

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Desarrollo de vacunas frente a enfermedades humanas prevalentes

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.07.1

Mariano Esteban

Laboratorio de poxvirus y vacunas del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)



Biografía

El interés de las investigaciones de Mariano Esteban se ha centrado en el conocimiento de la biología molecular de agentes patógenos como los virus, para de esta forma desarrollar procedimientos que permitan el control de enfermedades infecciosas.

Las numerosas contribuciones científicas de Esteban sobre el mecanismo de acción de los interferones, como antivirales y antitumorales, a nivel de iniciación en la síntesis de proteínas y señalización de los genes inducidos como PKR, el sistema 2-5A/RnasaL, ISG15, han sido pioneras, potenciando el interés clínico de estos fármacos como agentes antivirales y antitumorales. Sus descubrimientos sobre la biología del virus vacunal, que fue utilizado como vacuna para erradicar la viruela, le han servido para generar nuevas vacunas contra enfermedades prevalentes como el sida, hepatitis C, virus chikungunya, malaria y leishmania, habiendo sido pionero en el campo de la vacunas al desarrollar procedimientos de inmunización combinada de vectores (prime/boost) que incrementan la respuesta inmune celular y confieren protección frente a distintos patógenos. Estos protocolos de vacunación están siendo experimentados en ensayos clínicos de fase I/II contra patógenos y cáncer. Su grupo está participando en el programa EuroVacc y de la Fundación Bill y Melinda Gates para el desarrollo de una vacuna contra el SIDA habiendo generado dos vacunas contra el VIH, subtipos B y C, que han sido analizadas en ensayos clínicos en fase I/II en España y Reino Unido con buenos resultados inmunológicos y otros prototipos vacunales con la estirpe NYVAC que se están ensayando en Europa y EE.UU y próximamente en África.

Sus contribuciones científicas representan más de 350 trabajos publicados en revistas internacionales de impacto (Google Scholar, índice h 76, índice i10, 304, citas 19886), 10 patentes, 34 tesis doctorales y más de 340 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales.

Resumen

Nuestro grupo de Poxvirus y Vacunas en el CNB-CSIC ha establecido una plataforma de vacunas dirigida a la lucha contra enfermedades humanas con gran impacto en la población mundial, como las producidas por virus (VIH, hepatitis C, chikungunya, ébola, zika), parásitos (malaria y leishmania) y cáncer (próstata). Hemos generado nuevos vectores virales basados en los poxvirus MVA y NYVAC que expresan antígenos de distintos patógenos y demostrado sus propiedades inmunes en modelos animales (ratón y mono) y su protección frente a desafíos con el patógeno. Vectores para el VIH han entrado en fases clínicas.

Summary

Our Poxvirus and Vaccines group at the CNB-CSIC has established a platform of vaccines focused to fight against human diseases with great impact on the world population, such as those produced by viruses (HIV, hepatitis C, chikungunya, ébola, zika), parasites (malaria and leishmania) and cancer (prostate). We have generated new viral vectors based on the MVA and NYVAC poxviruses that express antigens of different pathogens and demonstrated their immune properties in animal models (mouse and monkey) and their protection against challenges with the pathogen. Vectors for HIV have entered clinical phases.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Según la OMS, las vacunas son el remedio más eficaz y económico de lucha contra patógenos, salvando millones de vidas anualmente. Nuestro laboratorio en el CNB ha venido desarrollando vacunas contra distintas enfermedades víricas (VIH, hepatitis C, chikungunya, ébola y zika), enfermedades parasitarias (malaria y leishmania) y cáncer (próstata). Para determinar la mejor forma de administración de las vacunas a nivel preclínico y clínico, hemos establecido una serie de protocolos de inmunización y combinación de vacunas dirigidos a obtener óptimas respuestas inmunes (definidas como inducción de anticuerpos con alta afinidad frente al antígeno, capacidad neutralizante, activación de centros germinales de células B e inducción de células T CD4, CD8, y células Tfh). Fuimos pioneros en el establecimiento de pautas de vacunación prime/boost con inducción de respuestas inmunes celulares específicas y su correlación con protección frente a patógenos, malaria y leishmania (1, 2). Hemos llevado a cabo ensayos clínicos fase I/II con vacunas frente al VIH (3-5) y demostrado en modelos animales activación específica de respuestas inmunes humorales y celulares con protección frente a chikungunya (6), ébola (7), zika (8), así como en cáncer de próstata (9).

