



Genoma España  
*Salud humana*

# Vacunas de nueva generación

Informe de Vigilancia  
Tecnológica





# Vacunas de nueva generación

Informe de Vigilancia Tecnológica



Genoma España  
*Salud humana*

## VACUNAS DE NUEVA GENERACIÓN

El presente informe de Vigilancia Tecnológica ha sido realizado en el marco del convenio de colaboración conjunta entre Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FGUAM), entidad que gestiona el Círculo de Innovación en Biotecnología (CIBT), perteneciente al Sistema de Promoción Regional de la Innovación MADRID+D.

Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FGUAM), agradecen la colaboración ofrecida por toda la comunidad científica y empresarial para la realización de este informe, en especial a:

- Dr. Mariano Esteban Rodríguez  
(Centro Nacional de Biotecnología, CNB-CSIC)
- Dr. José Alcamí Pertejo  
(Centro Nacional de Microbiología, CNM, ISCIII)
- Dr. Francisco Borrás Cuesta  
(Universidad de Navarra)

La reproducción parcial de este informe está autorizada bajo la premisa de incluir referencia al mismo, indicando:

Vacunas humanas de nueva generación. GENOMA ESPAÑA/CIBT-FGUAM

Genoma España no se hace responsable del uso que se realice de la información contenida en esta publicación. Las opiniones que aparecen en este informe corresponden a los expertos consultados y a los autores del mismo.

© Copyright: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid

Autores: Marta López (CIBT)  
Paloma Mallorquín (CIBT)  
Rosario Pardo (CIBT)  
Miguel Vega (Genoma España)

Edición: Silvia Enríquez (Genoma España)  
Referencia: GEN-ES04004  
Fecha: Septiembre 2004  
Depósito Legal: M-41812-2004  
ISBN: 84-609-1993-5  
Diseño y realización: Spainfo, S.A.

# Índice de contenido

• RESUMEN EJECUTIVO	7
<b>1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL INFORME</b>	<b>8</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN A LAS VACUNAS</b>	<b>9</b>
2.1. Principios básicos en inmunología	9
2.2. Mecanismo de acción de las vacunas	11
<b>3. VACUNAS CLÁSICAS</b>	<b>13</b>
3.1. Vacunas vivas atenuadas	13
3.2. Vacunas inactivadas	14
3.3. Vacunas de subunidades	15
<b>4. NUEVAS VACUNAS</b>	<b>16</b>
4.1. Vacunas atenuadas mediante modificación genética	17
4.2. Vacunas sintéticas	17
4.3. Vacunas anti-idiotipo	18
4.4. Vacunas de proteínas y péptidos recombinantes	20
4.5. Vacunas génicas	23
4.6. Vacunas comestibles	30
<b>5. APLICACIONES DE LAS VACUNAS</b>	<b>33</b>
5.1. Enfermedades infecciosas	33
5.2. Enfermedades autoinmunes	48
5.3. Cáncer	49
<b>6. PERSPECTIVAS FUTURAS PARA EL DESARROLLO DE LAS VACUNAS</b>	<b>52</b>
6.1. Nuevos sistemas de producción de vacunas	52
6.2. Formulación de nuevas vacunas	53
6.3. Inmunización mucosa	56
6.4. Vacunas terapéuticas	56

<b>7. EL MERCADO DE LAS VACUNAS</b>	<b>57</b>
<b>8. EVOLUCIÓN FUTURA DE LA INVESTIGACIÓN DE NUEVAS VACUNAS</b>	<b>58</b>
<b>9. BARRERAS AL DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS</b>	<b>59</b>
<b>10. EJEMPLOS DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN NUEVAS VACUNAS</b>	<b>62</b>
<b>11. CONCLUSIONES</b>	<b>74</b>
<b>12. ANEXOS:</b>	<b>78</b>
• Anexo I: Estado actual de la investigación en nuevas vacunas	78
• Anexo II: Grupos de investigación españoles en nuevas vacunas	87
• Anexo III: Empresas que comercializan vacunas humanas	97
• Anexo IV: Patentes españolas en tecnologías relacionadas con vacunas humanas	107
<b>13. REFERENCIAS</b>	<b>108</b>
<b>14. GLOSARIO</b>	<b>112</b>

## Resumen ejecutivo

Es comúnmente aceptado que las vacunas suponen uno de los mayores logros de la biomedicina, provocando un descenso de la mortalidad infantil, la disminución de la incidencia de enfermedades infecciosas, e incluso la erradicación de algunas de ellas en países enteros. Los retos en este campo se encaminan no sólo a la prevención de enfermedades infecciosas, sino también a evitar patologías crónicas como las enfermedades autoinmunes, o procesos cancerosos de diversa índole. Otro de los desafíos planteados es el desarrollo de vacunas terapéuticas cuyo objetivo no es prevenir la enfermedad sino tratarla. El objetivo de estos nuevos desarrollos, todavía muy incipientes, es erradicar la enfermedad o al menos atenuarla en los sujetos afectados, prolongando así la supervivencia de los mismos.

El tipo de vacunas que se ha venido empleando tradicionalmente se basa en la utilización de patógenos atenuados, inactivados, proteínas o fracciones de los mismos, que posean capacidad de desencadenar una respuesta inmune protectora, sin provocar la enfermedad. En las últimas décadas las tecnologías del ADN recombinante, junto con un mejor conocimiento de los mecanismos de patogénesis y de respuesta inmunitaria, han permitido el diseño de nuevas vacunas alternativas a las tradicionales. Entre estos nuevos tipos de vacunas cabe mencionar las vacunas de proteínas recombinantes y péptidos de las mismas, que hoy en día sustituyen a algunas de las vacunas compuestas por fracciones de patógenos que todavía se emplean. Un gran número de vacunas de ADN y vacunas vivas recombinantes se encuentran en estos momentos en las últimas etapas de ensayos clínicos, así como vacunas terapéuticas frente a enfermedades para las que actualmente no existe una alternativa preventiva. Asimismo, las vacunas comestibles serán una de las apuestas de futuro a largo plazo que no debe dejarse de lado.

Existe un gran número de enfermedades que actualmente no disponen de una vacuna efectiva. El presente informe realiza una reflexión sobre aquellas enfermedades que según diversos estudios tienen mayores probabilidades de disponer de una vacuna efectiva a corto y medio plazo. Según los ensayos clínicos activos en

diversos tipos de vacunas, es posible hacerse una idea sobre el tipo de vacunas que se están desarrollando y los problemas que aún quedan por resolver. Mediante el empleo de nuevas tecnologías y un mayor conocimiento de las bases genéticas de los mecanismos de infección y control de la respuesta inmune, se prevé que en los próximos 5 años se disponga de vacunas frente a enfermedades tales como las infecciones provocadas por herpesvirus, así como varios tipos de infecciones bacterianas del sistema respiratorio cuyas vacunas actuales poseen escasa efectividad. Para el resto de enfermedades de alta incidencia en la población incluido el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se estima que como mínimo se necesitan alrededor de 10 años para poder disponer de vacunas efectivas.

Como parte de la realización de este informe se ha contado con la colaboración de grupos de investigación españoles relacionados con las nuevas tecnologías de diseño de vacunas. La participación de expertos españoles en vacunas animales es de relevancia, debido a que en España los grupos de investigación en este campo son muy activos. Como conclusión se ha obtenido una serie de valoraciones acerca de las tecnologías clave, así como de los factores limitantes en España en cuanto a investigación en el diseño de vacunas humanas. Los problemas más urgentes son los relativos a la falta de financiación específica destinada a proyectos de I+D en vacunas humanas, junto con los costes y complicaciones derivadas de la complejidad de los ensayos clínicos, y la necesidad de disponer de modelos animales adecuados. Respecto a los ensayos pre-clínicos de eficacia y toxicología, existe una carencia en cuanto a la necesidad de disponer de instalaciones centralizadas para el uso de primates. La colaboración con empresas de biotecnología para el desarrollo, escalado y fabricación de vacunas en condiciones GMP (Good Manufacturing Practices) o Normas de Correcta Fabricación mediante procedimientos estandarizados, también ha sido identificado como otro de los aspectos que debe mejorar. Por último, la falta de información e infraestructuras necesarias para la producción de vacunas en condiciones GMP es un claro factor limitante en el desarrollo de vacunas humanas en España.

# 1. Introducción y objetivos del informe

El objetivo del presente informe consiste en realizar una recapitulación de los distintos tipos de vacunas que se pueden emplear en la prevención frente a diversas patologías en humanos. Por otra parte, se describen las enfermedades más frecuentes y las vacunas disponibles en la actualidad, así como los nuevos desarrollos de vacunas en estado clínico.

La última parte del informe pretende estudiar por un lado las perspectivas de futuro de las tecnologías clave en el desarrollo de vacunas de nueva generación, y por otro, analizar el estado de la investigación en vacunas humanas en España, mediante la participación de expertos en este campo.



## 2. Introducción a las vacunas

El desarrollo de vacunas ha supuesto una de las mayores contribuciones de la inmunología a la medicina. La primera vacuna contra una enfermedad infecciosa, la viruela humana, fue desarrollada por Jenner en 1796. Sin embargo, fue Pasteur quien a finales del siglo XIX estableció la relación entre gérmenes y enfermedades, y realizó grandes avances en inmunoterapia tras realizar numerosos experimentos en vacunas animales. El mecanismo inmunitario de la vacunación fue finalmente aclarado en 1957 por Frank Burnet mediante la teoría de la selección clonal y con el posterior descubrimiento del papel de los linfocitos en 1965.

### ¿Qué es una vacuna?

Una vacuna, según la definición tradicional, es una sustancia formada por un microorganismo completo atenuado o muerto, o bien fracciones del mismo, capaces de inducir una respuesta inmune<sup>1</sup> protectora y duradera frente al dicho microorganismo virulento. La finalidad de las vacunas es la de prevenir y controlar futuras infecciones.

### 2.1. Principios básicos en inmunología

El objetivo final del **sistema inmunológico** es proteger al organismo de la agresión de microorganismos patógenos. Este objetivo lo alcanza desarrollando distintos sistemas de reconocimiento y acción frente a antígenos<sup>2</sup> extraños. Los antígenos son determinantes de moléculas, habitualmente proteínas, que se encuentran en la superficie de las células, virus, hongos, bacterias y sustancias como toxinas, sustancias químicas, fármacos y otras partículas. Estas moléculas son reconocidas por el sistema inmunológico, desencadenando la respuesta inmune protectora frente a la infección que conduce a la neutralización, destrucción y eliminación del agente patógeno.

El sistema inmune actúa a través de una diversidad de sistemas, algunos inespecíficos, otros altamente específicos que se encuentran interrelacionados entre sí y que representan barreras sucesivas frente a la infección. El sistema

inmune actúa a través de barreras físicas (piel, secreciones de las mucosas, pH ácido del estómago, enzimas proteolíticas, etc.), aunque no pueden considerarse propiamente como componentes del sistema inmune ya que cumplen muchas otras funciones.

Dentro de los componentes del sistema inmune podemos distinguir dos grandes grupos, los sistemas de **inmunidad innata** y los sistemas de **inmunidad adquirida**. La inmunidad innata se caracteriza por ser un tipo de respuesta que no requiere de un contacto previo con el antígeno para ser desencadenada, y es activada de forma inmediata cuando entra en contacto con un antígeno extraño (respuesta primaria). Sin embargo, frente a determinadas infecciones esta respuesta es insuficiente, por lo que se necesitan otros sistemas para controlar el germen invasor. La inmunidad adquirida confiere al sistema cierta memoria frente a dicho antígeno por lo que en caso de un segundo contacto con el antígeno extraño la respuesta es mucho más rápida y potente (respuesta inmune secundaria).

<sup>1</sup> Respuesta inmune: forma en que el cuerpo se defiende contra los microorganismos, células cancerígenas y sustancias potencialmente perjudiciales.

<sup>2</sup> Antígeno: cualquier molécula capaz de inducir una respuesta inmune. Se denomina epítipo o determinante antigénico a la parte más pequeña de un antígeno capaz de inducir y ser reconocido por un clon linfocitario. Cada célula inmune reconoce un epítipo (Fuente: Sánchez-Vizcaíno, J. M. Curso de introducción a la inmunología porcina, <http://www.sanidadanimal.info/inmuno/octavo1.htm>)

TIPOS DE INMUNIZACIÓN	
	INMUNIDAD PASIVA
	<p>Protección producida por la activación del sistema inmune.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Requiere la exposición al antígeno para desarrollar la inmunidad.</li> <li>○ Inmunidad a medio plazo.</li> <li>○ Larga duración (memoria inmunológica).</li> </ul>
	<p>Protección debida a la transferencia de anticuerpos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No requiere la exposición al antígeno para desarrollar la inmunidad.</li> <li>○ Inmunidad inmediata.</li> <li>○ Inmunidad transitoria.</li> </ul>
<b>INNATA</b>	<p>Inmunidad debida a la infección con un agente patógeno.</p>
	<p>Transferencia de inmunidad materna a través de la placenta y la leche materna.</p>
<b>ADQUIRIDA</b>	<p>Inmunidad debida a la administración de un antígeno conocido (Ej. Anticuerpos inducidos por vacunación).</p>
	<p>Inmunidad debida a la administración de elementos del sistema inmune que son específicos para un antígeno (Ej. Anticuerpos anti-tumores).</p>

El sistema inmune específico o inmunidad adquirida dispone de diferentes poblaciones celulares y moléculas que de forma coordinada son capaces de responder ante la entrada de un agente extraño. Como consecuencia de la infección de un patógeno, se pueden desencadenar dos tipos de respuestas inmunes, la **respuesta humoral**, inducida por anticuerpos<sup>3</sup> y la **inmunidad celular** o mediada por células, fundamentalmente linfocitos citotóxicos. Ambos tipos de respuesta se producen generalmente de forma coordinada y conjunta, aunque dependiendo del agente extraño, puede ser más relevante un tipo de respuesta que el otro.

TIPOS DE RESPUESTA INMUNE-ADQUIRIDA	
RESPUESTA HUMORAL	RESPUESTA CELULAR
<p>Los linfocitos B producen <b>anticuerpos</b>, los cuales se unen de forma específica a un antígeno del agente patógeno, produciendo una serie de eventos que conducen a la neutralización y/o la eliminación del agente patógeno.</p>	<p>Una categoría de linfocitos T, las <b>células citotóxicas</b> (CTL), reconocen pequeños fragmentos (péptidos) de antígenos procedentes del agente patógeno que se localizan en la superficie de las células infectadas, destruyéndolas. La respuesta celular elimina las células infectadas por el agente infeccioso.</p>

<sup>3</sup> Anticuerpos: proteínas especializadas producidas por el sistema inmunológico que ayudan a la destrucción de células invadidas por virus, bacterias o sustancias nocivas, ayudando al organismo a deshacerse de dichos agentes. Los anticuerpos (llamados igualmente inmunoglobulinas) se fijan sobre las partículas extrañas (llamadas antígenos) para neutralizar el efecto tóxico.

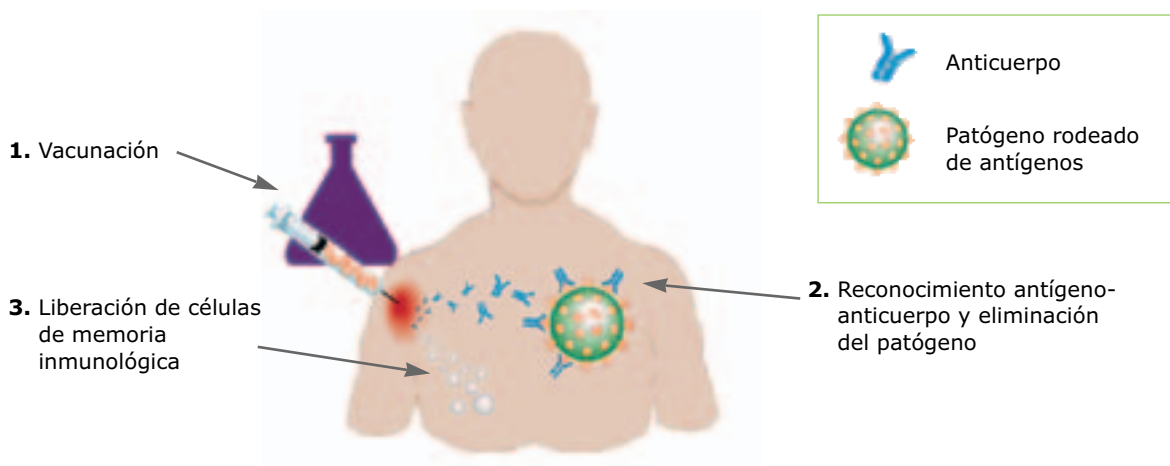
## 2.2. Mecanismo de acción de las vacunas

La inmunización activa o **vacunación** es el proceso que permite generar resistencia a una enfermedad infecciosa. El objetivo de la vacunación o inmunización consiste en prevenir la aparición de enfermedades, e incluso erradicarlas a escala mundial, como es el caso de la viruela. La vacunación consiste en imitar una infección por medio del agente patógeno contra el cual se desea proteger.

El principio general de todas las vacunas consiste en inducir una respuesta inmune adquirida específica frente al agente infeccioso. Para ello las vacunas inyectan en el hospedador gérmenes atenuados, inactivados o fracciones de los mismos que simulan el proceso de primer contacto. Las vacunas deben utilizar determinantes antigénicos que induzcan una potente respuesta de anticuerpos y células citotóxicas frente al agente patógeno para así aumentar su eficacia. A partir de este momento el sujeto quedaría sensibilizado adquiriendo **memoria inmune**, por lo que en caso de un contacto con el agente patógeno se

produciría una respuesta inmune específica de tipo secundario. De esta manera, al inducir una respuesta inmediata, las vacunas obvian la principal desventaja de la respuesta inmune adquirida, es decir, el tiempo que se requiere para su puesta en marcha.

El mecanismo de acción de las vacunas sigue unos pasos generales que se pueden aplicar a la mayoría de las vacunas. El primer paso consiste en la caracterización y la purificación o síntesis de los componentes que confieren inmunogenicidad a la vacuna, los antígenos. Estos componentes formarán la base para el diseño de la vacuna, la cual será administrada al torrente sanguíneo generalmente mediante una inyección. Tras la inoculación, las células derivadas de la médula ósea, los linfocitos B, serán activados y sintetizarán anticuerpos capaces de reconocer y neutralizar los antígenos procedentes de la vacuna. Al mismo tiempo, se induce la formación y proliferación de células de memoria que permanecerán en el torrente sanguíneo con el objeto de estar preparadas para desencadenar una respuesta inmune rápida en el caso de que ocurra una nueva infección.



**Figura 1.** Mecanismo de acción de las vacunas (Fuente: Access Excellence, National Health Museum Review: [http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/CC/making\\_vaccines.html](http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/CC/making_vaccines.html))

Las dos grandes propiedades que deben reunir las vacunas son la eficacia y la inocuidad. La eficacia depende de que la vacuna posea capacidad antigénica, es decir, que desencadene una respuesta inmune protectora en el paciente vacunado, mientras que la inocuidad supone que la vacuna debe estar desprovista de capacidad patogénica capaz de desencadenar reacciones adversas, pero sin modificar sustancialmente los elementos que le confieren la protección.

#### **Características de la vacuna "ideal"**

- Reproducir (mimetizar) una respuesta inmunológica similar a la de la infección natural.
- Efectiva (más del 90% de protección).
- Mínimos efectos secundarios y completamente segura.
- Inmunidad persistente a largo plazo.
- Dosis única y compatible con otras vacunas.
- Administración no invasiva (vía oral preferentemente).
- Administración precoz en los primeros meses de la vida.
- Estable a temperatura ambiente.
- Fácil producción y económicamente asequible.

La clasificación de vacunas del presente informe se ha realizado teniendo en cuenta las tecnologías empleadas en su diseño y producción. Por este motivo, las vacunas humanas se han clasificado en vacunas clásicas, es decir, aquellas cuya tecnología se conoce desde hace tiempo, y nuevas vacunas, desarrolladas por medio de nuevas técnicas de biotecnología e ingeniería genética.

## 3. Vacunas clásicas

Se denominan vacunas clásicas a las vacunas inactivadas, compuestas por bacterias, virus o partes de ellos, vacunas vivas atenuadas, formadas por bacterias o virus cuya virulencia ha sido reducida, y vacunas de subunidades que consisten en fragmentos de proteínas antigénicas pertenecientes a patógenos.

### 3.1. Vacunas vivas atenuadas

La principal característica de las vacunas vivas consiste en que los agentes inmunizantes pueden replicarse en el organismo sin causar la enfermedad. Estas vacunas proporcionan en teoría una vacunación ideal de larga duración y muy intensa, ya que dan lugar a una infección similar a

la natural<sup>4</sup>. Sin embargo, plantean un riesgo al estar formadas por microorganismos vivos, ya que es posible que éstos mantengan su actividad patógena y desencadenen la enfermedad. La atenuación de los microorganismos debe ser por tanto lo suficientemente fuerte para que no se produzca la enfermedad, pero sin llegar a destruir los componentes inmunogénicos desencadenantes de la respuesta inmune.

#### Vacunas clásicas atenuadas

- **Patógenos animales:**

Empleo de patógenos de animales que causan enfermedades parecidas en los humanos, y proporcionan inmunidad frente al agente infeccioso que causa la variante humana. Ejemplo: Viruela.

- **Atenuación por pases sucesivos de cultivos celulares:**

Cultivo sucesivo del microorganismo en células hasta la pérdida de la patogenicidad. Ejemplo: Tuberculosis, Polio, Sarampión, Rubéola, Parotiditis y Varicela.

- **Atenuación por pases sucesivos en medios de cultivo:**

Cultivo sucesivo del microorganismo en medios de cultivo hasta la pérdida de la patogenicidad. Ejemplo: Tuberculosis.

- **Atenuación por métodos químicos:**

Atenuación mediante agentes mutagénicos químicos (nitroso-guanidina). Ejemplo: Fiebre tifoidea.

