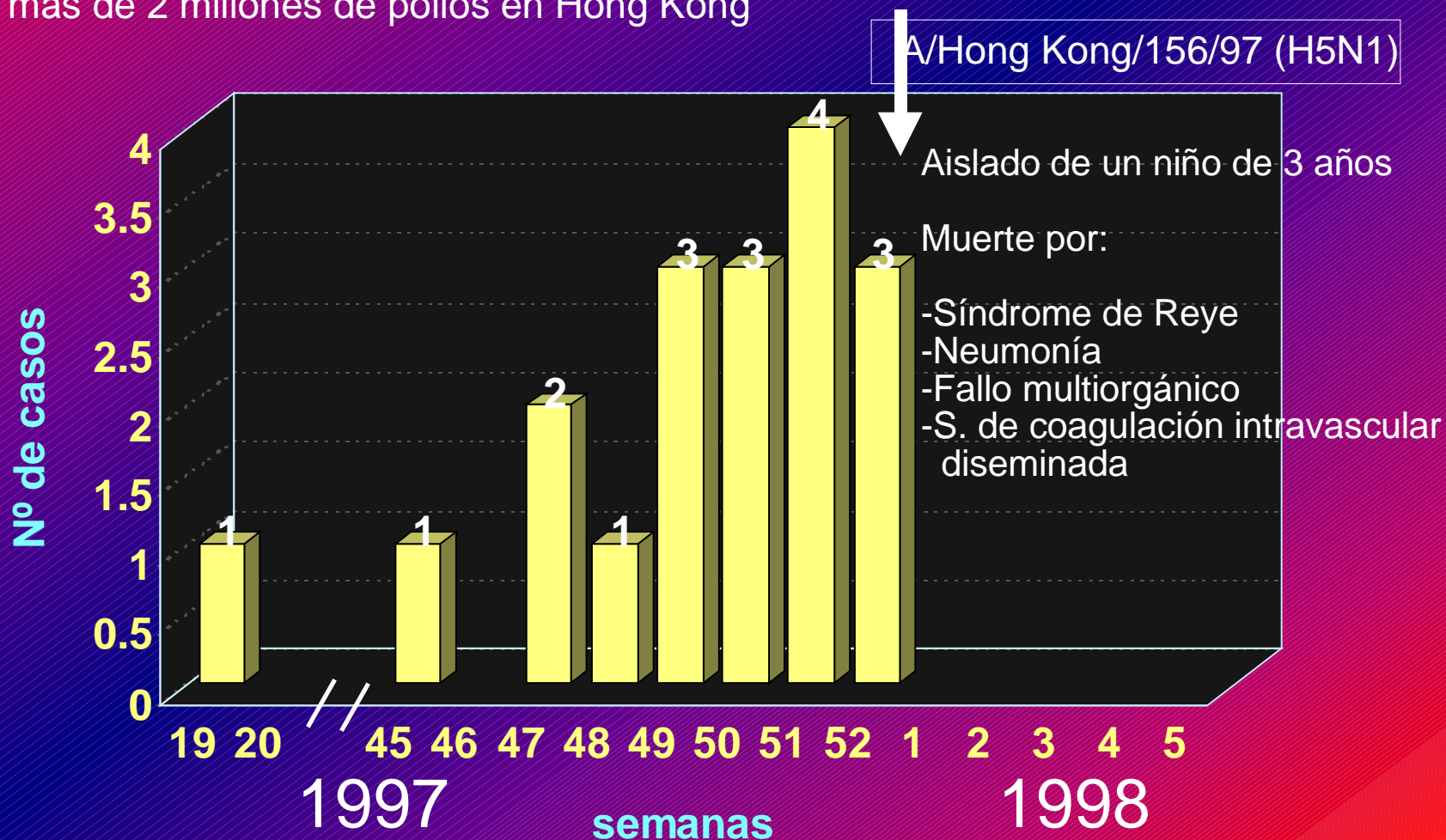
“Huyamos de los huevos lo antes posible”