A continuación resumiré brevemente hallazgos realizados por mi grupo de Poxvirus y Vacunas en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (<https://poxvirusandvaccines.wordpress.com/>). Iniciaré, con el desarrollo de una vacuna frente al VIH, objetivo enmarcado dentro de proyectos financiados por la Fundación Bill y Melinda Gates, Fundación Botín, Unión Europea y Plan Nacional. A pesar de los muchos años transcurridos desde la identificación del VIH como agente causal del Sida en 1983 y de los grandes descubrimientos sobre el ciclo replicativo viral y el desarrollo de fármacos antirretrovirales que permiten controlar y cronificar la infección, salvando muchas vidas (sólo en 2017 murieron por el VIH/Sida un millón de personas), seguimos aún sin encontrar una vacuna altamente eficaz. Mi grupo de investigación, en colaboración con otros grupos nacionales e internacionales, ha generado candidatos vacunales basados en poxvirus (estirpes MVA y NYVAC) frente al VIH, subtipos B (más prevalente en España y USA) y C (más prevalente en África y China) expresando cuatro antígenos del VIH (Env, Gag, Pol, Nef) y llevado a cabo ensayos preclínicos en ratones y macacos demostrando la inmunogenicidad de los vectores frente a los antígenos del VIH y su relación con marcadores inmunes que se correlacionan con el control de la infección. Estos marcadores han sido identificados gracias al ensayo clínico fase III llevado a cabo en Tailandia, con demostración de eficacia reducida (31.2%) y su posterior relación con marcadores inmunes, como inducción de anticuerpos no neutralizantes, inducción

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

SEBBM DIVULGACIÓN

de anticuerpos frente a los dominios V1/V2 de la proteína de la envuelta gp120, activación de células T CD4, CD8 y foliculares Tfh, isotipo IgG3. Además, en ensayos con macacos hemos demostrado que la combinación de vectores de DNA y de los poxvirus MVA y NYVAC expresando los mismos cuatro antígenos (Env del VIH y Gag, Pol, Nef del SIV) se conseguían unas buenas respuestas inmunes y protección frente al desafío con un virus híbrido (SHIV89.6) expresando la proteína Env del VIH y el resto de genes del virus de la inmunodeficiencia de simio.

Estos descubrimientos nos han permitido realizar en España y Reino Unido ensayos clínicos de fase I a nivel profiláctico con los vectores recombinantes de MVA (virus modificado de Ankara) para los subtipos B (MVA-B) y C (MVA-C). En ambos casos la administración de dichos vectores en personas sanas demostró su inmunogenicidad específica y su seguridad. Posteriormente llevamos a cabo un ensayo clínico en personas infectadas por VIH que recibieron tres dosis del vector MVA-B, de nuevo demostrando su seguridad con inducción de respuestas inmunes específicas. Debido a que aún no hemos conseguido, ni nosotros ni el resto de la comunidad científica la tan ansiada vacuna, hemos dedicado grandes esfuerzos a combinar vectores virales y no virales para establecer protocolos de inmunización más eficaces en modelos animales (ratones y monos), para luego llevarlos a ensayos clínicos. Utilizando una combinación de vectores virales (poxvirus, flavivirus, rhabdovirus, alfavirus), no virales (DNA) y proteína Env, hemos optimizado estos vectores y establecido una serie de protocolos de inmunización que consideramos de interés para seguir avanzando como candidatos vacunales. Especial énfasis se ha hecho en conseguir formas triméricas y altamente estables de la proteína Env (gp140) del VIH capaz de reaccionar con un amplio panel de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro de acción (bNAbs). Con esta combinación de vectores estamos realizando ensayos preclínicos (ratones y monos) para determinar cuál de ellos es más favorable en su capacidad inmune, para su posterior ensayo clínico. De hecho, ya hemos participado en otro ensayo clínico fase II con la combinación de DNA/NYVAC/proteína, estableciendo las mejores pautas para conseguir efectos inmunológicos más favorables. Una fase más ambiciosa es la de conseguir la erradicación del VIH en las personas infectadas. Este objetivo forma parte de un proyecto europeo que está en marcha. Es deseable que en los próximos 10 años podamos contar con un protocolo de vacunación con alta capacidad para prevenir la infección por VIH, y con procedimientos para su erradicación.