- **Atenuación por reasortado o recombinación:**

Coinfección de dos virus con genomas diferentes en cultivos celulares, hasta formar un virus recombinado. Éste se compone de la mayoría de los genes de un virus animal no patógeno para el hombre, y genes que contienen la información del antígeno inmunizante. Ejemplo: Rotavirus.

- **Atenuación por mutagénesis:**

Selección de mutantes en función de su capacidad de multiplicarse a temperaturas diferentes de la del cuerpo humano. Estos mutantes se replican con menor intensidad que las variantes salvajes, con lo que serán menos virulentos sin perder su inmunogenicidad (mutantes sensibles a la temperatura o TS). Ejemplo: Rotavirus, Gripe.

● A pesar del alto grado de atenuación que se consigue en las vacunas de este tipo, su aplicación se encuentra contraindicada en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias o bien que tengan un estado de inmunosupresión provocado por fármacos o enfermedades oportunistas, asimismo, estas vacunas están contraindicadas en mujeres embarazadas.

<sup>4</sup> Salleras, L. (2002). Tecnologías de producción de vacunas I: vacunas vivas atenuadas. *Vacunas*; 3:29-33.

## 3.2. Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas son aquellas que contienen microorganismos enteros o toxinas, inactivados mediante diversos métodos físicos y químicos.

### Métodos de inactivación de patógenos empleados en la elaboración de vacunas<sup>5</sup>

- Inactivación por *medios físicos* (calor) o *químicos* (formol, b-propiolactona) de bacterias o virus. Ejemplos: Vacunas contra tifoidea, cólera, polio tipo Salk, y gripe inactivada.
- Inactivación por *calor* y formaldehído de antígenos secretados (toxoides o anatoxinas): tétanos, difteria.

En comparación con las vacunas atenuadas, la principal ventaja de las vacunas inactivadas es que no existe el riesgo de desencadenar la enfermedad tras la vacunación. Esto es debido a que los microorganismos que forman parte de la vacuna están muertos, y tan sólo se mantienen intactas las subunidades proteicas responsables de la inmunidad.

A diferencia de las vacunas vivas atenuadas, la respuesta inmunitaria provocada por las vacunas inactivadas suele ser menos intensa y duradera, prevaleciendo la respuesta de tipo humoral, es decir, la producción de anticuerpos. Otra desventaja de estas vacunas consiste en la necesidad de administrar varias dosis de recuerdo para conseguir una inmunización completa. Por

otra parte, es frecuente la adición de adyuvantes<sup>6</sup> en las vacunas inactivadas, que actúan a modo de potenciadores. En el caso de las **vacunas bacterianas inactivadas**, dado que no son sometidas a ningún tipo de purificación, contienen todos los componentes bioquímicos de las bacterias, lo que hace que por lo general sean más reactógenas que las vacunas de subunidades, es decir, provocan más efectos secundarios<sup>7</sup>. Las **vacunas virales inactivadas** son menos sensibles a cambios de temperatura que las vacunas víricas atenuadas, sin embargo, son más caras que las vacunas virales vivas atenuadas, ya que al no replicarse el virus en el paciente se requiere más cantidad de antígeno y dosis de refuerzo para conseguir una respuesta inmune duradera<sup>8</sup>.

<sup>5</sup> Alfabeta. Net <http://www.alfabeta.net/vacunas-tipos.xtp> Oct. 2003). Salleras, L. (2002) Tecnologías de Producción de Vacunas II: Vacunas inactivadas. Vacunas 3:78-84.

<sup>6</sup> Adyuvante: sustancia que incrementa de manera inespecífica la respuesta inmunitaria a un antígeno.

<sup>7</sup> y <sup>8</sup> Salleras, L. (2002). Tecnologías de Producción de Vacunas II: Vacunas inactivadas. Vacunas 3:78-84.

### 3.3. Vacunas de subunidades

Las vacunas de subunidades son aquellas que contienen un preparado de subunidades antigénicas que pueden ser de distinta naturaleza, lipopolisacáridos, extractos ribosómicos, o proteínas purificadas o sintetizadas químicamente. Estas vacunas se suelen emplear cuando han sido aislados los componentes responsables de la patogenicidad de agente infeccioso, ya que de esta forma se evita el riesgo de desencadenar la enfermedad tras la vacunación.

#### Vacunas clásicas de subunidades

- **Toxoides o anatoxinas:**

Toxinas procedentes de patógenos, a las que se ha modificado mediante calor y compuestos químicos para eliminar su toxicidad conservando la capacidad inmunizante. Ejemplo: Tos ferina.

- **Proteínas virales naturales:**

Purificación del exceso de proteínas de la superficie del virus a partir del plasma de un donante. Ejemplo: Hepatitis B.

- **Fracciones virales:**

Fraccionamiento con disolventes orgánicos o purificación con detergentes. Ejemplo: Gripe.

- **Fracciones bacterianas:**

Fraccionamiento con disolventes orgánicos o purificación con detergentes. Ejemplo: Tos ferina.

- **Polisacáridos capsulares:**

Purificación de polisacáridos de bacterias encapsuladas. Ejemplo: Enfermedad neumocócica y meningocócica.

- **Polisacáridos capsulares conjugados con proteínas:**

Purificación de polisacáridos de bacterias encapsuladas, conjugados con proteínas antigénicas. Ejemplo: Enfermedad neumocócica, meningocócica, *H. influenzae* tipo b.

## 4. Nuevas vacunas

Aunque la mayoría de las vacunas actuales consisten en las vacunas clásicas mencionadas anteriormente, las investigaciones que se llevan a cabo actualmente apuestan por vacunas más seguras y capaces de desencadenar una respuesta inmune eficaz y duradera. Los avances en biología molecular y en concreto el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, han permitido el diseño de nuevas vacunas capaces de ofrecer estas características.

Hasta hace pocos años, la síntesis química del antígeno y el aislamiento de la proteína antigénica a partir de su fuente natural eran los únicos métodos disponibles para la obtención de componentes inmunizantes en las vacunas. La síntesis química sólo es aplicable cuando la proteína de interés es muy pequeña o poco compleja, ya que este método supone un elevado coste de producción. Las metodologías de purificación de proteína a partir de su fuente natural se encuentran a menudo con el problema de que el rendimiento de la extracción es muy bajo<sup>9</sup>.

### Nuevas vacunas

- **Vacunas atenuadas mediante modificación genética:**

Patógenos modificados genéticamente de manera que sus genes relacionados con la patogenia se encuentren mutados, o bien que posean antígenos modificados que desencadenen la respuesta inmune protectora (en desarrollo).

- **Vacunas de péptidos sintéticos:**

Copia de la secuencia aminoacídica de las proteínas antigénicas procedentes de patógenos. Ejemplo: Malaria.

- **Vacunas anti-idiotipo:**

Anticuerpos que reproducen la morfología del antígeno, induciendo inmunidad. Ejemplo: Malaria.

- **Vacunas de proteínas y péptidos recombinantes:**

Producción de grandes cantidades de la proteína por medio de la inserción de ADN en sistemas de expresión (bacterias y plantas).

- Expresión en plantas: en desarrollo.
- Expresión en bacterias: Ejemplo: Hepatitis B.

- **Vacunas génicas:**

Administración de material genético procedente del patógeno.

- Vectores víricos y bacterianos vivos (en desarrollo).
- Vacunas de ADN desnudo (en desarrollo).

- **Vacunas comestibles:**

Producción de proteínas antigénicas en plantas comestibles (en desarrollo).

La **tecnología del ADN recombinante** permite el aislamiento de un gen de un organismo para introducirlo en otro. Esta tecnología se emplea como herramienta para la introducción de ADN procedente de patógenos en el interior de bacterias, virus, o plantas, en las vacunas de nueva generación. Estos organismos pueden utilizarse como fábricas de producción de grandes cantidades de proteína antigénica para su uso como vacuna.

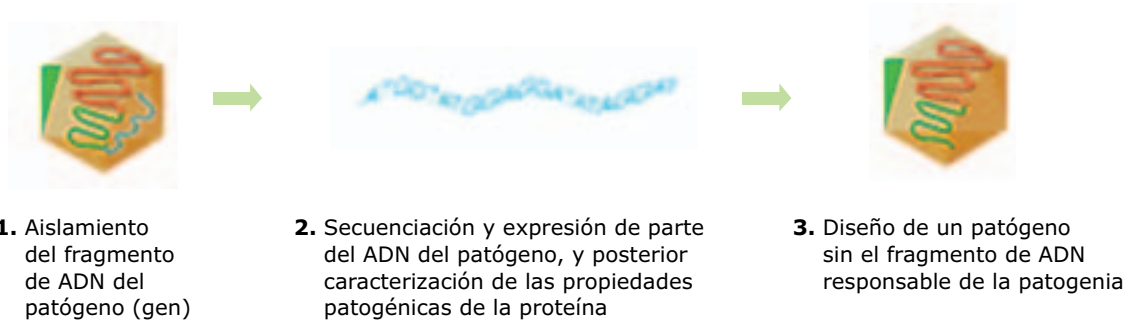
<sup>9</sup> ADN recombinante. Amgen S.A. [http://biotec.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/pak\\_biotec.muestradoc?p\\_item=8](http://biotec.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/pak_biotec.muestradoc?p_item=8)



### 4.1. Vacunas atenuadas mediante modificación genética

La tecnología de la **genética reversa**<sup>10</sup> ha permitido el desarrollo de vacunas recombinantes mediante la identificación en el genoma de zonas relacionadas con fenotipos virulentos y mutantes. De esta forma se han desarrollado virus y

bacterias modificados genéticamente de manera que sus genes relacionados con la patogenicidad se encuentren deletados o modificados. Aunque las técnicas de ingeniería genética son las mismas para la modificación de virus y de bacterias, la modificación de estas últimas es más compleja debido al gran tamaño de su genoma. Las vacunas atenuadas mediante modificación genética se encuentran actualmente en fase experimental.



**Figura 2.** Vacunas atenuadas mediante modificación genética (Fuente: elaboración propia).

### 4.2. Vacunas sintéticas

Las vacunas sintéticas consisten en la copia de la secuencia genotípica que contiene información acerca de las proteínas antigénicas procedentes de patógenos, y su posterior síntesis por medio de métodos químicos. Las proteínas bacterianas o virales con capacidad antigénica presentan múltiples fragmentos (epítomos) que determinan

su especificidad y actividad, pero sólo un número limitado de ellos está relacionado con una respuesta protectora eficaz. Mediante ingeniería genética y la utilización de anticuerpos monoclonales<sup>11</sup>, es posible identificar fragmentos con capacidad inmunológica y posteriormente sintetizarlos químicamente, haciéndoles que adopten una configuración espacial adecuada (mimotopos) para poder ser reconocidos por el sistema inmunológico del individuo.



**Figura 3.** Vacunas sintéticas (Fuente: elaboración propia).

<sup>10</sup> Genética reversa: empleo de herramientas de genética para identificar genes y sus funciones a partir de la selección de mutaciones. Una vez caracterizado el gen de interés, se pueden emplear técnicas de ADN recombinante para desarrollar nuevas vacunas.

<sup>11</sup> Anticuerpos monoclonales: anticuerpos producidos en laboratorio específicamente dirigidos contra un tipo de antígeno. Permiten identificar fácilmente el tipo de microorganismo que afecta a un enfermo.

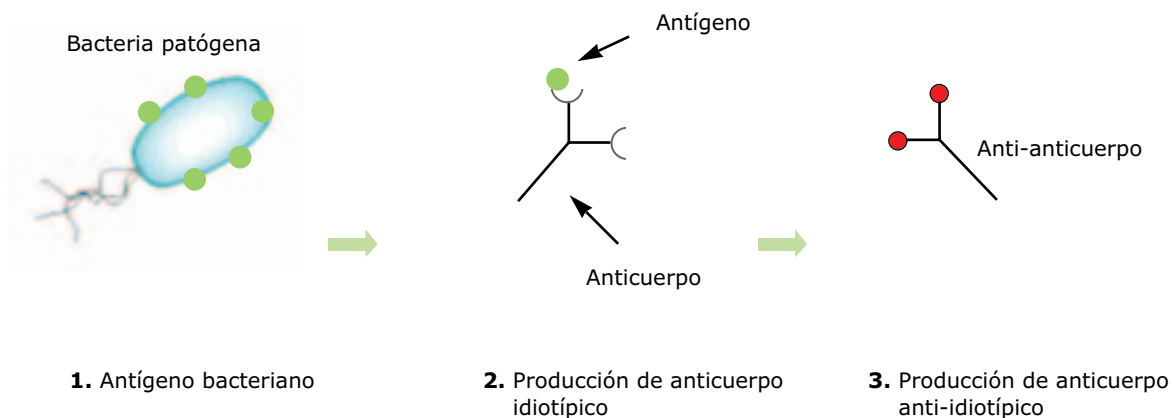
La síntesis o producción de péptidos complejos es una estrategia que permite aumentar la inmunogenicidad de fracciones proteicas antigénicas, que ha sido empleada con la malaria<sup>12</sup> y el péptido gp120 del virus del sida<sup>13</sup>. Aunque se ha avanzado mucho en la química de las proteínas, la principal desventaja de esta técnica consiste en los péptidos sintetizados poseen una configuración estructural lineal en el espacio, característica que raramente se da en los péptidos que están presentes en la naturaleza. Los anticuerpos suelen reconocer estructuras tridimensionales y tienen menor avidez por estructuras lineales. Por este motivo, las características antigénicas de los péptidos sintetizados químicamente pueden no ser las mismas que los antígenos naturales, resultando en una pérdida de actividad de la vacuna.

### 4.3. Vacunas anti-idiotipo

La idea básica de las vacunas anti-idiotípicas es la de utilizar en lugar de un antígeno, un anticuerpo que reproduzca la morfología del antígeno y que por lo tanto induzca inmunidad, pero que sea de por sí inocuo. Para producir una vacuna de este tipo el primer paso es obtener un anticuerpo contra el antígeno. Este anticuerpo denominado anticuerpo idiotípico, se inyecta en un animal que responde produciendo anticuerpos contra él, los anticuerpos anti-idiotípicos. Este último anticuerpo

puede actuar como vacuna puesto que contiene un determinante antigénico similar al del antígeno original.

Este tipo de vacunas confiere inmunidad adquirida de tipo pasivo, ya que se administran anticuerpos en vez de antígenos procedentes del patógeno. Las vacunas que se han comentado hasta el momento proporcionan una inmunidad de tipo activo ya que son los antígenos del propio patógeno los que desencadenan la respuesta inmune protectora<sup>14</sup>.



**Figura 4.** Vacunas de anticuerpos anti-idiotípicos (Fuente: elaboración propia).

<sup>12</sup> Tam, J. P., *et al.* (1990). Incorporation of T and B epitopes of the circumsporozoite protein in a chemically defined synthetic vaccine against malaria. *J Exp Med.* 171:299-306.

<sup>13</sup> Wang, C. Y., *et al.* (1991). Long-term high-titer neutralizing activity induced by octomeric synthetic HIV-1 antigen. *Science* 254:285-8.

<sup>14</sup> McCarthy, H., *et al.* (2003). Anti-idiotypic vaccines. *Review. Br J Haematol.* Dec; 123(5):770-81.

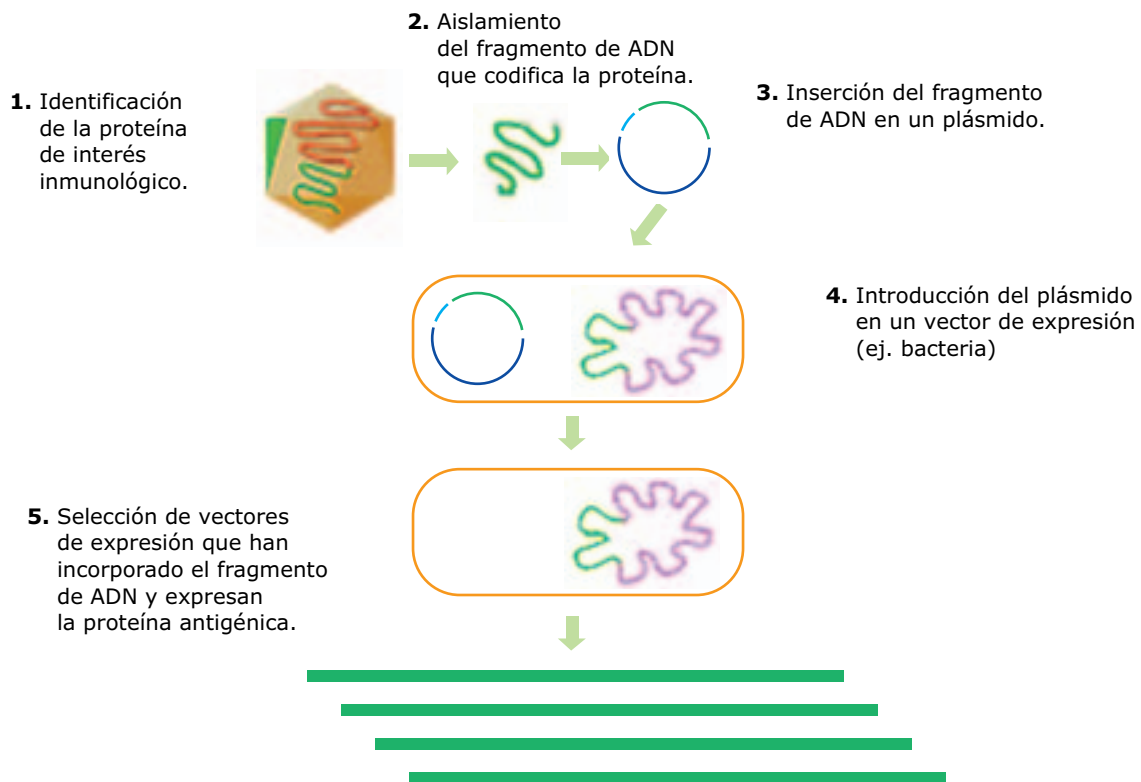
MODELOS EXPERIMENTALES EN VACUNAS IDIOTÍPICAS		
ORGANISMO	ANTICUERPO IDIOTÍPICO	HUÉSPED
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Monoclonal	Ratón
<i>Escherichia coli</i>	Monoclonal	Ratón
<i>Listeria monocytogenes</i>	Policlonal	Ratón
<i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Policlonal	Ratón
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Policlonal	Conejo
<i>Schistosoma mansoni</i>	Monoclonal	Rata
Hepatitis B	Policlonal Monoclonal	Conejo, Ratón
Poliovirus tipo II	Monoclonal	Ratón
Rabia	Policlonal Monoclonal	Conejo, Ratón
Herpes simplex	Policlonal	Conejo

**Tabla 1.** Modelos experimentales en vacunas idiotípicas [Fuente: Tregnaghi, Miguel (2002) Presente y futuro de las vacunas. Arch. argent. pediatr. 100(1)].

Las vacunas anti-idiotípicas son de utilidad en casos en los que el agente patógeno sufre un gran número de mutaciones, como el caso del virus de la gripe, por lo que resulta extraordinariamente difícil encontrar una vacuna eficaz frente a la infección. Sin embargo, estas vacunas presentan grandes limitaciones debido fundamentalmente a su carácter experimental, y a que suponen un tipo de inmunoterapia pasiva que requiere la administración de frecuentes dosis.

## 4.4. Vacunas de proteínas y péptidos recombinantes

La tecnología del ADN recombinante permite aislar determinados genes que llevan la información para las proteínas que se encuentran en la superficie del patógeno contra el que queremos obtener una vacuna. El gen en cuestión se introduce en bacterias, levaduras, u otras células, donde se producen grandes cantidades de la proteína antigénica. A continuación esta proteína es purificada y utilizada directamente como vacuna.



**Figura 5.** Vacunas de péptidos recombinantes (Fuente: elaboración propia).

Los sistemas biológicos como las bacterias, levaduras o plantas, que se emplean para expresar los antígenos, se denominan vectores de expresión<sup>15</sup>. Los microorganismos empleados con mayor frecuencia en la producción de antígenos recombinantes son las bacterias, especialmente *E. coli*, aunque también es posible la producción de proteínas recombinantes en levaduras y plantas. Aunque las primeras presentan menor complejidad ya que su genoma es muy sencillo y crecen rápidamente, no son capaces de llevar a cabo algunas de las modificaciones necesarias para que las proteínas sean activas, transformaciones que por el

contrario sí realizan las células eucariotas<sup>16</sup>. En el caso de las levaduras, si bien son capaces de realizar dichas modificaciones, no crecen tan rápido y presentan mayores complicaciones de manejo, elevando los costes de producción de las proteínas recombinantes. Las plantas son sistemas de producción de muy bajo coste, y con una alta capacidad de escalado, además de permitir ciertas modificaciones en las proteínas<sup>17</sup>. Las vacunas recombinantes que se están desarrollando en estos momentos emplean plantas y bacterias como sistemas biológicos de producción, que a continuación se describen con mayor detalle.

<sup>15</sup> Vector de expresión: sistema biológico que permite la transferencia, la expresión y la replicación de un ADN extraño en células huésped, para que este sea traducido a proteínas.

<sup>16</sup> Eucariota: célula con núcleo que alberga el material genético a diferencia de las células procariotas, sin núcleo. Son eucariotas todas las células animales y vegetales. Las modificaciones de proteínas que tienen lugar en estas células se denominan modificaciones postraduccionales, como por ejemplo la glicosilación.

<sup>17</sup> Ma, J. K-C., *et al.* (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature Reviews Genetics* October, Vol 4 No 10.

● **Producción de proteínas antigénicas recombinantes en bacterias**

Existe una amplia variedad de bacterias potencialmente útiles para poder ser empleadas como vectores. El material genético que contiene información acerca del antígeno se introduce en las bacterias mediante plásmidos<sup>18</sup>. Estos son capaces de permanecer en el interior de la bacteria o vector de expresión, y expresar posteriormente el antígeno.