Gripe animal no pandémica en Humanos

Año	Origen del Virus Gripal	Lugar	Casos
1976	A/swine (H1N1)	New Jersey	1 caso mortal
1986	A/swine (H2N1) aviar	Holanda	1 neumonía grave
1988	A/swine (H1N1)	Wisconsin	1 caso mortal
1993	A/swine (H3N2) pájaros	Holanda	2 niños (casos leves)
1995	A/duck (H7N7)	Gran Bretaña	1 adulto conjuntivitis
1997	A/chicken (H5N1)	Hong Kong	18 casos, 6 mortales
1999	A/quail (H9N2)	Hong Kong	2 casos leves

Brote de Gripe de origen aviar en Hong Kong

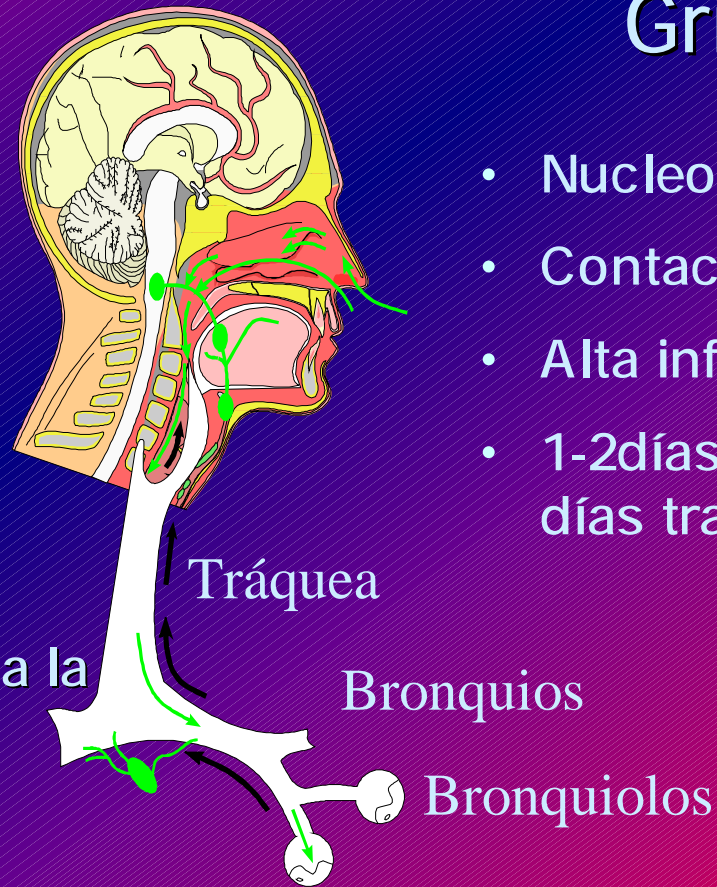
Entre el 29 y 30 de Diciembre de 1997 se sacrificaron más de 2 millones de pollos en Hong Kong



Transmisión del virus gripal y vacunas atenuadas intranasales

?

- Posible transmisión
- Reversión de la virulencia
- Recombinación con cepas salvajes
- Susceptibilidad individual a la infección variable



Gripe:

- Nucleos goticulares
- Contacto próximo
- Alta infecciosidad
- 1-2 días antes y 5-7 días tras los síntomas

Conclusiones:

- n Se ha ampliado los grupos a vacunar de gripe.
- n Las vacunas clásicas inactivadas pueden mejorar su eficacia con los adyuvantes y nuevas formas de presentación antigénica.
- n Las vacunas atenuadas representan una alternativa real que puede modificar los programas de vacunación antigripal.
- n Se precisa mejorar los sistemas de elaboración de vacuna ante una pandemia.
- n Es necesario establecer cauces para asegurar la provisión y distribución de vacuna en dicho supuesto