En el caso de otras infecciones virales, como las producidas por virus emergentes (chikungunya, ébola y zika), la consecución de vacunas eficaces está más cerca. De hecho, mi grupo ha desarrollado candidatos vacunales frente a estos virus basados en

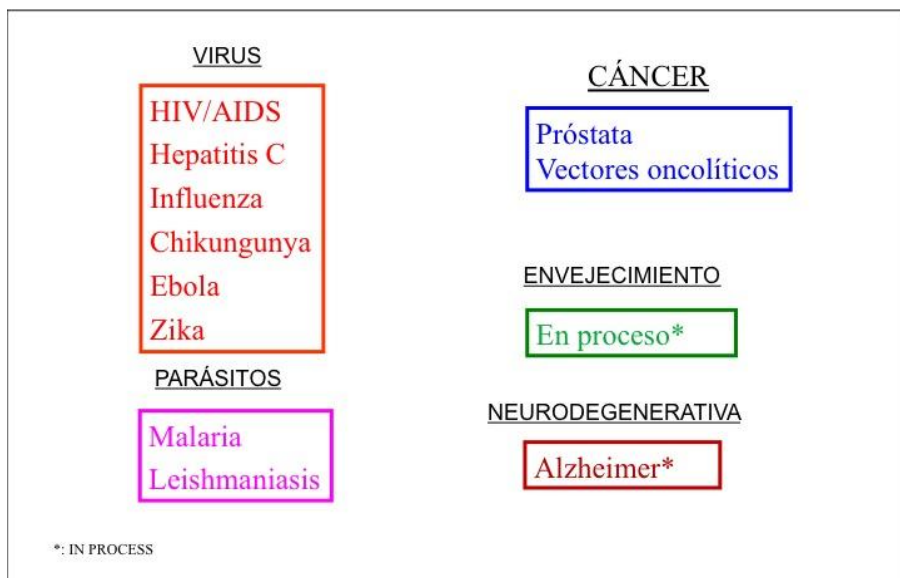
recombinantes de MVA. En el caso del virus chikungunya (CHKIV), hemos generado un vector MVA-CHIKV que expresa todas las proteínas estructurales y que administrado a ratones y monos induce respuestas inmunes celulares (T CD4 y TCD8) y humorales con alta tasa de protección (100%) después de un desafío con el virus infeccioso CHIKV (6). Para luchar contra el virus ébola, hemos generado varios vectores de MVA que expresan solo la proteína de la envuelta (Gp) de las variantes Zaire y Sudán, o bien la combinación de las proteínas Gp y Vp40. Dicho vector, cuando se inocula a ratones, produce activación de respuestas inmunes humorales y celulares que dan como resultado protección frente a las nuevas inoculaciones (desafío) con el virus patógeno (7). De la misma forma, hemos generado un candidato vacunal MVA-Zika que expresa las formas prM-E del virus y que administrado a ratones induce respuestas inmunes humorales y celulares que protegen frente al desafío contra el virus patógeno de Zika (8). Como he indicado al principio, mi grupo también ha desarrollado vacunas eficaces frente a malaria (1) y leishmania (2), así como frente a cáncer de próstata (9).

Esta plataforma de vacunas desarrollada en el CNB-CSIC, con personal muy cualificado y con patentes, es un buen ejemplo de la traslación de la investigación básica a la clínica y empresa.