Mediante las modernas tecnologías de ADN recombinante se han obtenido numerosos antígenos inmunizantes por recombinación genética. La vacuna recombinante contra la hepatitis B es una de las primeras vacunas desarrolladas por medio de esta técnica. Recientemente se ha conseguido desarrollar vacunas recombinantes para varias patologías como la enfermedad de Lyme. Otras enfermedades que actualmente poseen vacunas compuestas de proteínas recombinantes son la tos ferina y el cólera<sup>19</sup>.

● **Producción de proteínas antigénicas recombinantes en plantas**

La tecnología del ADN recombinante se puede emplear para introducir en el genoma de plantas el gen que codifica una proteína de interés para su uso como antígeno en vacunas, y conseguir que la proteína se exprese en dichas plantas.

La mayoría de las proteínas recombinantes de plantas empleadas en vacunas se obtienen mediante la tecnología de transgénesis. La

producción de proteínas recombinantes en plantas ofrece muchas ventajas potenciales para generar compuestos farmacéuticos de importancia en medicina clínica, frente a los métodos empleados hasta la fecha, que consistían en la producción microbiana mediante biorreactores. Las principales ventajas de la producción de antígenos recombinantes en plantas son una mayor eficacia frente a los sistemas clásicos de producción mediante microorganismos, la facilidad de cultivo de las plantas como sistemas de expresión de proteínas, y la posibilidad de dirigir la expresión del antígeno en ciertas partes de la planta, facilitando la purificación del mismo.

Actualmente existen tres vacunas que han comenzado recientemente la fase I de los ensayos clínicos, la vacuna contra la Enteritis por *E. coli*, vacuna contra infecciones causadas por el virus Norwalk, ambas expresadas en patatas, y la vacuna contra el virus de la Hepatitis B expresada en la planta del tabaco. Las tres vacunas han sido desarrolladas por la misma institución dependiente del sistema de salud estadounidense<sup>20</sup>. Además de estas vacunas ya en fase clínica, existen numerosos ejemplos de antígenos recombinantes producidos en plantas. Aunque este informe se centra en las vacunas destinadas a enfermedades humanas, vacunas contra ciertas patologías propias de animales, como la Encefalopatía Espongiforme Bovina o la Enfermedad Hemorrágica de los Conejos en animales de granja, y el Parvovirus canino en animales domésticos, también persiguen estrategias basadas en la producción de antígenos recombinantes en plantas<sup>21</sup>.

**Estrategias de introducción del material genético foráneo en el genoma de la planta:**

**Transgénesis en plantas:** integración de forma estable en el genoma de la planta, en el que queda establecido de forma permanente y es heredado por la siguiente generación de plantas.

**Transferencia de genes por virus que infectan a las plantas:** el gen se introduce en la planta mediante uno de los virus que infectan a las plantas, y es expresado en su interior de forma transitoria sin integrar su material genético en el genoma. La expresión de la proteína inmunizante sólo ocurre mientras dure la infección y no es heredada por la generación siguiente.

<sup>18</sup> Plásmidos: moléculas de ADN circular que se emplean como vehículo transportador de genes procedentes de otros organismos, con el objeto de conseguir su expresión en las células donde se introduce.

<sup>19</sup> Salleras, L. (2002). Tecnologías de producción de vacunas I: vacunas vivas atenuadas. *Vacunas*; 3:29-33.

<sup>20</sup> National Institutes of Health (NIH) <http://www.nih.gov>

<sup>21</sup> Ma, J. K-C., *et al.* (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature Reviews Genetics* October, Vol 4 No 10.

**PROTEÍNAS ANTIGÉNICAS RECOMBINANTES EN PLANTAS ACTUALMENTE EN DESARROLLO**

APLICACIÓN	ANTÍGENO	PLANTA O SISTEMA DE PRODUCCIÓN
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	Subunidad B toxina <i>E. coli</i>	Tabaco, patata, maíz
Cólera	Subunidad B toxina del cólera	Patata, tabaco
Hepatitis B	Antígeno de superficie	Patata, tabaco, lechuga, altramuç
Hepatitis C	Antígeno de superficie y subunidad B toxina del cólera	Virus del mosaico del tabaco (tabaco)
Virus Norwalk	Proteína de la cápside	Tabaco, patata
Rotavirus	Proteína de la cápside	Patata
Sarampión	Proteína hemaglutinina	Tabaco
VIH tipo I	Péptido gp41	Virus del mosaico del frijol (hojas del frijol) Virus de la patata (tabaco)
	Péptido de la región V3 de la gp120	Virus del Enanismo Ramificado del Tomate (hojas de tomate) Virus del mosaico de la alfalfa (tabaco)
	Proteína p24 de la nucleocápsida	Virus del mosaico del frijol (hojas del frijol)
Citomegalovirus	Glicoproteína B	Semillas del tabaco
Rhinovirus tipo 14	Péptido de la proteína VP1	Virus del mosaico del frijol (hojas del frijol)
Virus Sincitial Respiratorio	Péptidos de la proteína G	Virus del mosaico de la alfalfa (tabaco)
	Proteína de fusión	Tomate
<i>Staphylococcus aureus</i>	Péptido D2 de la proteína FnBP	Virus del mosaico del frijol (hojas del frijol) Virus de la patata (tabaco)
<i>Pseudomonas auruginosa</i>	Péptidos de la proteína F	Virus del mosaico del tabaco (tabaco)
Malaria	Péptidos de la proteína del circunsporozoito	Virus del mosaico del tabaco (tabaco)
Virus del papiloma humano tipo 16	Oncoproteína E7	Virus de la patata (tabaco)
Linfoma de las células B	Fragmento FV de inmunoglobina	Virus del mosaico del tabaco (tabaco)
<i>Bacillus anthracis</i>	Antígeno protector	Tabaco
Virus de la rabia	Glicoproteína	Tomate (hoja y fruto)
	Péptidos de glicoproteína y nucleoproteína	Virus del mosaico del tabaco y de la alfalfa (tabaco y espinaca)

**Tabla 2.** Proteínas antigénicas recombinantes en plantas actualmente en desarrollo (Fuente: Streatfield, S. J.; Howard, J. A. (2003). Plant-based vaccines. *International Journal for Parasitology* 33, 479-493).

- **Producción de anticuerpos en plantas transgénicas**

Además de permitir la producción de proteínas antigénicas, las plantas han demostrado ser sistemas versátiles de producción para muchas formas de anticuerpos, principalmente los llamados IgG e IgA. A los anticuerpos recombinantes producidos en plantas se les denomina generalmente **planticuerpos**, y tienen aplicaciones directas en la producción de vacunas humanas<sup>22</sup>. La mayoría de los planticuerpos se expresan en plantas que pueden ser cosechadas varias veces al año, como el tabaco, las patatas, la soja, alfalfa, arroz y trigo.

La desventaja más destacada de la utilización de plantas transgénicas para la producción de anticuerpos radica en el proceso de purificación de la proteína, que puede encarecer el proceso de producción. Por otra parte, los anticuerpos pueden no tener capacidad inmunogénica si en su estado natural sufren modificaciones que de forma natural se producen en las células eucariotas. La posible actividad alérgica de los anticuerpos producidos en plantas para los seres humanos es otro de los problemas que se están estudiando actualmente.

Aunque existen numerosos ejemplos de planticuerpos producidos en plantas e incluso en algas, tan sólo uno de ellos, producido en la planta del tabaco, ha demostrado su eficacia en seres humanos<sup>23</sup>.

#### 4.5. Vacunas génicas

La principal característica de las vacunas génicas es que el antígeno inmunizante no se administra directamente en el paciente a vacunar, sino el gen que lo codifica, el cual dirige la síntesis de este antígeno por parte de las células del huésped. El antígeno sintetizado desencadena, a su vez, la correspondiente respuesta inmunitaria, que es de tipo humoral y celular igual que en las vacunas vivas atenuadas.

Los primeros estudios relativos a la transferencia de material genético como método terapéutico tuvieron lugar a comienzos de los años 90<sup>24</sup>. Pocos años después, comenzaron los estudios con vacunas génicas contra el virus del SIDA y hepatitis B en ratones<sup>25</sup>. Los primeros estudios en humanos se publicaron en el año 1998 por diferentes autores<sup>26</sup>. Desde entonces, las publicaciones en vacunas génicas se han multiplicado exponencialmente.

<sup>22</sup> Gómez Lim, M. A. (2001). Producción de vacunas y compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. Avance y perspectiva. Vol 20, 365-375.

<sup>23</sup> Planticuerpo quimérico de IgG/IgA, que provoca una respuesta inmune contra un antígeno superficial de *Streptococcus mutans*, el agente causal de la caries dental.

<sup>24</sup> Wolff, J.A, *et al.* (1990). Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. Science 247:1465-1468.

Tang, D., *et al.* (1992) Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. Nature 356: 152-154

Ulmer, J. B., *et al.* (1993). Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. Science 259:1745-1749.

Fynan, E. F., *et al.* (1993). DNA vaccines: protective immunization by parenteral, mucosal, and gene gun inoculations. Proc Natl. Robinson, H. L., *et al.* (1993). Protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with a hemagglutinin-expressing plasmid DNA. Vaccine 11:957-960.

Wang, B., *et al.* (1993). Gene inoculation generates immune responses against human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci USA 90:4156-4160.

Davis, H. L., *et al.* (1993). DNA based immunization for hepatitis B induces continuous secretion of antigen and high levels of circulating antibody. Hum Mol Genet 2: 1847-1851.

<sup>25</sup> Wang, B., *et al.* (1993). Gene inoculation generates immune responses against human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci USA 90:4156-4160.

Davis, H. L., *et al.* (1993). DNA based immunization for hepatitis B induces continuous secretion of antigen and high levels of circulating antibody. Hum Mol Genet 2: 1847-1851.

<sup>26</sup> Calarota, S., *et al.* (1998). Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-infected patients. Lancet 351:1320-1325.

MacGregor, R. R., *et al.* (1998). First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response. J Infect Dis 178:92-100.

Ugen, K. E., *et al.* (1998). DNA vaccination of HIV-1 expressing constructs elicits immune responses in humans. Vaccine 16:1818-1821.

Wang, R., *et al.* (1998). Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. Science 282: 476-480.

Una de las principales ventajas de las vacunas de tipo génico es la posibilidad de administrar varios antígenos a la vez, por medio de secuencias que determinan más de un gen antigénico. Las vacunas génicas sin embargo no poseen por el momento la capacidad de generar respuestas humorales tan intensas como las de las vacunas clásicas inactivadas y nuevas vacunas a partir de proteínas inmunizantes obtenidas por recombinación genética. Otro de los problemas por resolver se centra en la posibilidad de inducir respuestas inmunitarias frente al ADN y la aparición de autoinmunidad debido a la expresión continuada del antígeno. Por otra parte, la transfección *in vivo* de células es todavía un proceso ineficiente, ya que las células que capturan y expresan la proteína codificada en el plásmido con mayor eficiencia son las células musculares, que son un tipo celular que en condiciones normales no participa en la generación de respuesta inmune. Sin embargo, las últimas investigaciones en vacunas génicas señalan que las células musculares son capaces de transferir de alguna forma el antígeno a células responsables de la estimulación de la respuesta inmune<sup>27</sup>.

Para conseguir la expresión de un gen en otro organismo es necesario recurrir a una serie de vehículos biológicos llamados **vectores**. El desarrollo de nuevas vacunas basadas en los avances en la tecnología del ADN recombinante está directamente relacionado con el descubrimiento y perfeccionamiento de estos vectores.

### Tipos de vacunas génicas

- **Inserción o clonaje de genes de interés en vectores vivos:** bacterias o virus atenuados portadores de los genes que codifican para los antígenos inmunizantes de los microorganismos frente a los que se quiere proteger al sujeto vacunado. Los genes en cuestión se insertan en el genoma del virus o bacteria portadora mediante técnicas de recombinación genética.
- **Vacunas de ADN desnudo:** ADN no recubierto de ninguna formulación química, envuelta viral, u otro tipo de estructura. El material genético se introduce en vehículos transportadores biológicos llamados plásmidos.

#### ● **Inserción o clonaje de genes de interés en vectores vivos**

Entre las estrategias que se están estudiando con vistas al desarrollo de nuevas vacunas, el uso de vectores vivos es una de las más destacadas. Un vector vivo se puede definir como un microorganismo atenuado que puede ser portador de la información genética de un agente infeccioso. Dicha información se transcribe, se traduce y se presenta al sistema inmunológico como una proteína.

Aunque numerosos microorganismos han sido propuestos como posibles vectores vivos en vacunas, tales como virus y bacterias de prácticamente todas las familias, las investigaciones actuales se centran en ciertas familias que reúnen las características adecuadas para portar la información genética e inducir la respuesta inmune de forma adecuada.

<sup>27</sup> Gregersen, J-P (2001). DNA vaccines. *Naturwissenschaften* 88:504-513.



MICROORGANISMOS UTILIZADOS EN VACUNAS DE VECTORES	
BACTERIAS	VIRUS
<i>Salmonella spp</i>	Vaccinia (virus de la vacuna de la viruela)
Bacilo Calmette-Guèrin (BCG)	Poxvirus aviares ( <i>Canarypox</i> )
<i>Bacillus</i>	Picornavirus
<i>E. coli</i>	Varicela-zoster
Listeria	Herpesvirus
	Influenza
	Adenovirus
	Virus hepatitis B
	Flavivirus

**Tabla 3.** Microorganismos utilizados en vacunas de vectores (Fuente: Tregnaghi, M. (2002) Presente y futuro de las vacunas. Arch. argent. pediatr., 100(1). Plotkin, S.A. (2002) Vacunas en el Siglo XXI. Vacunas 3:18-28).

La elección del tipo de vector vivo empleado en vacunas génicas dependerá en gran medida del tamaño de su genoma, de la capacidad replicativa, estabilidad genética y la patogenicidad del vector recombinante<sup>28</sup>.

● **Vacunas de vectores virales**

Los virus son organismos especializados en insertar su material genético en células, utilizando la maquinaria de éstas para multiplicarse. Los virus vacunales permiten la inserción de varios genes en su propio genoma, por lo que serían instrumentos ideales para la vacunación de amplio rango de microorganismos infecciosos en una sola vacuna.

El principal inconveniente de las vacunas formadas a partir de virus vacunales, y en general vectores vivos, es que la inmunogenidad del vector recombinante está relacionada con su capacidad de replicarse dentro del organismo, y por esta razón los vectores más inmunizantes son aquellos que poseen un mayor potencial patogénico. Un segundo inconveniente es que la respuesta inmune generada frente al vector puede neutralizarlo, con lo que disminuye su capacidad de generación de proteínas recombinantes. Esta

situación se produce especialmente cuando se utiliza como vector el virus *Vaccinia*, ya que aquellos sujetos vacunados contra la viruela mantienen una memoria inmune tan potente frente a este virus que frenan su replicación e impiden una correcta expresión de las proteínas del patógeno que constituyen la base de la inmunización frente al mismo. Un problema similar puede plantearse cuando se utilizan como vectores virus con una alta incidencia de infección como son los *Adenovirus*. Por todo ello ninguna vacuna de este tipo se ha comercializado hasta el momento para uso en humanos, aunque existen numerosas vacunas de vectores virales en desarrollo que actualmente se encuentran en distintas fases clínicas (ver Anexo I), lo que hace suponer que esta situación cambiará en un futuro.

Uno de los virus vacunales más estudiados en la actualidad es un virus propio de aves llamado poxvirus canario. Este virus es incapaz de multiplicarse completamente en las células de

<sup>28</sup> Salleras, L. (2002). Tecnologías de producción de vacunas (III). Vacunas génicas. Vacunas; 3:145-9.

los mamíferos, pero tiene capacidad de iniciar una respuesta inmunitaria protectora frente a los antígenos inmunizantes expresados. Este virus se ha utilizado con éxito como vector de vacunas experimentales frente al VIH-1, la rabia, la encefalitis japonesa, el sarampión y el citomegalovirus.

Otro de los vectores víricos empleados con más frecuencia en vacunas génicas es el virus de la viruela, al que se han insertado los genes que codifican las proteínas inmunizantes de los virus de la hepatitis B, gripe, encefalitis japonesa, herpes simple, rabia, VIH y *Mycobacterium tuberculosis*. Los adenovirus también se han utilizado como vectores vivos de genes, en el caso de enfermedades infecciosas respiratorias en las que es esencial conseguir una buena respuesta inmune en las mucosas, que son la vía de acceso al organismo de la mayoría de los patógenos. Los alfavirus como vectores también han sido utilizados en algunas vacunas experimentales frente al sida y los herpes virus<sup>29</sup>.

Una alternativa al uso de virus atenuados o procedentes de especies distintas a la humana, es la utilización de *vacunas de partículas similares a virus o VLPs*<sup>30</sup>, también conocidas como *pseudoviriones*. Estas vacunas se basan en la capacidad intrínseca de las proteínas de la cápside o cubierta externa de los virus para autoensamblarse. Los pseudoviriones se asemejan a virus reales desde el punto de vista de su estructura y de su morfología, pero con la ventaja de que no contienen ADN viral, por lo que no son infecciosos<sup>31</sup>.

Las VLPs se emplean como vacunas ya que tienen la capacidad de inducir anticuerpos aun sin el uso de adyuvantes. Otra de las ventajas de este tipo de vacunas consiste en la activación de la respuesta T celular. Las desventajas de este tipo de vacuna incluyen la restricción por especie, por lo que en ciertos casos no es posible realizar ensayos de vacunas humanas mediante la experimentación con modelos animales. Las desventajas de este tipo de vacuna incluyen su alto coste de producción y el desconocimiento actual acerca de su poder inmunogénico a largo plazo.

Este tipo de vacunas se está estudiando en la actualidad como terapia preventiva en enfermedades provocadas por calcivirus, rotavirus, y cáncer cervical por virus del papiloma humano (ver anexo I).

#### ● **Vacunas de vectores bacterianos**

Uno de los principales atractivos de los vectores bacterianos es su potencial para ser administrados oralmente, además de permitir la inducción de respuesta inmune mucosa, esencial en aquellas enfermedades producidas por patógenos cuya vía de entrada al organismo son las mucosas. Sin embargo, la posible reversión hacia la patogenicidad, junto con la inmunidad preexistente, son unos de los principales escollos.

Entre los vectores bacterianos cabe mencionar el Bacilo Calmette-Guèrin (BCG), el cual se ha empleado con éxito como vector en vacunas contra el VIH y *Listeria monocytogenes*<sup>32</sup>. Vectores basados en la bacteria *Salmonella* se emplean en vacunas que actualmente se encuentran en distintas etapas de ensayos clínicos, en concreto como vacunas contra tuberculosis, sarampión y tétanos entre otras (ver Anexo I). Por otro lado, algunas bacterias intestinales atenuadas como *S. typhi*, *V. cholerae*, *S. flexneri*, se han utilizado también como vectores de genes de las proteínas inmunizantes de patógenos intestinales, entre ellos *E. coli* enteropatógeno. La principal limitación del uso de vectores bacterianos como vectores radica en que resulta difícil mantener la estabilidad del fragmento de ADN insertado.

#### ● **Vacunas de ADN desnudo**

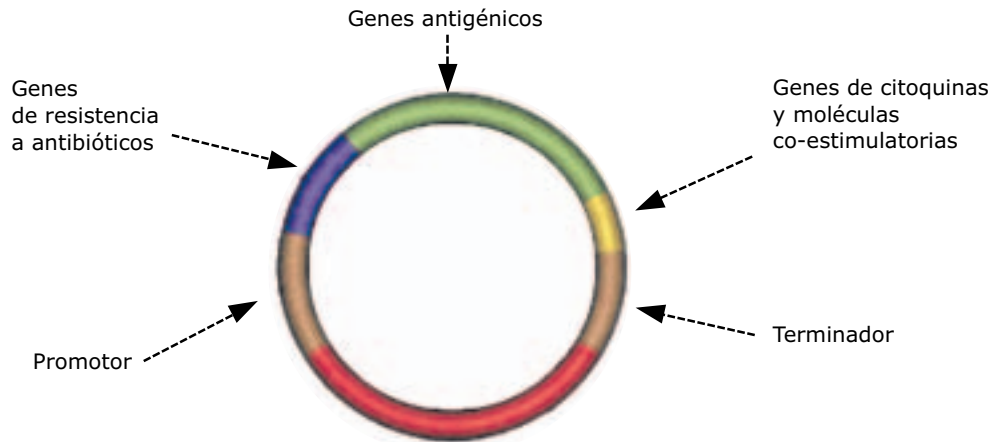
Los **plásmidos** que forman parte de las vacunas de ADN consisten en moléculas de ADN circular que se encuentran en muchas bacterias y levaduras, y que se caracterizan porque pueden replicarse independientemente del genoma de la célula. Contienen genes de resistencia a antibióticos, lo que permite distinguir las células que han incorporado el plásmido, y que por consiguiente son capaces de crecer en un medio con el antibiótico.

<sup>29</sup> Kay, M. A.; Glorioso, J. C.; Naldini, L. (2001). Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nature Medicine*;7:33-40.

<sup>30</sup> VLPs: Virus-Like-Particles o Partículas semejantes a virus.

<sup>31</sup> Sanclemente, G. (2003). Lo que los clínicos deben saber acerca de las vacunas contra el virus del papiloma humano. *Gac Méd Méx* Vol. 139 No. 2, 173-183.

<sup>32</sup> Medina, E.; Guzmán, A. (2001). Use of live bacterial vaccine vectors for antigen delivery: potential and limitations. *Vaccine*;19:1573-80.



**Figura 6.** Representación esquemática de una vacuna de ADN (Fuente: elaboración propia, adaptado de: Review: Gregersen, Jens-Peter (2001). DNA vaccines. *Naturwissenschaften*. 88:504-513).

Los plásmidos que forman parte de las vacunas de ADN contienen un gen codificante para una proteína, un promotor<sup>33</sup> generalmente viral, un terminador que permite la expresión del gen en células de mamíferos, y un gen de resistencia a antibiótico que permite la selección del plásmido durante su producción en bacterias. Se suelen añadir genes adicionales que aumentan la potencia de las vacunas de ADN, como son genes codificantes de citoquinas<sup>34</sup> o moléculas co-estimuladoras, o genes codificantes de replicasas virales, y otras variaciones del plásmido.

#### Elementos básicos que forman parte de los plásmidos de vacunas de ADN

- Origen de replicación bacteriano.
- Promotor/potenciador de células de mamíferos: la mayoría provienen del gen del citomegalovirus humano o de otros virus. Otro promotor empleado puede ser el promotor de desmina específico de miocitos<sup>35</sup>, que permite dirigir la expresión del antígeno hacia los miocitos cardiacos.
- Sitio de inserción multiclónico para la inserción de antígenos extraños.
- Señal de terminación de mamíferos (poliadenilación): generalmente procedente de la hormona del crecimiento bovina o de ciertos virus.
- Gen de resistencia a antibióticos para la selección del cultivo bacteriano: ampicilina, neomicina o kanamicina se emplean generalmente en la selección de plásmidos.
- Nucleótidos GPC: nucleótidos no metilados específicos de bacterias, que no están presentes en células eucariotas. Son potentes estimuladores de células B y activan las células killer y células T. Actúan como adyuvantes.

Por otra parte, es posible la utilización de *plásmidos bicistrónicos*, es decir, aquellos que contienen dos genes bajo la regulación de un único promotor, e incluso *vectores de expresión múltiple*, que contienen múltiples genes con promotores y señales de terminación individuales para cada uno de ellos.

<sup>33</sup> Promotor y terminador: fragmentos de ADN que flanquean a una secuencia codificante, y que señalan el comienzo y el fin respectivamente.

<sup>34</sup> Citoquinas: proteínas que no son anticuerpos, liberadas por una población celular, y que participan en la respuesta inmune.

<sup>35</sup> Kwissa, M., *et al.* (2000). Efficient vaccination by intradermal or intramuscular inoculation of plasmid DNA expressing hepatitis B surface antigen under desmin promotor/enhancer control. *Vaccine* 18:2337-2344.

En la actualidad se están realizando ensayos clínicos de vacunas génicas con humanos para enfermedades como el VIH, Virus de la influenza, Tuberculosis, Herpes Simplex Virus tipo 2, Malaria, Leishmaniosis, Dengue, Hepatitis A, B, C y E, Virus del papiloma humano, Melanoma, Enfermedad de Lyme, Leucemia linfocítica crónica, Citomegalovirus, Hantavirus, Tuberculosis, Paracoccidiodomicosis, Rotavirus, y Enfermedad neumocócica (ver Anexo I). Estos ensayos emplean como estrategia para introducir el ADN tanto vectores vivos como vectores plasmídicos.

Pese a que los ensayos previos con animales demostraron que las vacunas génicas eran capaces de inducir respuestas humorales y sobre todo celulares, en los humanos la inmunogenicidad de estas vacunas es bastante menor. Para mejorar la inmunogenicidad se están perfeccionando una serie de tecnologías tales como el uso de adyuvantes

clásicos o genéticos, la combinación con otras vacunas, o la modificación del plásmido en el caso de vacunas de ADN desnudo.

Por otro lado, la ruta de aplicación, dosis, y la posible reinmunización, son factores que influyen en la potencia y naturaleza de la respuesta inmune resultante de la administración de la vacuna génica. Aunque la mayoría de las vacunas de ADN que se encuentran actualmente en ensayos clínicos se administran mediante inyección intramuscular o intradérmica, la tendencia actual apunta hacia métodos de administración de vacunas alternativos, como el "gene-gun" o bombardeo de partículas de oro cubiertas de ADN, que permite la incorporación del ADN en un mayor número de células de distinto tipo. Sin embargo, debido a la capacidad de adsorción limitada de estas partículas, la cantidad de plásmido que se introduce en las células es muy limitada.

### Estrategias seguidas en la mejora de vacunas génicas

#### Mejora de la inmunogenicidad del antígeno

- Modificación del ADN plasmídico en vacunas de ADN aumentando sus **secuencias inmunoestimuladoras**: al ser de origen bacteriano, el ADN plasmídico contiene motivos CpG, secuencias SIE inmunoestimuladoras de OligoDeoxinucleótidos<sup>36</sup>, los cuales son reconocidos por el sistema inmune humano como extraños, incrementando la respuesta inmune. La adición de un número mayor de estos motivos aumenta por tanto la inmunogenicidad de la vacuna de ADN.
- Uso de **adyuvantes** o potenciadores de la respuesta inmune: en la actualidad se estudian nuevos adyuvantes que proceden de compuestos bacterianos, emulsiones oleicas, surfactantes, polímeros bioadhesivos, partículas biodegradables, citoquinas, liposomas, e incluso la adición de genes codificantes de citoquinas y otras moléculas co-estimuladoras, o bien la coadministración de estas proteínas<sup>37</sup>.
- **Combinación** de ambos tipos de vacunas génicas: la inmunogenicidad se incrementa en ciertos casos si a la respuesta primaria de la vacuna de ADN (priming) se añade la respuesta de refuerzo (booster) de vacunas de vectores vivos de genes.

#### Mejora de la administración y captura del ADN

- Administración por vías mucosas.
- Administración del plásmido de ADN vía electroporación, por medio de un dispositivo generador de corriente eléctrica que crea agujeros temporales en la membrana celular, resultando en una difusión del ADN más efectiva.
- Administración epidérmica de partículas de oro cubiertas de ADN: "gen gun".
- Formulación de la vacuna en micropartículas de ADN encapsulado, que protegen al ADN de la degradación y pueden aumentar la captura por parte de células presentadoras de antígeno.

<sup>36</sup> SIE-ODN, también conocidas como ISS-ODN (Immunostimulatory OligoDeoxynucleotides).

<sup>37</sup> Vogel, F. R.; Alving, C. R. (2002). Progress in immunologic adjuvant development: 1998-2002. The Jordan Report. 39-42.

Aunque las principales aplicaciones de las vacunas génicas son la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas y crónicas, éstas poseen un gran potencial como herramientas de investigación. Una de sus aplicaciones reside en el empleo de *librerías de vacunas de ADN* para determinar qué genes codifican posibles antígenos protectores, sin la necesidad de conocer la secuencia del gen o la función de la correspondiente proteína. Estas librerías de expresión están formadas por varios miles de plásmidos diferentes y representan el genoma entero del microorganismo, que puede usarse en

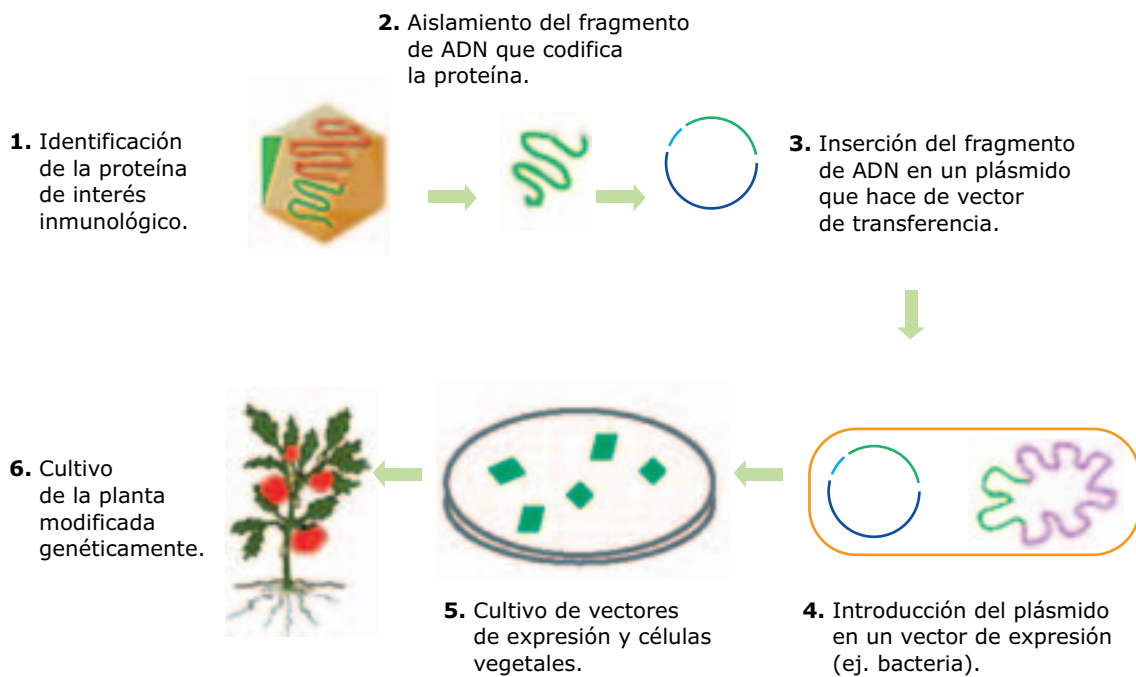
estudios de inmunización. La vacunación por medio de ADN es una herramienta que permite el cribado de numerosos antígenos y la detección de antígenos inductores de respuesta inmune.

La secuenciación del genoma de organismos patógenos supone por tanto una de las claves en la identificación de nuevos antígenos y sus secuencias codificantes. En la actualidad existen numerosas iniciativas que se centran en la secuenciación de virus y bacterias principalmente<sup>38</sup>.

<sup>38</sup> Instituto Pasteur <http://www.pasteur.com> *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *L.a ivanovii*, *L. pneumophila*, *S. agalactiae*, *P. luminescens*, *S. flexneri*, *Y.a pestis*, *N. meningitidis*.  
 NIAID, NIH <http://www.niaid.nih.gov> *S. pyogenes*, *N. gonorrhoeae*.  
 The Institute Genome Research (TIGR) <http://www.tigr.org> *S. pneumoniae*, *B. burgdorferi*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *T. pallidum*, *V. cholerae*, *H. pylori*, *C. diptheriae*, *B. anthracis*, *M. tuberculosis*, *N. meningitidis*.  
 Lilly <http://www.lilly.com> *S. pneumoniae*.  
 Nara <http://ecoli.aist-nara.ac.jp> Osaka University <http://genome.gen-info.osaka-u.ac.jp/bacteria/o157> Univ. Wisconsin <http://www.genome.wisc.edu> Colibri <http://genolist.pasteur.fr/Colibri> The genome center at the University of Wisconsin <http://www.genetics.wisc.edu> Japanese Consortium; Genome Information Research Center, Osaka Univ. [http://www.gen-info.osaka-u.ac.jp/welcome\\_en.html](http://www.gen-info.osaka-u.ac.jp/welcome_en.html), Astra Resource Center Boston and Genomes Therapeutics <http://scriabin.astrazeneca-boston.com/hpylori> *E. coli*.  
 ZMBH, Heidelberg <http://www.zmbh.uni-heidelberg.de> *M. pneumoniae*.  
 PhatoGenesis Corp. [http://www.pseudomonas.com/whos\\_involved.html](http://www.pseudomonas.com/whos_involved.html) *P. aeruginosa*.  
 NITE <http://www.bio.nite.go.jp/ngac/e-home/index-e.html> *C. efficiens*.  
 Sanger Institute <http://www.sanger.ac.uk> *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria meningitidis*.  
 University of Uppsala <http://www.uu.se> *Rickettsia prowazekii*.  
 CHGC Shanghai <http://www.chgc.org.cn/gn> *Leptospira interrogans*.  
 Genome Sequencin Center <http://www.genome.wustl.edu/gsc> *Klebsiella pneumoniae*.  
 Goettingen <http://www.g2l.bio.uni-goettingen.de> *Clostridium tetani*.  
 University of Glasgow <http://www.gla.ac.uk> Virus Herpes Simplex (HSV-1, HSV-2).  
 Univ. Canada y U.S. Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov> Síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

## 4.6. Vacunas comestibles

Las vacunas comestibles consisten en plantas a las cuales se les ha introducido, por medio de técnicas de ingeniería genética, un gen que conlleva la información necesaria para producir en su interior una proteína antigénica. Estas plantas transgénicas se pueden por tanto cultivar de manera natural y más adelante usar el tejido vegetal como vacunas comestibles en seres humanos o en animales. Las principales ventajas de las vacunas comestibles radican en que al ser administradas de forma oral, desencadenan una respuesta inmunitaria mucosa.



**Figura 7.** Producción de vacunas comestibles en plantas transgénicas (Fuente: elaboración propia).

El principal problema técnico que poseen estas vacunas orales es la degradación que sufren los antígenos en el estómago e intestino antes de que puedan inducir una respuesta inmune. Este es el principal motivo por el cual las vacunas comestibles tan sólo podrían emplearse en alimentos que puedan ser consumidos en su forma fresca, como la patata, el tabaco, tomate, lechuga o maíz. Por otra parte, estos alimentos deben contener gran cantidad del antígeno en su forma soluble para que la vacunación

sea efectiva, y no sea necesario consumir grandes cantidades de alimento. En la actualidad, se están realizando estudios relativos al uso de cultivos de frutas como el plátano y los cereales<sup>39</sup>.

Las estrategias de mejora de las vacunas comestibles se centran en la tecnología de expresión de antígenos en la planta, así como en la protección de antígenos frente a la degradación gastrointestinal<sup>40</sup>.

<sup>39</sup> Walmsley, A. M.; Arntzen, C. J. (2003). Plant cell factories and mucosal vaccines. *Curr Opin Biotechnol.* Apr; 14(2):145-50.

<sup>40</sup> Mason, S. H., *et al.* (2002). Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine. *Trends Mol Med* 8:324-329.

VACUNAS HUMANAS FORMADAS POR PROTEÍNAS INMUNIZANTES EXPRESADAS EN PLANTAS TRANSGÉNICAS		
AGENTE PATÓGENO FRENTE AL QUE PROTEGE LA VACUNA	PROTEÍNA INMUNIZANTE EXPRESADA EN LA PLANTA	SISTEMA DE EXPRESIÓN
<i>E. coli</i> enterotoxigénico	Subunidad B de la toxina termolábil (LTB) Intimina	Tabaco
		Patata
		Maíz
		Alfalfa
<i>Vibrio cholerae</i>	Subunidad B de la toxina colérica	Patata
Virus de la hepatitis B	Proteína de superficie de la cubierta del virus	Tabaco
		Patata
		Lechuga
Virus de la rabia	Genoproteína	Tomate
Citomegalovirus	Glicoproteína B	Tabaco
Virus Norwalk	Proteína de la cápside	Tabaco
		Patata

**Tabla 4.** Vacunas formadas por proteínas inmunizantes expresadas en plantas transgénicas de aplicación en humanos (Fuente: adaptado de Salleras, L. Tecnologías de producción de vacunas II: vacunas inactivadas. *Vacunas* 3, 78-84; Gómez Lim, M.A. (2001) Producción de vacunas y compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. *Avance y perspectiva*. Vol 20, 365-375).

Las vacunas comestibles no se limitan tan sólo a las plantas transgénicas, sino que es posible su desarrollo en animales modificados genéticamente para que expresen el antígeno de interés. El primer "pez vacuna" desarrollado hasta el momento produce en sus tejidos musculares una proteína inmunizante contra la hepatitis B y ha de ser comido crudo para evitar la destrucción de las proteínas<sup>41</sup>.

<sup>41</sup> National University of Singapore, Fish Biology and Aquaculture <http://www.dbs.nus.edu.sg/research/Fish%20bio/index.html>

### COMPARACIÓN DE VACUNAS CLÁSICAS Y DE UNA NUEVA GENERACIÓN

		VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>VACUNAS CLÁSICAS</b>	<b>VACUNAS VIVAS ATENUADAS</b>	Alta efectividad. Inmunidad intensa y duradera. Respuesta humoral y celular. No necesitan dosis de recuerdo ni adyuvantes. No requieren administración de gran cantidad de patógeno. Bajo coste de producción.	Posible reversión a la virulencia del patógeno. Variaciones genéticas en el caso de los virus. Baja estabilidad. Difícil producción.
	<b>VACUNAS INACTIVADAS</b>	Estabilidad. Seguridad. Bajo coste de producción.	Inmunidad menos intensa y duradera. Escasa respuesta celular. Requieren dosis de recuerdo. Requieren adyuvantes. Altas dosis para conseguir efectividad. Efectos secundarios
	<b>VACUNAS DE SUBUNIDADES</b>	Menos efectos secundarios que las vacunas con microorganismos enteros. Bajo coste de producción.	Toxoides: posible reversión a la toxicidad. Polisacáridos: sin respuesta humoral.
<b>VACUNAS NUEVAS DE ADN</b>	<b>VACUNAS ATENUADAS MEDIANTE MODIFICACIÓN GENÉTICA</b>	Respuesta humoral y celular. No requieren adyuvantes. No requieren administración de gran cantidad de patógeno.	Riesgos de seguridad. Variaciones genéticas en el caso de los virus.
	<b>VACUNAS SINTÉTICAS</b>	Seguridad. Estabilidad térmica.	Caracterización del antígeno necesaria. Sin respuesta celular. No tiene formas nativas.
	<b>VACUNAS ANTI-IDIOTIPO</b>	No requieren adyuvantes. No requieren administración de patógeno.	Sin respuesta celular. Respuesta menos duradera.
	<b>VACUNAS DE PÉPTIDOS RECOMBINANTES</b>	Potente respuesta humoral. Efectivas. No hay riesgos de seguridad.	No adquiere configuración nativa. Escasa respuesta celular. Requieren dosis de recuerdo. Baja estabilidad. Requieren adyuvantes.
	<b>VACUNAS COMESTIBLES</b>	Seguridad. Fuerte inmunidad en mucosas. Fácil administración.	Requiere de altos niveles de expresión del antígeno en el tejido vegetal.
	<b>INSERCIÓN O CLONAJE DE GENES DE INTERÉS EN VECTORES VIVOS</b>	Respuesta humoral y celular.	Posible reversión a la virulencia del vector. Resistencia/anticuerpos preexistentes. Requieren dosis de recuerdo. Coste de producción muy elevado.
	<b>VACUNAS DE ADN</b>	Respuesta humoral y celular. Estabilidad relativa. No hay riesgos de seguridad. Vacunación neonatal posible. Múltiples antígenos en la misma vacuna. Antígenos de proteínas transmembrana. Fácil producción.	Respuesta celular insuficiente. Posibles dosis de recuerdo. Baja eficiencia en la transfección in vivo. Respuestas inmunitarias frente al ADN, inmunotolerancia y autoinmunidad. Expresión de antígenos inapropiadamente. Respuesta inmune mucosa pobre. Alto coste de producción.

**Tabla 5.** Comparación de vacunas clásicas y de nueva generación (Fuente: Elaboración propia, tomado de: Review: Gregersen, J-P (2001) DNA vaccines. *Naturwissenschaften* (2001) 88:504-513; Salleras, L. *Tecnologías de Producción de Vacunas II: Vacunas inactivadas. Vacunas*, 3:78-84).



## 5. Aplicaciones de las vacunas

Los avances de la inmunología y más especialmente de la genética están abriendo puertas a las nuevas tecnologías de desarrollo de vacunas. La tecnología del ADN recombinante, la genética reversa y la transgénesis son las principales tecnologías que han permitido estos avances. Los sectores de aplicación de estas nuevas tecnologías no sólo están relacionados de forma directa con la práctica clínica, ya que las tecnologías empleadas en la producción de anticuerpos recombinantes y la identificación de nuevos antígenos protectores son determinantes para el desarrollo de nuevas vacunas.



**Figura 8.** Aplicación de las vacunas (Fuente: adaptado de: Srivastava IK, Liu MA (2003) Gene Vaccines. Ann Intern Med.; 138:550-559).

### 5.1. Enfermedades infecciosas

Las enfermedades causadas por agentes patógenos se denominan genéricamente enfermedades infecciosas. Los virus, las bacterias, parásitos y hongos, son los agentes patógenos causantes de las mismas.

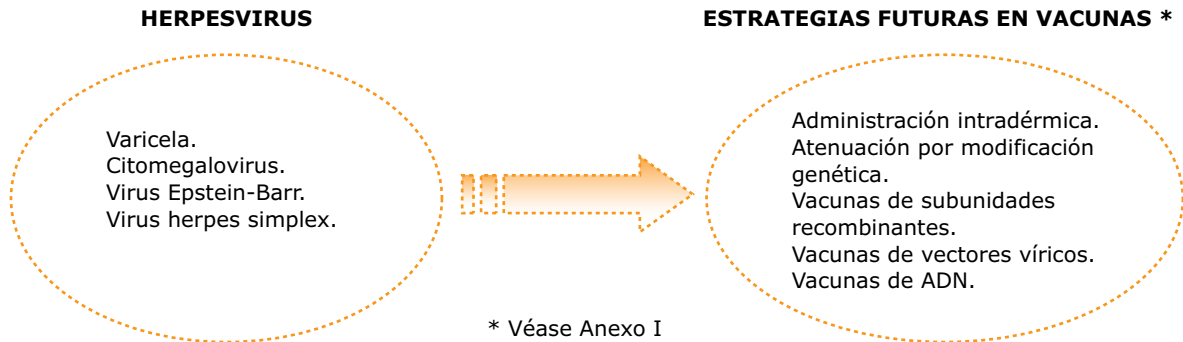
Los virus son capaces de eludir la respuesta inmune gracias a cambios que se producen en las proteínas de sus cubiertas que les hacen irreconocibles por los anticuerpos. Sin embargo, las proteínas internas se encuentran más conservadas, y aunque los anticuerpos no son capaces de reconocerlas debido a su localización intracelular, estas proteínas sí son capaces de estimular la respuesta celular. Éste es el motivo por el cual se ha realizado un gran esfuerzo en el desarrollo de vacunas capaces de generar respuesta celular contra epítomos derivados de proteínas víricas intracelulares conservadas.