Referencias:

- Li, S., Rodrigues, M., Rodriguez, D., Rodriguez, J.R., Esteban, M., Palese, P., Nussenzweig, R.S. and Zavala, F. (1993). Priming with recombinant influenza virus followed by administration of recombinant vaccinia virus induces CD8+ T-cell-mediated protective immunity against malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 5214-5218.
- Ramiro, M.J., Zárate, J.J., Hanke, T., Rodriguez, D., Rodriguez, J.R., Esteban, M., Lucientes, J., Castillo, J.A, and Larraga, V (2003). Protection against Leishmania infantum visceral leishmaniasis in dogs is achieved by immunization with heterologous prime-booster regime using LACK-expressing DNA and recombinant vaccinia virus. *Vaccine* 21, 2471-2484.
- Harari A, Bart PA, Stöhr W, Tapia G, Garcia M, Medjitna-Rais E, Burnet S, Cellera C, Erlwein O, Barber T, Moog C, Liljestrom P, Wagner R, Wolf H, Kraehenbuhl JP, Esteban M, Heeney J, Frachette MJ, Tartaglia J, McCormack S, Babiker A, Weber J, Pantaleo G. (2008). An HIV-1 clade C DNA prime, NYVAC boost vaccine regimen induces reliable, polyfunctional, and long-lasting T cell responses. *J Exp Med*. 2008 Jan 21;205(1):63-77.
- Gómez CE, Nájera JL, Perdiguero B, García-Arriaza J, Sorzano CO, Jiménez V, González-Sanz R, Jiménez JL, Muñoz-Fernández MA, López Bernaldo de Quirós JC, Guardo AC, García F, Gatell JM, Plana M, Esteban M. (2011). The HIV/AIDS vaccine candidate MVA-B administered as a single immunogen in humans triggers robust, polyfunctional and selective effector memory T cell responses to HIV-1 antigens. *Journal Virology* 85, 11468-11478.
- Gómez CE, Nájera JL, Krupa M, Perdiguero B, Esteban M. (2011). MVA and NYVAC as vaccines against emergent infectious diseases and cancer. *Curr Gene Ther*. 11(3):189-217. Review.
- García-Arriaza J., Cepeda V., Hallengård D., Sorzano C.O., Kümmerer B.M., Liljestrom P., & Esteban M (2014). A Novel Poxvirus-based Vaccine (MVA-CHIKV) is Highly Immunogenic and Protects Mice against Chikungunya Virus Infection. *J Virol*. 2014 Mar;88(6):3527-47.
- Lázaro-Frías A, Gómez-Medina S, Sánchez-Sampedro L, Ljungberg K, Ustav M, Liljestrom P, Muñoz-Fontela C, Esteban M, García-Arriaza J (2018). Distinct Immunogenicity and Efficacy of Poxvirus-based Vaccine Candidates against Ébola Virus expressing GP and VP40 Proteins. *J Virol*. 2018 Mar 7. pii: JVI.00363-18. doi: 10.1128/JVI.00363-18.
- Pérez P, Q Marín M, Lázaro-Frías A, Jiménez de Oya N, Blázquez AB, Escribano-Romero E, S Sorzano CO, Ortego J, Saiz JC, Esteban M, Martín-Acebes MA, García-Arriaza J (2018). A Vaccine Based on a Modified Vaccinia Virus Ankara Vector Expressing Zika Virus Structural Proteins Controls Zika Virus Replication in Mice. *Sci Rep*. 2018 Nov 26;8(1):17385. doi: 10.1038/s41598-018-35724-6.
- Krupa, M., Canamero, M., Gómez, C.E., Nájera, J.L and Esteban, M (2011). Immunization with DNA and vaccinia virus MVA vectors expressing PSCA and STEAP antigens reduces prostate cancer development. *Vaccine* 29, 1504-1513.

CANDIDATOS VACUNALES PRODUCIDOS POR EL GRUPO DE ESTEBAN EN EL LABORATORIO DEL CNB-CSIC



*: IN PROCESS