## CLASIFICACIÓN DE VIRUS HUMANOS Y ENFERMEDADES MÁS FRECUENTES

Enfermedades	Patógenos responsables.
Herpesvirus	Varicela, Citomegalovirus, Virus Epstein-Barr, Virus herpes simplex. Virus herpes zoster.
Infecciones entéricas	Virus: Poliomeilitis, Cólera, Enterovirus. Bacterias: Disentería bacilar, <i>H. Pylori</i> , fiebre tifoidea.
Infecciones respiratorias	Virus: Gripe, Rubéola, Sarampión, Parotiditis, Varicela, Virus respiratorio sincitial, Virus parainfluenza, Viruela. Bacterias: Streptococo grupos A y B, <i>C. pneumoniae</i> , Difteria, <i>H. influenzae</i> tipo B, Enfermedad meningocócica, Enfermedad neumocócica, Tétanos, Tos ferina, Tuberculosis, <i>M. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. catarrhalis</i> , Lepra.
Enfermedades transmitidas por vectores animales y zoonosis víricas	Fiebre amarilla, Rabia, Encefalitis japonesa, Encefalitis centroeuropea, Enfermedad de Lyme, Leptospirosis, Peste, Antrax.
Hepatitis vírica	Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C.
Enfermedades de transmisión sexual	Virus del papiloma humano, Herpes genital, Sífilis, Gonorrea, Clamidia.
Retrovirus	Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
Infecciones por protozoos y helmintos	Malaria, Esquistomiasis, Leishmaniosis.
Micosis	Blastomicosis, Candidiasis, Coccidiomicosis, Criptococosis, Histoplasmosis, Paracoccidiomicosis, Pitiosis.

### 5.1.1. Herpesvirus

Existen 8 herpesvirus humanos que están implicados en una serie de patologías de importancia<sup>42</sup>, y cuya frecuencia de incidencia es alta ya que la mayoría de la población ha estado en contacto alguna vez con alguno de los virus.



La única vacuna comercializada frente a un herpesvirus contiene cepas atenuadas del virus de la varicela junto con trazas de antibiótico, y se administra por vía intradérmica<sup>43</sup>.

La mayoría de los herpesvirus infectan al organismo por medio de las vías mucosas, por lo que es esencial el desarrollo de vacunas que desencadenen respuestas humorales y celulares, como son las vacunas atenuadas, vacunas de vectores víricos y de ADN desnudo.

### 5.1.2. Infecciones entéricas

Las infecciones entéricas afectan al intestino y sistema digestivo, y pueden estar causadas tanto por virus como por bacterias. El cólera, la poliomielitis, y las patologías provocadas por enterovirus son debidas a infecciones virales, mientras que la shigelosis, el tifus, la gastroenteritis por *E. coli*, y la úlcera por *H. pylori*, corresponden a infecciones bacterianas. La gran mayoría de estas enfermedades se encuentran controladas en países desarrollados, aunque son una causa de mortalidad elevada en países en desarrollo.

- La **poliomielitis** se considera erradicada en España desde los años 80. Las dos vacunas antipolio que se emplean actualmente son la vacuna oral VOP con virus vivos atenuados, y la vacuna VIP consistente en poliovirus inactivados

que se administra vía intramuscular. Con frecuencia se administra conjuntamente con otras vacunas en forma de vacunas combinadas, como es el caso de la vacuna triple vírica.

- El virus *Vibrio cholerae* es el patógeno responsable de las infecciones entéricas por **cólera**. La enterotoxina producida por este virus es una proteína que posee dos subunidades, A y B, siendo la subunidad A la responsable de la actividad tóxica. La vacuna anticólera actualmente utilizada en España y otros países europeos consiste en una vacuna oral compuesta de virus a los que se ha eliminado el gen que codifica la subunidad A de la enterotoxina colérica, manteniendo la subunidad B con capacidad de producir una respuesta inmunitaria<sup>44</sup>. En otros países entre los que se encuentran Noruega, Suecia y países centroamericanos, se comercializa una vacuna oral compuesta por la toxina B recombinante<sup>45</sup>.
- Los **enterovirus** son la causa más común de diarrea severa en niños, por lo que despiertan gran interés a la hora de desarrollar vacunas. Los principales enterovirus son los rotavirus y calcivirus, para los que no existe aún una vacuna disponible comercialmente. Para los primeros, Estados Unidos desarrolló hace unos años una vacuna de virus reasortados que sin embargo no produjo los resultados esperados debido a problemas de seguridad.

<sup>42</sup> Virus herpes simplex tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2); Virus Epstein-Barr (EBV); Citomegalovirus (HCMV); Virus varicella-zoster (VZV); Herpesvirus humano 6,7,y 8 (HHV-6,HHV-7, HHV-8).

<sup>43</sup> Vacunas frente a la varicela disponibles comercialmente:Varilrix® de GSK, Biken® de Pasteur Mérieux Connaught.

<sup>44</sup> Vacuna anticólera CVD-103HgR (Berna Biotech, Ltd).

<sup>45</sup> Toxina B recombinante del cólera B (Dukoral®, SBL Vaccin AB/Chiron).

## INFECCIONES ENTÉRICAS VIRALES

Cólera



## ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\*

Atenuación por modificación genética.  
Vacunas de subunidades recombinantes.

Poliomelitis



Estudio de mecanismos de atenuación  
y reversión a la virulencia.

Enterovirus



Virus reasortados.  
Atenuación natural.  
Vacunas de VLPs.  
Administración parenteral y oral.  
Vacunas de ADN.  
Expresión en plantas transgénicas.

\* Véase Anexo I

- La bacteria *Shigella* provoca la **disentería bacilar**, una enfermedad de distribución mundial, que actualmente no dispone de vacuna comercial en el mercado. El principal problema con el que se enfrentan los investigadores es la dificultad de conseguir una atenuación suficiente, manteniendo la inmunogenicidad sin que haya el peligro de provocar una infección.
- Algunas cepas de la bacteria ***Escherichia coli*** son causantes de graves trastornos del aparato digestivo, en concreto las cepas de *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), enterohemorrágica (STEC), y enteropatógena (EPEC). Aunque la incidencia de esta patología no es elevada en países desarrollados, no ocurre lo mismo en países en vías de desarrollo, donde estas cepas son endémicas. Las estrategias seguidas para las dos últimas se basan en la utilización de la intimina como antígeno, una proteína implicada en la unión de la bacteria a la pared intestinal<sup>46</sup>. Este antígeno es una de las proteínas recombinantes expresadas en plantas comestibles que se encuentran en experimentación actualmente, aunque por el momento su uso está siendo evaluado tan sólo para animales de granja. En cuanto a las cepas enterotoxigénicas, existen ensayos

clínicos en vacunas comestibles en maíz y otras plantas<sup>47</sup>.





- La bacteria *H. pylori* es una de las principales causantes de **gastritis y úlceras duodenales**, contribuyendo además al desarrollo de cánceres estomacales. El diseño de una vacuna preventiva es muy complicado debido a la heterogeneidad de este patógeno, aunque se está consiguiendo cierto éxito en el desarrollo de vacunas de combinaciones de antígenos conjugados con toxinas modificadas del cólera y *E. coli*, lo que las hace más inmunogénicas, así como la administración oral de antígenos recombinantes expresados por vectores.
- La **fiebre tifoidea** es una enfermedad de incidencia mundial endémica de países en desarrollo. La enterobacteria *Salmonella typhi* es la causante de esta enfermedad que se caracteriza por una septicemia generalizada. En España se emplean dos tipos de vacunas que poseen diferentes vías de administración, la vacuna oral de cepas atenuadas de la bacteria, y la vacuna inyectable inactivada de antígeno capsular Vi. Fuera de España se puede encontrar otra vacuna formada por células enteras inactivadas, que aunque licenciada tiene problemas de tolerancia.

<sup>46</sup> Institute of Child Health and Human Development (NICHD)-NIH, EEUU <http://www.nichd.nih.gov>

<sup>47</sup> NIAID-NIH, ProdiGene, Inc.

**INFECCIONES ENTÉRICAS BACTERIANAS**

**ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\***

Disentería Bacilar		Atenuación por modificación genética. Vacunas recombinantes conjugadas.
<i>E. coli</i>		Expresión de intimina en plantas. Vacunas atenuadas. Vacunas conjugadas.
<i>H. pilory</i>		Vacunas conjugadas con otras toxinas. Vacunas de vectores víricos. Administración oral y transcutánea.
Fiebre Tifoidea		Vacunas recombinantes. Atenuación por modificación genética.

\* Véase Anexo I

**5.1.3. Infecciones respiratorias**

Las infecciones respiratorias son las patologías más frecuentes, y por tanto aquellas que concentran más interés en la investigación y desarrollo de nuevas vacunas. Al igual que las infecciones entéricas, éstas pueden estar causadas por agentes víricos o bacterianos.

En el caso de los virus, dado que su ruta de infección natural es el tracto respiratorio, la administración de vacunas atenuadas por medio de aerosoles está siendo evaluada como posible alternativa a la administración por vía intramuscular o intradérmica. Otro de los objetivos que se persiguen es el diseño de vacunas efectivas en niños menores de 6 meses, quienes no responden adecuadamente a las vacunas convencionales debido a la presencia de anticuerpos maternos en su organismo. Una de las principales dificultades en el desarrollo de estas vacunas radica en la falta de modelos animales adecuados.

- El virus de la **gripe** es un agente patógeno de gran importancia debido a su alta incidencia, llegando a afectar a un 10% de la población anualmente en países desarrollados. Las vacunas contra la gripe disponibles comercialmente son de dos tipos, vacunas de virus inactivados que se emplean a escala mundial, y vacunas de virus atenuados. La vacuna empleada con más frecuencia consiste en una vacuna trivalente inactivada que contiene las cepas del virus más probable, administrada por vía intramuscular. Las

necesidades principales a la hora de desarrollar nuevas vacunas frente a cepas del virus de la gripe consisten en mejorar el sistema de producción de vacunas y conseguir vacunas que sean efectivas frente a un amplio rango de virus influenza. Por otra parte, el principal problema en el desarrollo de vacunas antigripales es la elevada tasa de mutación del virus de la gripe, que modifica sus características de un año a otro.

- El virus de la parotiditis es un Paramyxovirus causante de la enfermedad de las **paperas**, cuya incidencia es relativamente frecuente en niños en países desarrollados como España. Las vacunas que se comercializan en nuestro país están compuestas por virus enteros atenuados, generalmente combinadas con otras vacunas de enfermedades típicas de la población infantil.
- El **sarampión, rubéola, y parotiditis** o paperas son las tres patologías que cubre la vacuna conocida como "triple vírica", administrada en España desde 1980 en forma de vacuna de virus vivos atenuados administrada por vía subcutánea. En el futuro se prevé que esta vacuna sea substituida por la "tetra vírica", que incluirá el virus atenuado de la **varicela**.
- El **Virus Respiratorio Sincitial (VRS)** es el principal agente causal de enfermedades de vías respiratorias inferiores en menores de 2 años. En la actualidad no existe una vacuna comercial disponible, aunque se están ensayando varios tipos de vacunas que se encuentran en distintas fases clínicas.

- Los **Virus Parainfluenza Humanos (VPIH)** son responsables de un amplio rango de enfermedades respiratorias que pueden llegar a ser mortales. No existe una vacuna comercial contra este patógeno, aunque si varias vacunas experimentales. Mediante la tecnología de la genética reversa es posible desarrollar vacunas recombinantes frente al virus parainfluenza mediante la identificación en su genoma de regiones responsables de la actividad patogénica del virus.
- La **viruela** se considera erradicada a nivel mundial desde hace 20 años, por lo que actualmente no se fabrican vacunas contra esta enfermedad. Sin embargo, el posible uso de este virus como arma biológica ha desencadenado un nuevo interés por parte de algunos gobiernos. El gobierno de Estados Unidos ha firmado un contrato con varias empresas para desarrollar una variante viva atenuada del virus original que todavía se conserva<sup>48</sup>, y que hasta el momento se mantenía custodiado para evitar la propagación de nuevo de la enfermedad.

**INFECCIONES  
RESPIRATORIAS VIRALES**

**ESTRATEGIAS  
FUTURAS EN VACUNAS\***

Gripe



Producción de vacunas en sistemas de cultivo celular.  
 Vacunas atenuadas administradas por vía nasal.  
 Virus mutantes adaptados al frío.  
 Vacunas formuladas en virosomas.  
 Péptidos sintéticos administrados por vía nasal.  
 Vacunas de vectores bacterianos.  
 Vacunas génicas antigripales.  
 Vacunas recombinantes de antígenos de superficie.

Rubéola  
 Sarampión  
 Parotiditis  
 Varicela



Vacunas de ADN.  
 Vacunas de vectores bacterianos y virales.  
 Vacunas de subunidades virales inmunógenas.  
 Complejos inmunoestimuladores.

Virus  
 Respiratorio  
 Sincitial



Vacunas de subunidades glicoproteicas.  
 Vacunas recombinantes de subunidades antigénicas.  
 Vacunas de virus vivos administradas por vía intranasal.  
 Vacunas combinadas de virus vivos atenuados y subunidades antigénicas.  
 Vacunas formuladas en virosomas.

Virus  
 parainfluenza



Vacunas de glicoproteínas.  
 Vacunas recombinantes.  
 Vacunas de cepas atenuadas.  
 Virus animales.  
 Vacunas formuladas en virosomas.  
 Atenuación por modificación genética.

Viruela



Vacuna viva atenuada.

\* Véase Anexo I

<sup>48</sup> Acambis, Reino Unido, <http://www.acambis.com> y Baxter, Estados Unidos, <http://www.baxter.com>

Las vacunas frente a infecciones respiratorias bacterianas están formadas generalmente por polisacáridos, que son antígenos que no estimulan la respuesta humoral en niños de corta edad, y por tanto no inducen memoria inmunológica. Por este motivo, muchas de ellas se intentan reemplazar por vacunas conjugadas y combinadas, que presentan una mejor efectividad a la hora de provocar tolerancia inmunológica.

- La principal limitación en el desarrollo de una vacuna frente a las infecciones por *Streptococcus* de grupo A como la **escarlatina**, es la reactividad cruzada entre antígenos de este patógeno, y los propios tejidos del organismo, lo que puede provocar fenómenos de autoinmunidad tras la vacunación. Los *Streptococcus* pertenecientes al grupo B desencadenan también enfermedades respiratorias diversas para las que tampoco existe una vacuna efectiva todavía.
- La bacteria *Chlamydia pneumoniae* es uno de los patógenos causantes de un gran número de afecciones respiratorias como las **neumonías bacterianas**, además de estar asociada a enfermedades coronarias. Las investigaciones relativas al desarrollo de una vacuna frente a este patógeno han sido muy escasas, y centradas en su mayoría en el diagnóstico y estudio de los mecanismos de infección de esta bacteria. Por este motivo se puso en marcha el proyecto de secuenciación de esta bacteria<sup>49</sup>, que hará posible desarrollar en un futuro vacunas efectivas frente a esta enfermedad.
- La **difteria**, causada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae* es una de las enfermedades que se encuentra dentro del calendario de vacunación infantil en España, sin haberse registrado desde hace varias décadas ningún caso. Las vacunas infantiles y adultas contra la difteria están compuestas por la combinación del toxoide diftérico con toxoide tetánico y la vacuna de la tos ferina<sup>50</sup>. Estas vacunas combinadas se administran por vía intramuscular. Existen formas monovalentes del toxoide diftérico no comercializadas en España,

aunque su uso no se recomienda por provocar más efectos secundarios que las formas combinadas.

- ***Haemophilus influenzae* tipo b** es un patógeno causante de alrededor de un 25% de los casos de meningitis bacteriana. En España se dispone de dos tipos de vacunas conjugadas contra *H. influenzae*, la vacuna PRP-T de polisacáridos conjugados con proteína del toxoide tetánico, y la vacuna HbOC con oligosacáridos conjugados con proteína modificada de toxina diftérica, administradas por vía intramuscular o subcutánea.
- La **enfermedad meningocócica** comprende un grupo de enfermedades causadas por la bacteria *Neisseria meningitidis*, que provoca cuadros de sepsis de diferente gravedad, siendo responsable de la mayoría de las meningitis de origen bacteriano. Las vacunas contra la enfermedad meningocócica disponibles en España son vacunas formadas por polisacáridos bacterianos de los serogrupos<sup>51</sup> A y C, y vacunas de serogrupo C conjugadas con el toxoide diftérico o toxoide tetánico a los que se ha modificado para que pierdan su toxicidad, ambas administradas por vía intramuscular o subcutánea. En la actualidad no existen vacunas contra el serogrupo B, ya que éste es muy poco inmunogénico y presenta problemas de seguridad ante posibles reacciones inmunes adversas.
- La **enfermedad neumocócica** causa el mayor número de muertes debidas a patologías bacterianas en países desarrollados, siendo este patógeno el responsable de la mayor parte de las neumonías. La vacuna anti *Streptococcus pneumoniae* empleada en España es una vacuna polivalente compuesta por polisacáridos capsulares de distintos serotipos<sup>52</sup>, administrada por vía intramuscular o subcutánea. A partir del 2001 se comercializa en nuestro país la vacuna conjugada neumocócica heptavalente fabricada a partir de polisacáridos capsulares de diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, conjugados con una proteína transportadora que aumentan la respuesta inmune de la vacuna.

<sup>49</sup> Chlamydia Genome, The Institute for Genomic Research (TIGR)

<http://www.tigr.org/tigr-scripts/CMR2/GenomePage3.sp?database=bcp>

<sup>50</sup> DTP (trivalente difteria-tétanos-pertussis), DTPa (difteria-tétanos-pertussis acelular), DT (bivalente difteria-tétanos).

<sup>51</sup> Serogrupo: clasificación empleada en la caracterización de un microorganismo, mediante la determinación de la estructura de los polisacáridos capsulares que se encuentran en la cápsula de la bacteria.

<sup>52</sup> Serotipo: clasificación empleada en la caracterización de un microorganismo, mediante la identificación de antígenos capsulares de la bacteria. Un mismo serogrupo puede presentar varios serotipos.

- El **Tétanos** posee una incidencia y mortalidad muy elevada en países en desarrollo. El agente causal de la enfermedad tetánica es la bacteria *Clostridium tetani*, siendo la toxina del tétanos la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La vacuna antitetánica empleada en la mayoría de los países es un compuesto proteico obtenido a partir de la toxina tetánica, modificado de forma que pierda su toxicidad (toxóide o anatoxina). Comercialmente se encuentra en forma monovalente, divalente junto con la vacuna de la difteria, o trivalente junto con la difteria y tos ferina.
- La **Tos ferina** es una enfermedad endémica en países en desarrollo, con gran importancia desde el punto de vista de las campañas de vacunación ya que es una de las enfermedades transmisibles más contagiosas. La bacteria *Bordetella pertussis* es el agente causal de la tos ferina, que presenta tres serotipos más frecuentes con actividad patógena. La vacuna contra la tos ferina puede estar formada por células enteras inactivadas generalmente en forma combinada con los toxoides tetánico y diftérico, o bien por vacunas formadas por toxoides y proteínas que forman parte de la bacteria.
- El agente patológico más frecuente desencadenante de la **Tuberculosis** es la bacteria de distribución mundial *Mycobacterium tuberculosis*. La vacuna antituberculosa o BCG está constituida por bacterias vivas atenuadas, preparada a partir de cultivos del bacilo bovino de Calmette-Guerin (BCG). La investigación en nuevas vacunas frente a la tuberculosis sufrió un cambio drástico tras la publicación en 1998 de la secuencia completa del genoma de la bacteria causante de la enfermedad.
- Las infecciones respiratorias por *Mycoplasma pneumoniae* afectan con frecuencia a adultos jóvenes y niños mayores. A pesar de la relevancia de este patógeno, todavía no ha sido posible desarrollar una vacuna efectiva contra el mismo, quizá debido a que se trata de un microorganismo capaz de desarrollar cambios en sus antígenos con alta frecuencia. Tan sólo se ha conseguido hasta el momento una inmunización parcial en modelos animales experimentales, y aún no se han solucionado problemas relativos a reacciones de autoinmunidad.
- Las **infecciones respiratorias causadas por *Pseudomonas aeruginosa*** son frecuentes en pacientes de sida, cáncer o fibrosis quística. Las vacunas experimentales desarrolladas frente a este patógeno consisten en vacunas de polisacáridos, y vacunas recombinantes de proteínas externas de membrana (OMPs), estas últimas en fase clínica I. Más recientemente se han diseñado vacunas de ADN con material genético que codifica para OMPs, con resultados clínicos prometedores.
- La bacteria *Moraxella catarrhalis* es una de las primeras causas de otitis media infantil, así como otras patologías en adultos. En los últimos años se han descrito varias proteínas externas de membrana como posibles antígenos protectores, así como sus secuencias de ADN. El desarrollo de una vacuna eficaz pasará primero por una caracterización completa de los distintos serotipos de la bacteria.
- La **Lepra**, una enfermedad bacteriana crónica de la piel producida por la bacteria *Mycobacterium leprae*. La vacuna antituberculosa BCG ha demostrado proporcionar cierta protección frente a la lepra debido a que la bacteria *M. leprae* está relacionada con la bacteria causante de la tuberculosis. Otra estrategia estudiada actualmente consiste en la expresión de antígenos recombinantes en bacterias no patógenas de la misma familia. A pesar de las dificultades que presenta el desarrollo de una vacuna para esta bacteria al no poder cultivarse in vitro, la secuenciación del genoma de *M. leprae* permite disponer de datos de gran valor que en el caso de otros patógenos todavía no se han conseguido.



**INFECCIONES RESPIRATORIAS  
BACTERIANAS**

**ESTRATEGIAS FUTURAS  
EN VACUNAS\***

Estreptococo  
Grupos A Y B



Vacunas recombinantes.  
Vacunas de vectores bacterianos.  
Administración intranasal.  
Vacunas de toxoides.  
Vacunas glicoconjugadas.

*C. pneumoniae*



Vacunas recombinantes.

Difteria



Estudio de resistencia de la bacteria  
a la vacunación.  
Vacunas conjugadas recombinantes.

*H. influenzae* Tipo B



Vacunas de polisacáridos conjugados  
combinadas con otras vacunas.

Enfermedad  
Meningocócica



Vacunas de proteínas conjugadas  
con polisacáridos.  
Antígenos de proteínas externas  
de la membrana (serotipo B).

Enfermedad  
Neumocócica



Vacunas conjugadas multivalentes.  
Nuevas proteínas antigénicas  
(pneumolisina, PspA, PsaA,  
neuraminidasa, y autolisina).  
Administración intranasal de vacunas  
inactivadas.  
Adyuvantes de motivos CpG.  
Vacunas de proteínas recombinantes.

Tétanos



Administración transcutánea  
(por contacto con la piel).  
Vacunas de vectores víricos.  
Coadministración de la toxina del cólera  
como adyuvante.  
Encapsulación de antígenos para  
administración oral.

Tos ferina



Vacunas de antígenos de superficie  
recombinantes.

Tuberculosis



Vectores vivos víricos y bacterianos.  
Vacunas de ADN.  
Vacunas recombinantes BCG.  
Vacunas de cepas atenuadas.  
Adyuvantes potenciadores de la  
respuesta inmune.  
Estrategias de primovacación.

## INFECCIONES RESPIRATORIAS BACTERIANAS

Infecciones Respiratorias por *M. pneumoniae*



Vacuna oral inactivada por calor.  
Vacunas de antígenos recombinantes.

Infecciones Respiratorias por *P. aeruginosa*



Vacuna conjugada.

Infecciones Respiratorias por *M. catarrhalis*



Identificación de proteínas externas de membrana como antígenos.

Lepra



Vacunas recombinantes víricas y bacterianas.

\* Véase Anexo I

### 5.1.4. Enfermedades transmitidas por vectores animales y zoonosis víricas

- La **Fiebre amarilla** es una enfermedad vírica infecciosa transmitida al hombre por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, cuya incidencia se centra en países de zonas tropicales, por lo que en España no existen casos registrados. Esta vacuna se exige al entrar directamente en ciertos países endémicos y si se procede de áreas infectadas. La vacuna antiamarílica se compone de virus vivos atenuados, y se administra por vía subcutánea.
- La **Rabia** es una enfermedad vírica que desde hace más de 25 años no ha tenido incidencia dentro del territorio peninsular español, aunque en Ceuta y Melilla el número de casos es más frecuente debido a la presencia de murciélagos infectados con el virus de la rabia. La vacuna utilizada en España consiste en virus inactivados administrados por vía intramuscular<sup>53</sup>.
- La **Encefalitis japonesa** es una enfermedad producida por un tipo de arbovirus, transmitida al hombre a través de picaduras de mosquitos del género *Culex*. Es endémica en zonas rurales del sudeste asiático, subcontinente indio y algunas regiones del norte de Asia. Las vacunas disponibles fuera de España contienen virus inactivados administrados por vía subcutánea<sup>54</sup>. Actualmente las vacunas recombinantes contra esta enfermedad se encuentran en proceso de investigación.
- La **Encefalitis centroeuropea** es una enfermedad producida por un arbovirus, transmitida al hombre por la picadura de garrapatas o por el consumo de derivados lácteos no higienizados de animales infectados. Las vacunas disponibles fuera de España contienen virus inactivados administrados por vía intramuscular<sup>55</sup>.
- El **Dengue** es una enfermedad causada por el virus del mismo nombre perteneciente a la familia de los arbovirus, y transmitido al hombre por la picadura de un mosquito. Se ha avanzado poco en el desarrollo frente al dengue principalmente por la dificultad de crecer este patógeno in vitro, y por la falta de modelos animales. Las investigaciones hasta el momento se han centrado en cinco áreas, virus vivos atenuados<sup>56</sup> o inactivados<sup>57</sup>, vacunas derivadas de cepas mutadas<sup>58</sup>, vacunas de vectores, vacunas de subunidades recombinantes, y vacunas de ADN.

<sup>53</sup> Vacuna frente a la rabia: HDCV (Human Diploide Cell Vaccine).

<sup>54</sup> Vacuna JE VAX de Connaught Lab Inc.

<sup>55</sup> Vacuna FSME-INMUN inject del laboratorio Baxter.

<sup>56</sup> Vacunas vivas atenuadas frente al dengue. Pasteur Merieux Connaught (fase preclínica).

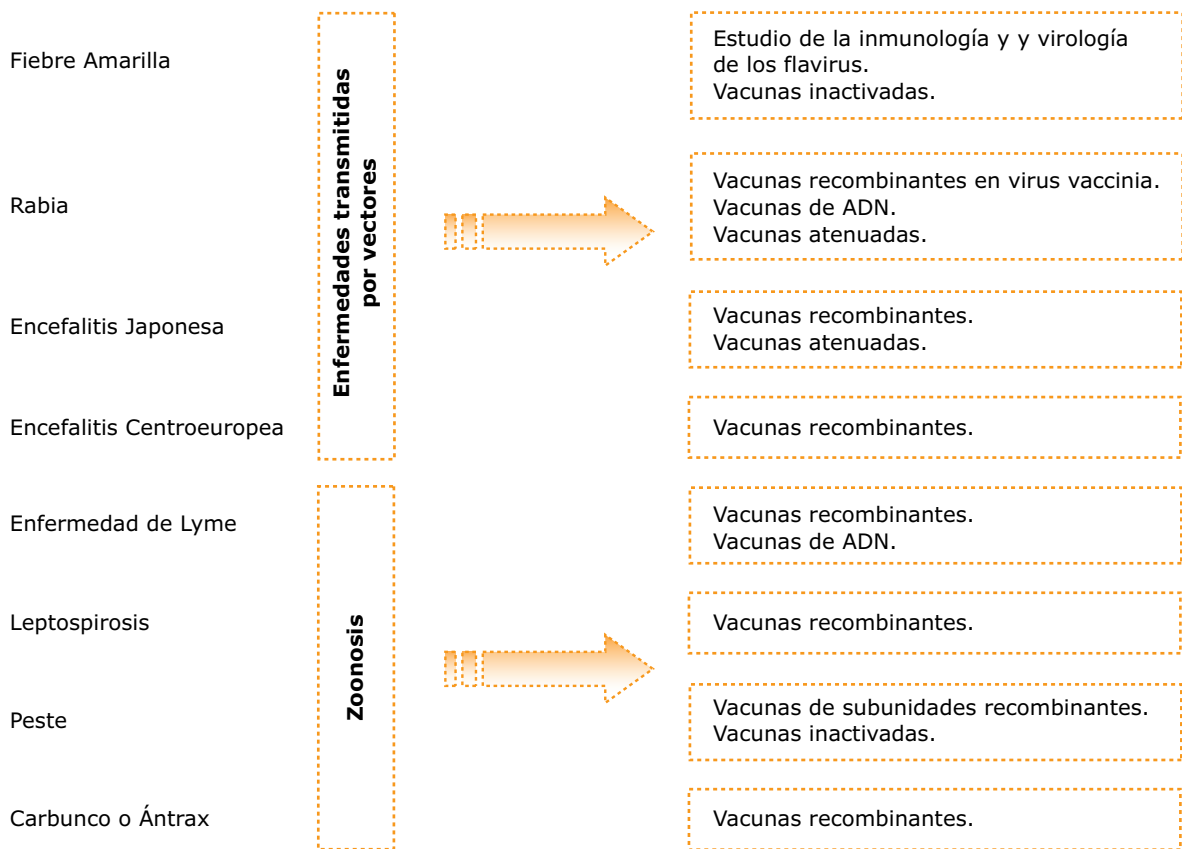
<sup>57</sup> Vacunas inactivadas. Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) (fase preclínica).

<sup>58</sup> Vacunas derivadas de cepas mutadas. NIH, Australia.

- La **enfermedad de Lyme** es una zoonosis causada por la transmisión de la bacteria *Borrelia burgdorferi* a través de la picadura de garrapatas. En España, la incidencia de esta enfermedad es mayor en la mitad norte de la península. Tan sólo existe una vacuna aprobada por la FDA<sup>59</sup>, que contiene una proteína recombinante de superficie (rOspA) administrada por vía intramuscular.
- La **Leptospirosis** es una zoonosis producida por la bacteria *Leptospira interrogans*, que afecta fundamentalmente a trabajadores en contacto con animales de granja y terrenos húmedos. La mayoría de las vacunas desarrolladas son vacunas inactivadas por calor o por diversos medios químicos.
- La **Peste** es una zoonosis producida por la bacteria *Yersinia pestis* aunque en España no se producen casos de peste desde comienzos de siglo XX. Tan sólo existe una única vacuna disponible en la actualidad formada por bacterias inactivadas<sup>60</sup>.
- El **Carbunco o Ántrax** es una zoonosis producida por el *Bacillus anthracis* que afecta a aquellos que cuidan ganado o manipulan productos derivados del mismo. En Estados Unidos, se dispone de una vacuna acelular autorizada, preparada a partir de cultivos de una cepa avirulenta, no capsulada de *B. anthracis*<sup>61</sup>. Actualmente una vacuna recombinante está siendo evaluada para su posible uso como alternativa a la vacuna tradicional<sup>62</sup>.

**INFECCIONES RESPIRATORIAS BACTERIANAS**

**ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\***



\* Véase Anexo I

<sup>59</sup> Vacuna LYMERix (GlaxoSmithKline).

<sup>60</sup> Plage vaccine, USP (laboratorios GREER), comercializada por Porton International Inc.

<sup>61</sup> Vacuna del carbunco: Anthrax vaccine adsorbed (AVA), Bioprot Corp.

<sup>62</sup> Anthrax rPA vaccine. Department of Defense, Institute of Medicine, U.S. Army (fase preclínica).

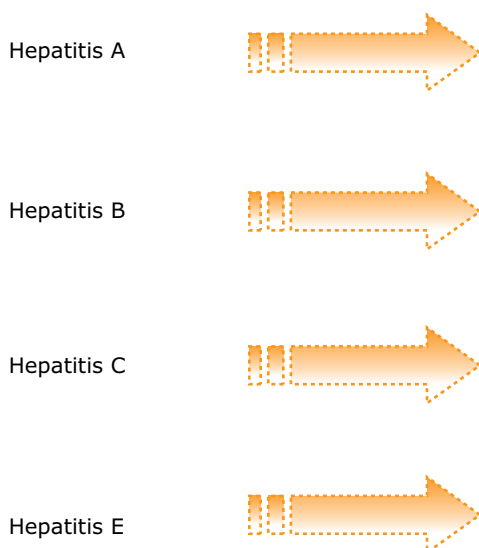
### 5.1.5. Hepatitis víricas

- La **Hepatitis A** es una enfermedad de distribución mundial. El virus de la Hepatitis A (VHA) pertenece a la familia de los Picornavirus o Heparnavirus. En España se emplean tres vacunas disponibles comercialmente, dos de ellas consistentes en vacunas de cepas inactivadas y una tercera vacuna virosomal, administradas por vía intramuscular. En España tan sólo se realiza vacunación sistemática de la población infantil en Ceuta y Melilla debido a la mayor incidencia de esta enfermedad en estas zonas.
- La **Hepatitis B** es una enfermedad endémica de países en desarrollo, existiendo en España actualmente diferentes calendarios vacunales para la administración sistemática de vacunas dependiendo de la Comunidad Autónoma. La primera vacuna contra el virus de la Hepatitis B (VHB) consistió en una vacuna de proteínas

virales naturales formada por extractos de plasma de portadores de antígeno de superficie (HBsAg). Esta vacuna es el único ejemplo de vacuna natural obtenida de un tejido humano, y actualmente ha sido sustituida en países desarrollados incluido España por las dos vacunas recombinantes disponibles comercialmente.

- El virus de la **Hepatitis C** provoca una enfermedad crónica llegando a producir en ocasiones cáncer de hígado. El desarrollo de una vacuna eficaz resulta un proceso difícil debido a la variabilidad del genoma de este virus, lo que hace más dificultoso el proceso de encontrar un antígeno protector.
- La **Hepatitis E** es similar a la infección debida a la Hepatitis A. Este tipo de hepatitis es menos común en niños que la Hepatitis A. Este tipo de hepatitis es más común en los países poco desarrollados, todavía no se dispone de ninguna vacuna preventiva.

#### HEPATITIS VÍRICAS



#### ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\*

Vacunas recombinantes combinadas.  
 Vacunas atenuadas.  
 Vacunas formuladas en virosomas.  
 Vacunas de ADN.

Vacunas recombinantes combinadas.  
 Vacunas de ADN.

Vacunas de ADN.  
 Vacunas de VLPs.  
 Vacunas de subunidades recombinantes.  
 Vacunas atenuadas.

Vacunas atenuadas.  
 Vacunas de ADN.

\* Véase Anexo I

**5.1.6. Enfermedades de transmisión sexual**

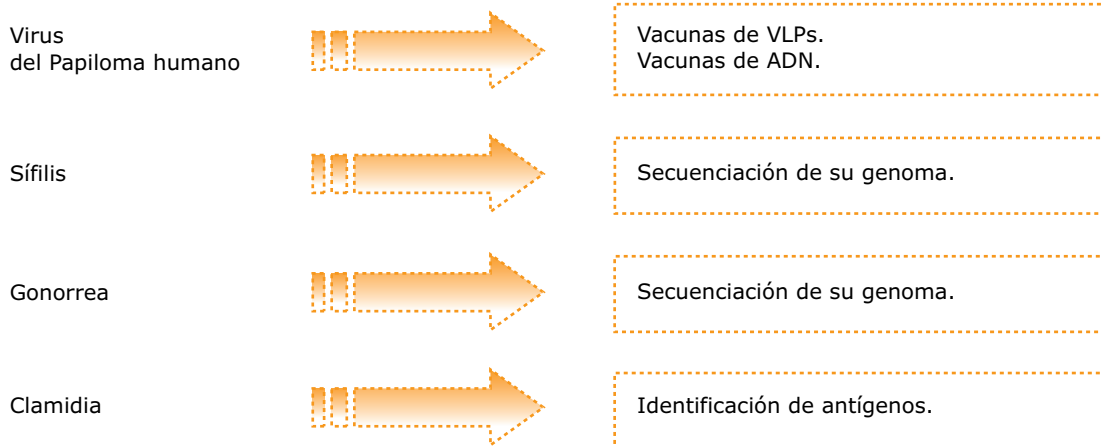
- El **Virus del Papiloma Humano (VPH)** es un agente patógeno causante de cáncer de cuello uterino, por lo que se están realizando grandes esfuerzos por desarrollar una vacuna efectiva frente a este virus.
- La **Sífilis** está causada por la bacteria espiroqueta *Treponema pallidum*. El principal problema que presenta este patógeno a la hora de desarrollar una posible vacuna es la dificultad para cultivarla *in vitro*.
- La **Gonorrea** es una enfermedad transmitida sexualmente causada por una bacteria conocida científicamente como gonococo o *Neisseria gonorrhoeae*. Actualmente no existe ningún ensayo clínico en vacunas preventivas frente a la

gonorrea. Sin embargo, la reciente secuenciación del genoma de esta bacteria permitirá desarrollar vacunas de ADN y recombinantes en un futuro.

- Las infecciones debidas a la bacteria **Clamidia** son muy frecuentes en la población, siendo de especial importancia en la población femenina ya que pueden provocar infertilidad. Aunque todavía ninguna vacuna frente a la clamidia está siendo ensayada con humanos, se han identificado algunos antígenos que muestran cierta protección frente a la infección. Las principales limitaciones a las que se enfrentan los grupos de investigación se centran en las diferencias entre las bacterias que infectan los ratones empleados en estos estudios preliminares, y las cepas patógenas en humanos. Por otra parte, la atenuación genética de esta bacteria aún no ha sido conseguida con éxito<sup>63</sup>.

**ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**

**ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\***



\* Véase Anexo I

<sup>63</sup> The Jordan Report. Accelerated development of vaccines 2002. NIH.

### 5.1.7. Retrovirus

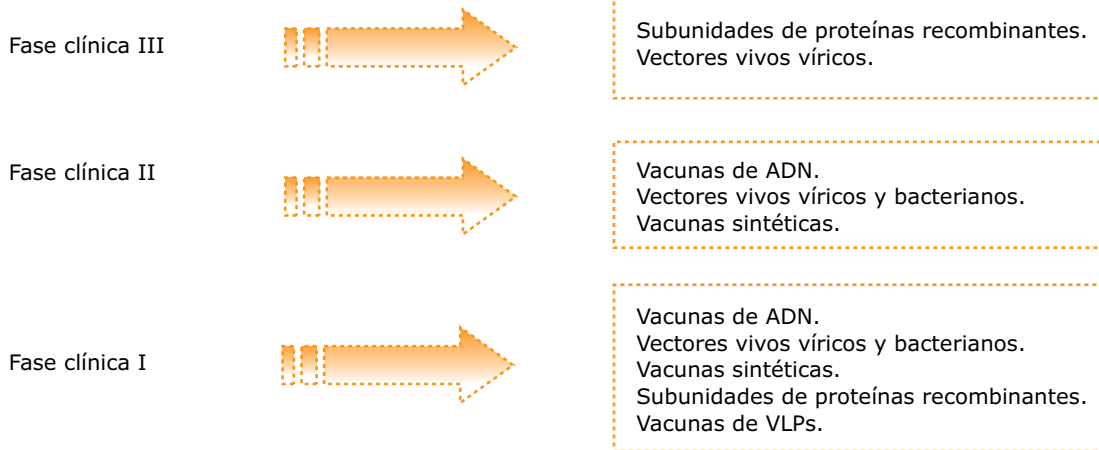
Las vacunas frente al VIH pueden seguir dos estrategias, las dirigidas a crear una vacuna preventiva en individuos no infectados por el virus y las que desarrollan una vacuna terapéutica en personas seropositivas. En la actualidad no existe ninguna vacuna preventiva que haya probado ser eficaz contra el virus del sida. Los dos únicos ensayos en fase III realizados hasta el momento que utilizaron la proteína gp160 recombinante como base de la vacuna han fracasado. Esta situación ha generado una polémica en la comunidad científica sobre las estrategias adecuadas para desarrollar una vacuna frente al VIH y los requisitos para iniciar estudios en fase III. Las vacunas terapéuticas basadas en partículas virales desprovistas de la envuelta viral e inactivadas<sup>64</sup> tampoco han demostrado eficacia clínica.

El grupo EuroVacc<sup>65</sup> acaba de anunciar en Junio de 2004 los resultados del primer ensayo clínico en fase I con un poxvirus que expresa 4 antígenos del virus del sida con resultados prometedores. Según este estudio, cerca del 50% de los voluntarios inmunizados obtuvieron una respuesta inmune específica frente al VIH. Por el momento han programado otros tres ensayos clínicos en fase I/II con inmunización combinada de vectores de ADN y poxvirus (NYVAC y MVA) para los variantes B y C del VIH<sup>66</sup>.

La base de datos de la Iniciativa Internacional para una Vacuna contra el SIDA (IAVI)<sup>67</sup> señala la existencia de más de 60 ensayos en vacunas VIH en fase I, de los cuales la mayoría son vacunas génicas, recombinantes de vectores virales, recombinantes de subunidades, y peptídicas, siendo tan solo dos de ellas de vectores bacterianos y formadas por partículas semejantes a virus.

#### VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

#### ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\*



\* Véase Anexo I

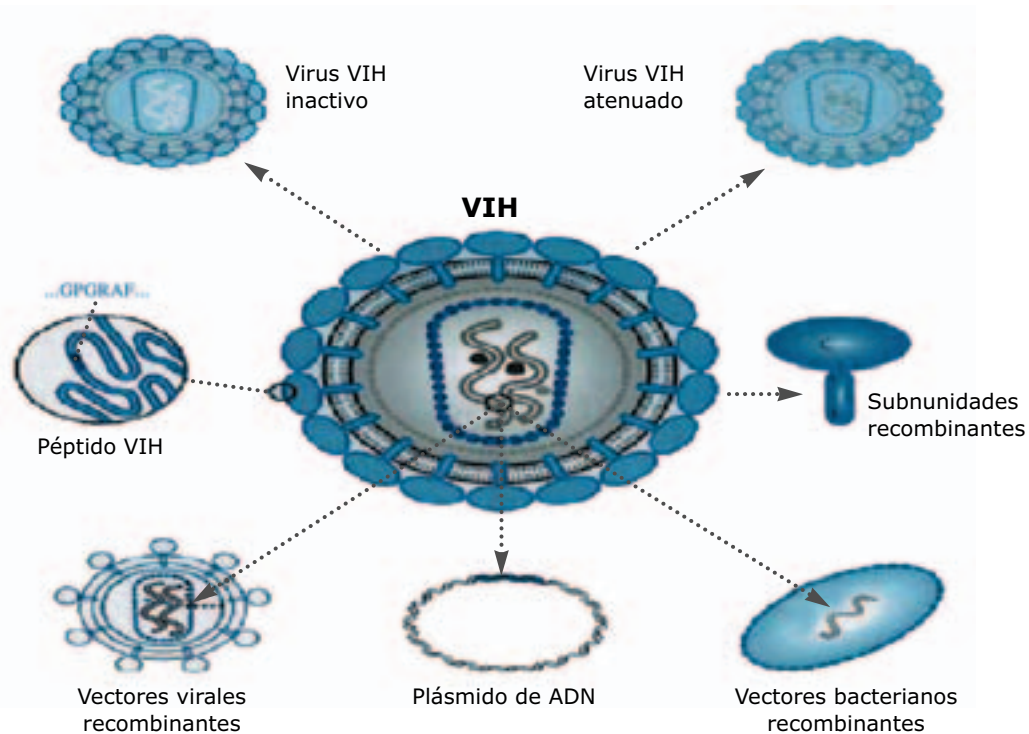
Otras estrategias experimentales que se están contemplando como posibles terapias frente al VIH son la terapia génica, la terapia celular, la autoinmunización, las terapias de inmunización pasiva mediante anticuerpos, y las terapias con citoquinas.

<sup>64</sup> Remune® (HIV-1 Immunogen, Salk vaccine, o AG1661. The Immune Response Corp.).

<sup>65</sup> European Vaccine Effort Against HIV/AIDS, Euro Vac <http://www.eurovac.net>

<sup>66</sup> Comunicación personal del Dr. Mariano Esteban (CNB, CSIC).

<sup>67</sup> IAVI (Internacional AIDS Vaccine Initiative, <http://www.iavi.org>)



**Figura 9.** Diseño de vacunas frente al VIH (Fuente: HIV InSite, <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=hvtn0301-02>).

### 5.1.8. Infecciones por protozoos y parásitos

Las vacunas contra protozoos y parásitos plantean extremas dificultades. Las razones son varias, pero quizás la cuestión principal radique en que las propias parasitosis naturales provocan una pobre reacción inmunitaria por lo que es difícil conseguir una respuesta inmune artificial por parte de una vacuna. Además, los parásitos y protozoos presentan ciclos vitales con importantes variaciones antigénicas, lo que hace más difícil el desarrollo de vacunas efectivas.

- La malaria es una infección producida por distintas variedades del protozoo *Plasmodium*, siendo el más frecuente el *P. falciparum*. La vacuna sintética SPf66 contra la **Malaria**, desarrollada por el investigador M.E. Patarroyo<sup>68</sup> a finales de los años 80, cuya patente fue cedida a la Organización Mundial de la Salud, no ha demostrado aún la inmunogenicidad y eficacia protectora que se esperaba de ella. Aunque las vacunas sintéticas tienen un futuro prometedor, hasta el momento no se ha comercializado ninguna vacuna de este tipo para uso en humanos.

- La **Esquistomiasis** es una enfermedad parasitaria crónica para la cual no se dispone de vacunas. La investigación llevada a cabo en el desarrollo de vacunas frente a esta enfermedad se centra en la identificación de antígenos protectores que generalmente están relacionados con los estados larvarios del parásito responsables de la infección.
- La **Leishmaniosis** es una enfermedad parasitaria producida por varias especies de protozoos del género *Leishmania*. Afecta a 15 millones de personas en todo el mundo, pudiendo llegar a ser mortal. La Leishmaniosis es una enfermedad endémica de países tropicales en los cuales el mosquito es el transmisor. En España el hospedador de este parásito es el perro siendo los pacientes inmunodeprimidos los principales afectados por este tipo de infecciones. La leishmaniosis se considera una enfermedad de declaración obligatoria en España, y las estadísticas correspondientes a los casos declarados en los últimos 20 años señalan una incidencia que hasta el momento se ha mantenido estable<sup>69</sup>. Las vacunas humanas desarrolladas hasta el momento consistían en vacunas inactivadas, atenuadas, y vacunas modificadas genéticamente, que sin embargo no han demostrado su eficacia.

<sup>68</sup> Patarroyo, M. E. *et al.* (1998) A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988;332:158-61.

<sup>69</sup> Datos proporcionados por la Dra. Luisa P. Sánchez Serrano (Vigilancia de Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII).

Malaria



Vacunas sintéticas.  
 Vacunas de ADN.  
 Vacunas formuladas en virosomas.  
 Vacunas recombinantes.

Esquistomiasis



Vacunas recombinantes.

Leishmaniosis



Vacunas recombinantes.  
 Vacunas de ADN.

\* Véase Anexo I

### 5.1.9. Infecciones fúngicas

Las enfermedades producidas por hongos se denominan comúnmente Micosis. Entre las micosis más frecuentes cabe mencionar la Blastomycosis, Candidiasis, Coccidiomycosis, Criptococosis, Histoplasmosis, Paracoccidiomycosis, y la Pitiosis.

Los retos que presentan las vacunas contra enfermedades parasitarias y producidas por hongos son similares a las que se encuentran los investigadores en el caso del cáncer. La complejidad del genoma de los sistemas eucariotas, en comparación con el genoma de bacterias y virus, dificulta el diseño de vacunas humanas. No existe aún ninguna vacuna antifúngica en el mercado, aunque sí estudios en fase clínica I acerca de la efectividad de anticuerpos derivados de murina anticriptocócica, y estudios con una vacuna atenuada contra la Blastomycosis<sup>70</sup>.

## 5.2. Enfermedades autoinmunes

Las vacunas tradicionales o preventivas se diseñan para conferir inmunidad antes de la replicación del agente. Sin embargo, una vez que el agente patógeno ha establecido una infección crónica o latente, todavía se puede considerar la vacunación para generar respuestas inmunitarias frente a la infección mediante las llamadas vacunas terapéuticas. Este es el caso de enfermedades crónicas como las alergias, las enfermedades

autoinmunes, o incluso el SIDA, o en patologías cuya complejidad dificulta el desarrollo de vacunas universales, como ocurre con el cáncer<sup>71</sup>.

Las enfermedades autoinmunes están asociadas a una activación anormal del sistema inmunológico. Las más frecuentes son las alergias, Alzheimer, Esclerosis múltiple, Distrofia muscular, Diabetes, Fibrosis quística, Púrpura, Lupus, Psoriasis, Fiebre reumática, Artritis reumatoide, Parkinson y Miastenia gravis.

La inmunoterapia con alérgenos consiste en la administración gradual de pequeñas cantidades de una vacuna alérgica para mejorar la sintomatología asociada a una exposición posterior al alérgeno responsable de la enfermedad, aumentando progresivamente el contenido del extracto hasta alcanzar una dosis eficaz<sup>72</sup> que evite la aparición de reacciones alérgicas. Las vacunas actuales comercializadas consisten en extractos naturales de los principales alérgenos que causan la enfermedad.

Los alérgenos recombinantes permitirán el diseño y desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia para el tratamiento de enfermedades alérgicas, entre las que destacan la utilización de vacunas basadas en péptidos, el desarrollo de vacunas génicas<sup>73</sup>, y la vacunación génica propiamente dicha y la introducción de genes con secuencias SIE inmunoestimuladoras de OligoDeoxinucleótidos<sup>74</sup>.

<sup>70</sup> NIAID Mycoses Study Group (Murine Derived Anticryptococcal Antibody 18B7 in HIV-Infected Subjects Who Have Responded to Therapy for Cryptococcal Meningitis).

<sup>71</sup> Sela, M., *et al.* (2002). Therapeutic vaccines: realities of today and hopes for the future. DDT Vol. 7, No. 12 June.

<sup>72</sup> Bousquet, J.; Lockey, R.; Malling, H.; *et al.* (1998). WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 53, 44 (suppl): 1-42.

<sup>73</sup> Ferreira, F., *et al.* (2002). Genetic Engineering of Allergens: Future Therapeutic Products. *Int Arch Allergy Immunol.* 128:171-178.

<sup>74</sup> Zubeldia, J. M.; Raz, E. (2001). Tratamiento de las enfermedades alérgicas con secuencias inmunomoduladoras de ADN. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16 (Extraordinario Num. 1):13-22.



**ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**ESTRATEGIAS FUTURAS EN VACUNAS\***

Alergias



Vacunas de péptidos alergénicos recombinantes.  
Vacunas de ADN.  
Introducción de genes con secuencias SIE inmunoestimuladoras de OligoDeoxinucleótidos.

Esclerosis múltiple  
Miastenia gravis  
Alzheimer  
Diabetes



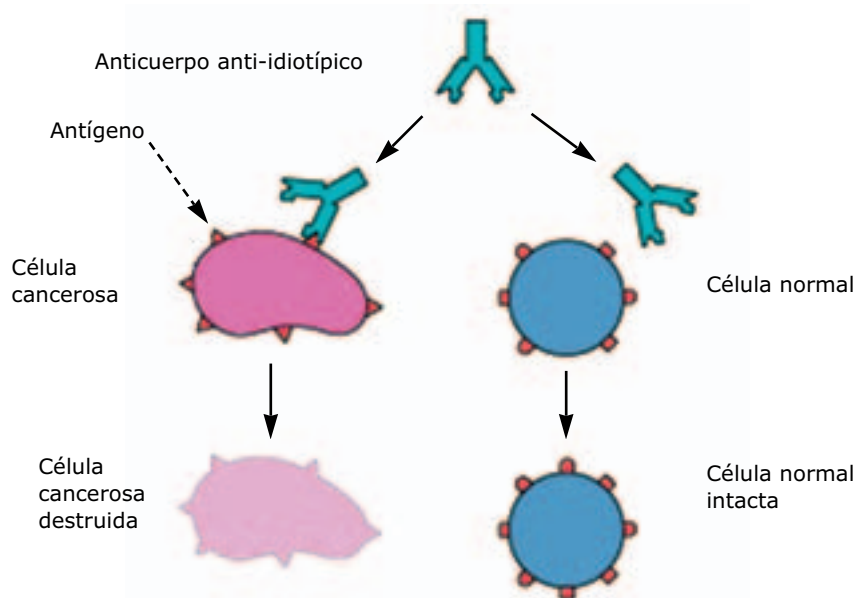
Vacunas de péptidos sintéticos.  
Vacunas de péptidos recombinantes.  
Vacunas anti-idiotipo.

\* Véase Anexo I

**5.3. Cáncer**

Las vacunas terapéuticas en cáncer tienen como objetivo estimular o potenciar una respuesta inmune específica contra el tumor con el fin de destruirlo. La activación de una respuesta antitumoral específica será consecuencia de la expresión por las células cancerosas de nuevos antígenos, denominados tumor-específicos o tumor-asociados.

Las estrategias de vacunación anticancerígena se pueden clasificar de varias maneras. Por un lado es posible inducir una respuesta inmune pasiva mediante la administración de anticuerpos anti-idiotipo. Por otra parte, las vacunas antitumorales confieren una inmunidad activa de mayor duración. Los antígenos tumorales pueden ser universales en todos los tipos de tumores, o específicos de tumor. La identificación de los antígenos tumorales es por tanto fundamental para el desarrollo estrategias de inmunización pasiva o activa<sup>75</sup>.



**Figura. 10.** Vacunación terapéutica frente al cáncer  
Fuente: NCI-NIH, <http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/immunesp/immunesp32.htm>

<sup>75</sup> Cunto-Amesty, G., et al. (2003). Strategies in cancer vaccines development. *Internacional Journal for Parasitology* 33, 597-613.

En general las vacunas antitumorales pueden clasificarse en vacunas de células completas o preparados vacunales a partir de antígenos tumorales. Las primeras se dividen en vacunas de células completas que provienen del mismo individuo (autólogas) y en vacunas completas consistentes en una combinación de células tumorales de diferentes pacientes (alogénicas). Este tipo de vacunas no suponen el objeto del presente informe, que se centrará en el segundo tipo de vacunas.

Los preparados a partir de antígenos vacunales pueden consistir en antígenos purificados de tumores, células dendríticas<sup>76</sup> con antígenos purificados del tumor, proteínas virales para

tumores asociados a virus<sup>77</sup>, y péptidos recombinantes antigénicos. Las vacunas de ADN<sup>78</sup> permiten administrar secuencias de ADN que codifican para antígenos tumorales, determinantes anti-idiotípicos, o secuencias inmunoestimuladoras.

Uno de los principales inconvenientes que presentan las vacunas antitumorales, además de la adecuada caracterización de los antígenos tumorales, es su escasa inmunogenicidad. Por ello, las actuales líneas de investigación se orientan a conseguir la estimulación o potenciación de la respuesta inmune, y uno de los requisitos es lograr una presentación antigénica adecuada para el reconocimiento de los antígenos.

#### **Estrategias de mejora de potenciación de la respuesta inmune en vacunas antitumorales**

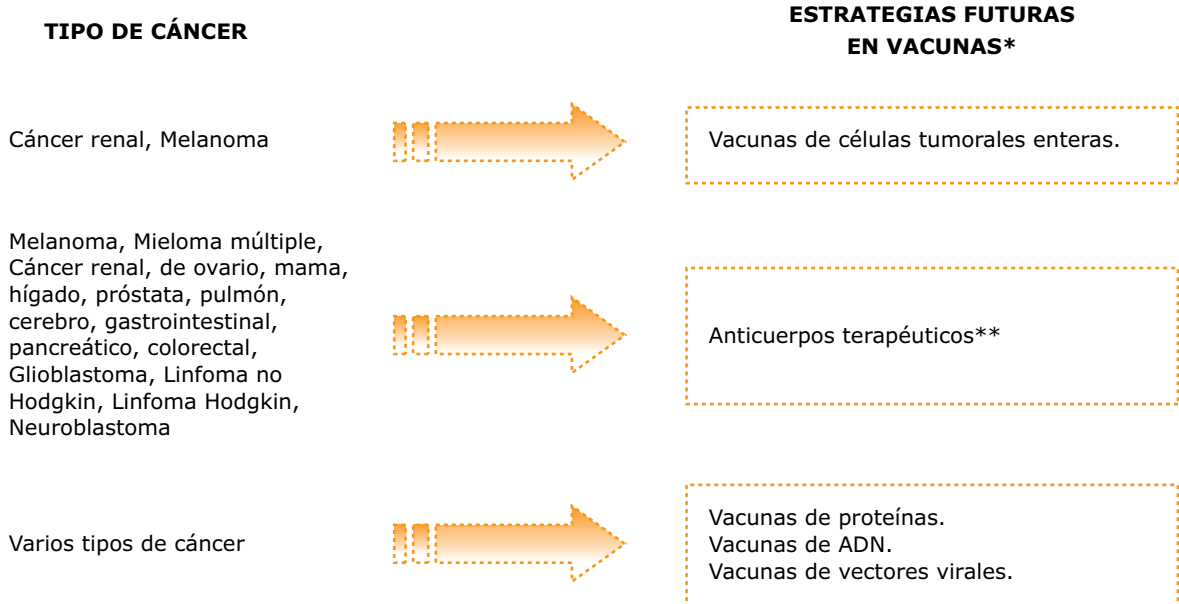
- Inserción en las células tumorales de moléculas presentes en la célula presentadora de antígenos (Antigen Presenting Cell, APC).
- Empleo de citoquinas como complemento de las formulaciones vacunales o transfección de genes de citoquinas en las células tumorales mediante vectores víricos o bacterianos.
- Empleo de portadores a partir de microorganismos bacterianos modificados o de sus toxinas.
- Empleo de adyuvantes convencionales utilizados en otras fórmulas vacunales, como vehículo para movilizar a las APC a las zonas ganglionares.

<sup>76</sup> Células dendríticas: células especializadas del sistema inmune que presentan el antígeno a los linfocitos y entregan las instrucciones necesarias para que éste sea destruido. Son capaces de detectar cualquier agente invasor gracias a una serie de receptores que poseen en su superficie.

<sup>77</sup> Tumores asociados a infecciones víricas: Cáncer cervical (Virus del Papiloma Humano,) Carcinoma hepatocelular (Virus de la Hepatitis B), Carcinoma nasofaríngeo (Virus Epstein-Barr), etc.

<sup>78</sup> Haupt, K., *et al.* (2002). The potential of DNA vaccination against tumor-associated antigens for antitumor therapy. *Exp Biol Med* 227: 227-237 & McCarthy H, *et al.* (2003). Anti-idiotypic vaccines. *Review.Br J Haematol.* Dec;123(5):770-81.

Hasta el momento la agencia reguladora estadounidense Food and Drug Administration (FDA), no ha aprobado ninguna vacuna para uso en tratamientos convencionales oncológicos. Sin embargo, en la actualidad existen diferentes vacunas que se encuentran en etapa de ensayos clínicos indicadas para distintos tipos de tumores<sup>79</sup> (ver Anexo I). Hasta el momento 5 anticuerpos anti-idiotípicos han sido aprobados por la FDA para su uso en distintos tipos de tumores<sup>80</sup>.



\* Véase Anexo I

\*\* Fuente: Glennie, M. J., *et al.* (2003). Renaissance of cancer therapeutic antibodies. DDT Vol. 8, No. 11 June.

<sup>79</sup> Vacunas frente al cáncer en Fase III: Melanoma, Linfoma folicular, Linfoma no-Hodgkin (NHL) folicular de célula B, Carcinoma renal (Physician Data Query, PDQ, National Cancer Institute, NCI, <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>)

<sup>80</sup> Rituxan® (IDEC, Genentech, Roche), Anticuerpo quimérica IgG1, Linfoma no Hodgkin.  
Herceptin® (Genentech) Anticuerpo humanizado, Cáncer de mama.  
Mylotarg® (Wyeth Ayerst) Anticuerpo humanizado, Leucemia mieloide aguda.  
Campath-1H® (Millennium) Anticuerpo humanizado, Leucemia linfocítica crónica.  
Zevalin® (IDEC) IgG1-radio- nuclide conjugate, Linfoma no Hodgkin.

## 6. Perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas

Con el objeto de evaluar las tecnologías clave en el desarrollo de nuevas vacunas, se ha realizado una valoración por medio de expertos en distintos campos relacionados con las vacunas humanas y animales<sup>81</sup>. Las tecnologías empleadas en la elaboración de vacunas son similares en ambos sectores, y por tanto, susceptibles de transferir tecnologías mutuamente.

Según los expertos consultados, aquellas tecnologías que reciben una mayor valoración respecto a las perspectivas futuras son las vacunas génicas, las vacunas combinadas en las que sea posible la vacunación simultánea frente a varias enfermedades, y los nuevos adyuvantes e inmunomoduladores. De cerca les siguen los nuevos sistemas de producción y vías de administración de vacunas, y las vacunas terapéuticas. Las tecnologías de microencapsulación y las vacunas comestibles reciben una puntuación algo inferior, mientras que las técnicas de inmunización pasiva mediante anticuerpos son las de menor valoración (ver Ejemplos de grupos de investigación españoles en nuevas vacunas).

### VALORACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS CLAVE POR MEDIO DE EXPERTOS

- Vacunas génicas.
- Vacunas combinadas.
- Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.

Valoración alta.

- Nuevos sistemas de producción de vacunas.
- Nuevas vías de administración de vacunas.
- Vacunas terapéuticas.

Valoración media.

- Vacunas comestibles.
- Tecnologías de microencapsulación.
- Inmunización pasiva mediante anticuerpos.

Valoración baja.

Algunas de estas estrategias se comentan a continuación, con el fin de complementar las tecnologías de desarrollo de vacunas expuestas anteriormente en el presente informe.

### 6.1. Nuevos sistemas de producción de vacunas

La modificación del contenido genético de los microorganismos, y su utilización como vacuna, están permitiendo el desarrollo de prometedoras vacunas que sustituirán a las vacunas

tradicionales, las cuales presentan problemas en cuanto a su seguridad. Las nuevas técnicas de producción de vacunas son aquellas que se tratan con detalle en el presente informe, y se corresponden con vacunas de vectores (bacterianas y víricas), vacunas de ADN desnudo, y vacunas en plantas transgénicas.

<sup>81</sup> Encuesta realizada a 35 expertos en vacunas humanas y animales pertenecientes a centros públicos de investigación del territorio nacional (para mayor información, consultar "Ejemplos de grupos de investigación españoles en nuevas vacunas").

## 6.2. Formulación de las nuevas vacunas

Dos estrategias diferentes se están investigando en relación con la formulación de las nuevas vacunas, cuyo fin es el de conseguir, por un lado, vacunas antigénicas de lenta liberación en el organismo mediante técnicas de microencapsulación y, por otro lado, aumentar la potencia inmunogénica mediante nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.

### 6.2.1. Microencapsulación

La microencapsulación consiste en recubrir antígenos vacunales mediante polímeros biodegradables que produzcan una liberación lenta y programada de estos antígenos en el organismo, lo que permitiría obviar la necesidad de dosis adicionales de vacunas. Estos polímeros están constituidos generalmente por liposomas inocuos para el organismo humano, biodegradables y estables durante prolongados períodos de tiempo, con lo que se evitarían administraciones adicionales de la vacuna. Dependiendo de su formulación permiten la liberación programada de los antígenos que transportan durante períodos de tiempo que pueden oscilar entre unos pocos días a varios meses. Estas microesferas biodegradables se administrarían por medio de una inyección o bien por vía oral<sup>82</sup>.

El ejemplo más característico son los virosomas, formados por vesículas esféricas diminutas que contienen proteínas virales incrustadas en su membrana. Estas proteínas permiten a las membranas del virosoma fundirse con las células del sistema inmune y así, entregar su contenido en antígenos específicos de la vacuna. Una vez han entregado los antígenos, los virosomas son completamente degradados dentro de las células. Los virosomas son sistemas de administración ampliamente aplicables para la administración de antígenos, ADN, ARN o medicamentos terapéuticos, con inmunogenia y tolerabilidad superiores. Las vacunas basadas en los virosomas no requieren adyuvantes adicionales. La tecnología virosomal<sup>83</sup> representa una nueva tecnología con importantes aplicaciones en la

vacunología, ya que mejora simultáneamente la entrega de antígenos específicos a las células inmunes, mientras que evita los problemas convencionales de las vacunas basadas en adyuvantes.

Las tecnologías basadas en la nanotecnología, ciencia que estudia las propiedades y utilidades de los materiales a escala nanométrica, pueden ser también definitivas a la hora de diseñar transportadores o vectores de vacunas en el desarrollo de los llamados "sistemas libres de aguja", alternativos a los métodos de inyección actuales. Esta estrategia es uno de los objetivos clave señalado por la Fundación Bill y Melinda Gates y la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI), prioritario en la investigación sobre nuevas vacunas<sup>84</sup>.

### 6.2.2. Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores

Algunos antígenos, generalmente no proteicos como los polisacáridos capsulares de las bacterias, desencadenan una respuesta más pobre que carece de memoria inmunológica. Para mejorar la inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos capsulares, éstos se conjugan con proteínas transportadoras como el toxoide del tétanos o la difteria.

Actualmente existe otra estrategia que persigue el mismo objetivo, mejorar la respuesta inmunitaria de algunas vacunas, el uso de adyuvantes o inmunomoduladores<sup>85</sup>. Los adyuvantes son sustancias que se añaden a las vacunas con el fin de prolongar o de intensificar la respuesta inmunitaria del organismo frente al antígeno específico. Hasta el momento, el único adyuvante aprobado en vacunas humanas es el aluminio en sus distintas formas de sales y es un componente habitual en algunas de las vacunas ampliamente utilizadas (triple bacteriana, hepatitis). Sin embargo, este adyuvante no permite la liofilización ni la congelación de las vacunas. Por este motivo, existe un gran interés por la búsqueda de nuevas sustancias inmunomoduladoras eficaces e inocuas para su uso en vacunas.

<sup>82</sup> Liu, MA (2003) DNA vaccines: a review. *Journal of Internal Medicine* 253; 402-410.

<sup>83</sup> Berna Biotech España. Virosomas <http://www.bernabiotech.es/rd/platforms/virosomes/index10.html> Epaxal®, primera vacuna virosomal contra la hepatitis A.

<sup>84</sup> Bulletin of the World Health Organization (BLT). Vol 81, Nº 12, December 2003, 855-932.

<sup>85</sup> Vogel, F. R.; Alving, C. R. (2002). Progress in Immunologic Adjuvant Development: 1982-2002. The Jordan Report. Accelerated development of vaccines 2002. NIH.

TIPOS DE ADYUVANTES INMUNOLÓGICOS		
TIPO DE ADYUVANTE	DESCRIPCIÓN	EJEMPLO DE VACUNA EXPERIMENTAL
Geles	Fosfato/hidróxido de aluminio	Difteria/tétanos
	Fosfato de calcio	
Microbianos	Dipéptido muranil (MDP)	Vacunas sintéticas
	Exotoxinas bacterianas	Toxina del cólera
	Endotoxinas bacterianas	Toxina lábil de <i>E. coli</i>
	ADN bacteriano	Malaria
Partículas	Biodegradables	
	Microesferas de polímeros	
	Complejos inmunoestimulatorios	
	Liposomas	
Emulsiones y surfactantes	Emulsiones microfluídicas	
	Saponinas	
Sintéticos	Derivados de dipéptido muranil	Vacunas sintéticas
	Copolímeros no iónicos	
	Polifosfaceno	Vacunas administradas vía parenteral y vía mucosa
	Polinucleótidos sintéticos	
Citoquinas	Interleukinas (IL-2, IL-12)	
	Factor estimulador de colonias granulocito macrófago (GM-CSF)	
	Interferón gamma (IFN $\gamma$ )	
Genéticos	Genes de citoquinas añadidos a plásmidos de ADN	
	Genes codificantes para moléculas coestimuladoras añadidos a plásmidos de ADN	

**Tabla 6.** Tipos de adyuvantes inmunológicos (Fuente: Vogel, F.R., Alving C.R., (2002) Progress in Immunologic Adjuvant Development:1982-2002. The Jordan Report. Accelerated development of vaccines 2002. NIH).

La elección de un adyuvante adecuado se debe realizar teniendo en cuenta el tipo de vacuna así como su ruta de administración. Un adyuvante eficaz no sólo mejoraría la inmunogenicidad de la vacuna, sino que abarataría los costes de algunas vacunas al reducir la cantidad de antígeno y las reinmunizaciones necesarias para conseguir una respuesta inmune adecuada.

### 6.2.3. Administración múltiple de vacunas

• **Vacunas combinadas**

En el momento actual existe un gran desarrollo de investigación dirigido a la creación de las vacunas combinadas del futuro que incluyan múltiples antígenos.

Las principales ventajas de las vacunas combinadas son, en primer lugar, que la combinación de múltiples antígenos permite disminuir el número de inyecciones con la máxima eficacia. De esta forma se inmuniza contra varias enfermedades en una sola vez, lo que permite, además, mejorar las coberturas vacunales y simplificar los programas de vacunación. Finalmente, otra ventaja importante es que permitirían una reducción de los costos de los programas de vacunación al disminuir el material de inyección, el número de consultas médicas, el gasto de conservación y el almacenamiento del material. Como ejemplos destacados están las

vacunas de siete antígenos (DTPa-Hib-VPI-VHB-VHA), y la vacuna tetravérica que asocia sarampión-rubéola-parotiditis con la vacuna de la varicela (S-R-P-V). También están en distintas fases de desarrollo la combinación de distintas vacunas conjugadas (ver Anexo IV).

Sin embargo, existen numerosos problemas que dificultan el desarrollo de las futuras vacunas combinadas. Cada nuevo antígeno por separado y aquellos asociados en la vacuna combinada deben ser considerados como nuevas vacunas y superar las fases de investigación y desarrollo, comprobando su eficacia, seguridad y estabilidad, lo que exige tiempo y grandes inversiones económicas. Por otra parte, hay que considerar los problemas derivados del volumen total que se debe administrar. Finalmente, a la hora de diseñar las futuras vacunas combinadas se deben tener en cuenta las necesidades de los países individualmente considerados, ya que existen diferencias epidemiológicas de unos a otros y además, los esquemas vacunales y las logísticas empleadas difieren igualmente entre sí.

VACUNAS COMBINADAS		
Vacunas combinadas clásicas	Nuevas vacunas combinadas	Futuras vacunas combinadas
DT/Td	DTPa	DTPa
DTPe	DTPa-Hib	DTPa-HB-VPI-Hib
Triple vírica (SRP)	DTPe-Hib	Neumocócica (7,9,11 antígenos)
Neumocócica	DTPe-HB	Meningocócica (1, 2 antígenos)
Meningocócica (23 antígenos)	DTPa-VPI-Hib	Tetravérica (SRP+varicela)
Meningocócica (2, 4 antígenos)	HA-HB	Otras combinaciones posibles

**Tabla 7.** Vacunas combinadas [Fuente: Tregnaghi, M. (2002) Presente y futuro de las vacunas. Arch. argent. pediatr. 100(1)].

### • Vacunas mixtas

El empleo de varias vacunas consecutivas de diferente naturaleza es una estrategia que está demostrando buenos resultados en estudios recientes. La respuesta inmune que proporciona una primera vacunación es a menudo insuficiente para generar una protección duradera, mientras que la combinación de distintos tipos de vacunas administradas en un intervalo de tiempo de semanas, ha demostrado ser más efectiva según recientes estudios.

De esta forma, se ha observado, que si se administra una vacuna de ADN o de vectores vivos recombinantes como primera inmunización, seguida de otra vacuna de recuerdo de tipo génico (por ejemplo, una vacuna vírica recombinante del mismo antígeno), la respuesta inmune y la protección conferida son significativamente superiores. Esta respuesta no se conseguiría si ambas vacunas fueran del mismo tipo, o si el orden de vacunación fuera el contrario. Esta es una de las estrategias más prometedoras que se encuentra actualmente en ensayos clínicos, en concreto para la Malaria y HIV<sup>86</sup>.

## 6.3. Inmunización mucosa

La mayoría de los agentes infecciosos llegan al cuerpo a través de las mucosas. Una de las maneras más directas de facilitar la administración de vacunas es el desarrollo de vacunas aplicables por vía mucosa, tales como las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. La administración de vacunas por medio de estas vías confiere inmunidad tanto humoral como celular. Otra estrategia basada en nuevas vías de administración de vacunas es la administración transdérmica, que ofrece la ventaja de no ser dolorosa y permite inyectar varias vacunas juntas,

aunque no ofrece las ventajas relativas a la inmunización mucosa de las vías anteriores.

La inmunización mucosa se puede conseguir mediante otras estrategias que no tienen que ver con el método de administración de la vacuna. Entre ellas se encuentran las vacunas de ADN desnudo, la co-administración de adyuvantes, la formulación en liposomas, o las vacunas comestibles.

Las enfermedades contra las cuales se ha dirigido el desarrollo son, en primer lugar, aquellas causadas por agentes cuyas vías de transmisión son el aparato digestivo (*E. coli*, Salmonela, Shigella, *V. cholerae* y, especialmente, nuevas vacunas para Rotavirus) y el aparato respiratorio (Influenza y Virus Respiratorio Sincitial) y contra enfermedades de transmisión sexual (SIDA, Herpes y Papilomavirus).

## 6.4. Vacunas terapéuticas

El creciente conocimiento de los mecanismos moleculares de algunos patógenos, junto con los últimos avances en el desarrollo de nuevas vacunas, ha generado un progresivo interés por la investigación en el campo de las vacunas terapéuticas. Estas vacunas se administran una vez que la infección se ha establecido, y están diseñadas para mejorar una respuesta inmune inadecuada, particularmente en el caso del Herpes simple, infección por *H. pylori*, y enfermedades crónicas y recurrentes, como es el caso del SIDA, las enfermedades autoinmunes, alergias, o incluso el cáncer<sup>87</sup>. No se deben confundir las estrategias de terapia génica con las vacunas terapéuticas, ya que las primeras se basan en la modificación genética de las células, utilizando los ácidos nucleicos como medicamentos o dianas terapéuticas.

<sup>86</sup> Liu, M. A. (2003). DNA vaccines: a review. *Journal of Internal Medicine* 253; 402-410.










<sup>87</sup> Plotkin, S. A. (2002). Vacunas en el Siglo XXI. *Vacunas* 3:18-28.



## 7. El mercado de las vacunas

El mercado internacional de las vacunas está dominado por muy pocas empresas productoras de vacunas. Este mercado se encuentra además muy segmentado, por un lado entre países industrializados y en desarrollo, y por otro lado entre el sector público y privado dentro de un mismo país. Aunque el coste de desarrollo de una vacuna supone el principal factor que afecta al precio total de ésta, existen otros factores a tener en cuenta que repercuten de distinta manera<sup>88</sup>.

### FACTORES QUE AFECTAN AL PRECIO TOTAL DE UNA VACUNA

Coste		<p><b>Gastos de I+D:</b> altos (aumentan a medida que se desarrollan nuevas tecnologías).</p> <p><b>Gastos de producción:</b> bajos y variables (las nuevas tecnologías y normativa de calidad aumentan los costes).</p>
Capacidad de producción		La maximización de las capacidades existentes reducen el coste.
Sistema de precios escalonado ("tiered pricing")		Precios de las vacunas más altos en países desarrollados permiten bajar los precios de las vacunas de países en desarrollo.
Propiedad intelectual		Creación de monopolios y aumento de los precios.
Demanda		Alta demanda de vacunas de precio bajo por parte países en desarrollo.
Número de compradores		A menor número de compradores, mayor su influencia a la hora de negociar los precios finales.
Predicción de necesidades		Producción de vacunas con mayor eficiencia a un menor coste.
Competencia		Difícil competencia por el monopolio de empresas internacionales, alto coste de nuevas tecnologías, patentes.
Existencia de productores locales		Pueden prevenir la entrada de productores extranjeros competidores con menores precios.

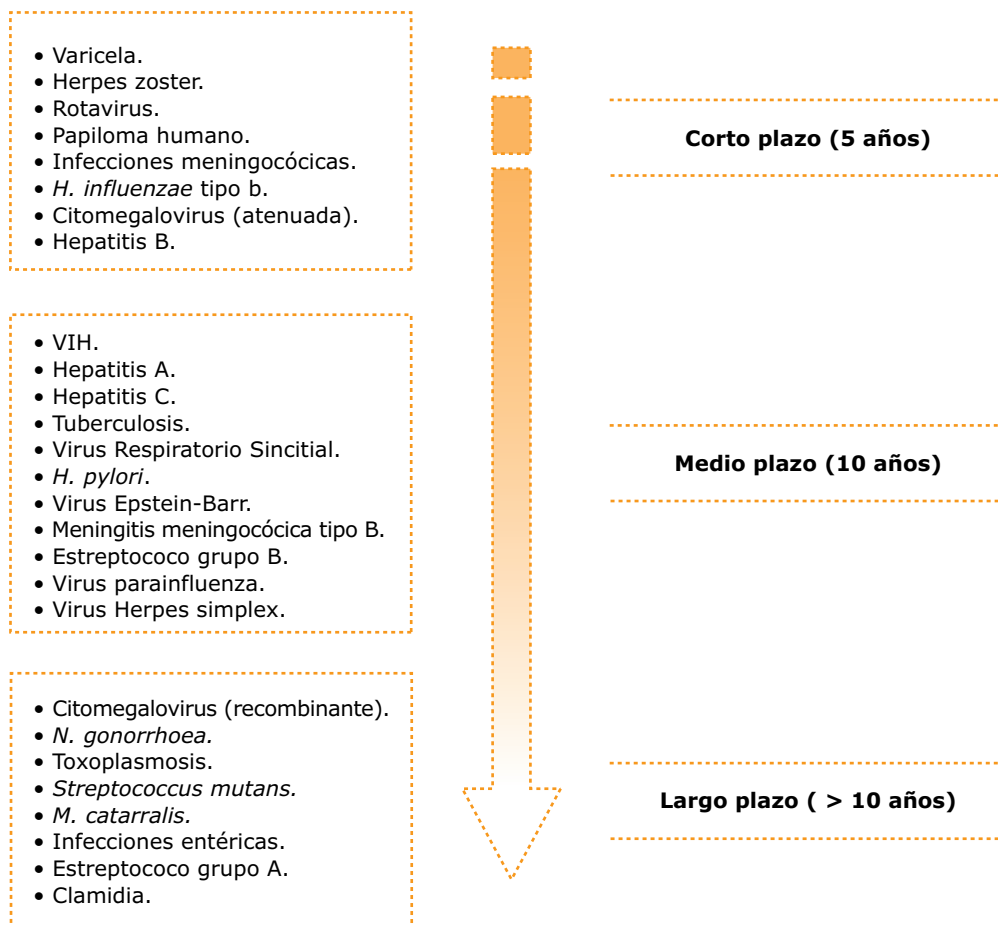
<sup>88</sup> Immunization Financing in Developing Countries and the International Vaccine Market, Trends And Issues. Asian Development Bank 2001.

## 8. Evolución futura de la investigación de nuevas vacunas

Las poblaciones se encuentran en constante cambio, por lo que existe en la actualidad una doble tendencia por un lado hacia el desarrollo de vacunas específicas para un tipo de población, y por otro lado, hacia el diseño de vacunas con alta efectividad entre poblaciones heterogéneas. Las primeras irían dirigidas a poblaciones étnicas concretas que presentan mayor incidencia de determinadas enfermedades, o bien que responden de manera diferente a ciertas vacunas. El segundo tipo de vacunas sería en teoría el tipo de vacuna ideal, ya que no requeriría la elaboración de diferentes variantes para distintas poblaciones. Sin embargo, cuanto más amplia es la cobertura de la vacuna, mayor es la probabilidad de la aparición de efectos secundarios debidos a la heterogeneidad de la población a la que va dirigida.

Según distintas fuentes consultadas, no todas las vacunas tienen la misma probabilidad de ser desarrolladas con éxito en un periodo de tiempo no superior a 5 años, ya que la mayoría se encuentran todavía en fases tempranas de desarrollo.

### ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES DE DISPONER DE UNA VACUNA EN EL FUTURO

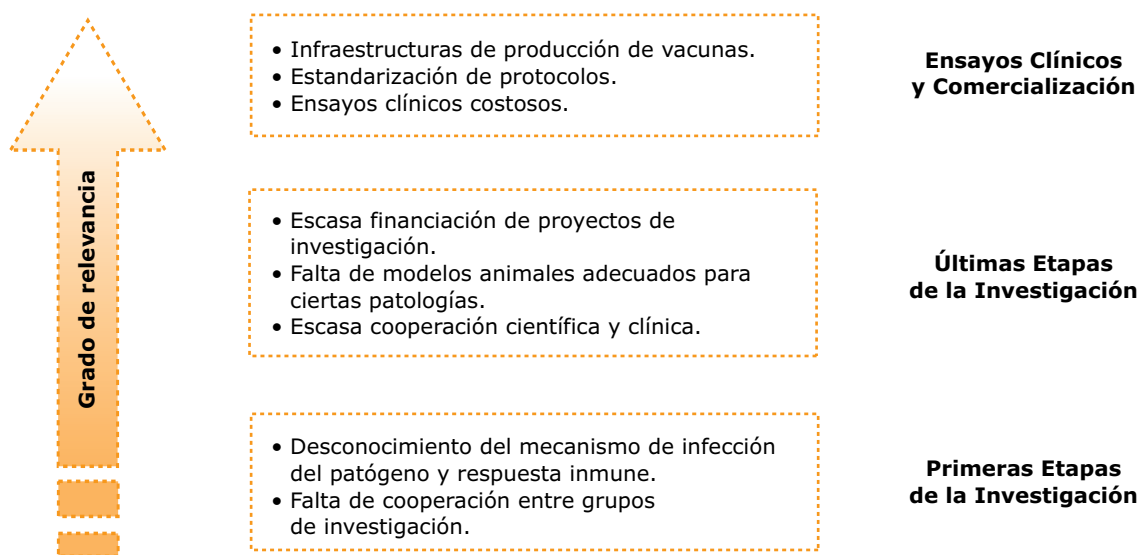


**Figura 11.** Perspectivas de vacunas en el futuro (Fuente: Aventis Pasteur MSD, <http://www.apmsd.com/uk/pages/front/index.asp> La aportación de las vacunas a la salud. El valor del medicamento. (2003) Fundación Farmaindustria; The Jordan Report, Accelerated Development of Vaccines 2002, NIH, NIADS).

## 9. Barreras al desarrollo de nuevas vacunas

Uno de los principales objetivos de la colaboración de expertos nacionales en vacunas es la identificación de barreras o factores limitantes en el desarrollo de nuevas tecnologías para los grupos de investigación españoles. A continuación se exponen los factores que han sido señalados en mayor número de ocasiones por los expertos consultados (ver punto 10, Ejemplos de grupos de investigación españoles en nuevas vacunas)<sup>89</sup>.

### Valoración de las limitaciones en la investigación de nuevas vacunas



• Aunque la valoración realizada por parte de expertos no identificó como significativa la insuficiencia que existe en cuanto a **infraestructuras dedicadas a la producción de vacunas**, otras fuentes consultadas señalan esta carencia como un problema de gran relevancia en España. La necesidad de disponer de **protocolos estandarizados** es otro de los aspectos relacionados con las etapas de puesta en marcha de los ensayos clínicos previos a la comercialización de las vacunas<sup>90</sup>. Ambas vertientes serán tratadas con mayor detalle en las conclusiones del presente informe.

• Los **ensayos clínicos** son los responsables del mayor gasto destinado al desarrollo de nuevas vacunas. El desarrollo de una vacuna supone como unos 12 años, de los cuales se necesitan de 2 a 4 para el desarrollo preclínico, 5 a 7 para los ensayos clínicos, y de 2 a 3 años para su registro. El 59% de los expertos consultados señalan este aspecto como un inconveniente a tener en cuenta.

<sup>89</sup> Encuesta realizada a 35 expertos en vacunas humanas y animales pertenecientes a centros públicos de investigación del territorio nacional (para mayor información, consultar "Ejemplos de grupos de investigación españoles en nuevas vacunas").

<sup>90</sup> Dr. Mariano Esteban, Centro Nacional de Biotecnología, Dpto. Biología Molecular y Celular, CSIC (Comunicación personal).

ENSAYOS CLÍNICOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE UNA VACUNA						
	Descubrimiento y pruebas preclínicas	Fase I	Fase II	Fase III	Agencia reguladora	Fase IV
<b>Años</b>	3.5	1.5	2	3.5	1.5	
<b>Muestra de la población</b>	Ensayos en laboratorio y estudio en animales	20-100 voluntarios sanos	100-500 pacientes voluntarios	1.000-5.000 pacientes voluntarios	Revisión de proceso y aprobación	Pruebas adicionales posteriores a la comercialización
<b>Objetivo</b>	Valoración de la seguridad, actividad biológica y formulación	Determinación de la seguridad y dosificación	Evaluación de la efectividad y efectos colaterales	Confirmación de la efectividad, monitorización de reacciones adversas a largo plazo		
<b>Índice de éxito</b>	Evaluación de 5.000 compuestos	5 compuestos candidatos			1 aprobado	

**Tabla 8.** Ensayos clínicos necesarios para el desarrollo de una vacuna (Fuente: elaboración propia).

Antes de que una vacuna obtenga la licencia y sea introducida en el mercado, es necesario realizar los ensayos clínicos mediante los cuales la vacuna ha de demostrar su eficacia, seguridad, y calidad. Estos ensayos incrementan su coste notablemente debido a diversos factores, tales como la necesidad de realizar estudios de población previos, contar con el suficiente número de voluntarios, y presentar la documentación necesaria para asegurar la calidad y fiabilidad del ensayo. En el caso concreto de las vacunas, los niños son los principales receptores, por lo que la FDA<sup>91</sup> está considerando la posibilidad de extender la última fase de los ensayos clínicos previos a la concesión de la licencia, con el fin de monitorizar la seguridad de la vacuna. En Europa, la Agencia Europea para la Evaluación de los Productos Medicinales o EMEA, también se muestra a favor de ampliar los ensayos clínicos en vacunas, proponiendo incluso la creación de una fase extra tras la licencia de la vacuna, con el objeto de monitorizar la presencia de efectos secundarios en individuos vacunados<sup>92</sup>.

- La siguiente barrera consiste en la **falta de financiación pública** dedicada a sufragar los gastos derivados de las investigaciones en

nuevas tecnologías de vacunas. La dificultad en el acceso a las fuentes de financiación institucional es una de las principales limitaciones que señalan los expertos consultados, entorno al 62%. Esta incertidumbre frena la puesta en marcha de iniciativas a medio y largo plazo, que se traduce en proyectos de investigación sin continuidad en el tiempo.

- La experimentación con animales es fundamental en el desarrollo de vacunas humanas, no sólo para comprender los mecanismos que desencadenan la respuesta inmune, sino también para realizar las pruebas de potencia, efectividad, y seguridad de las vacunas. Otra de las barreras limitantes en el desarrollo de nuevas vacunas, señalada por un 54% de los expertos, radica en la falta de **modelos animales** y centros de ensayo adecuados para realizar los ensayos preclínicos. Estos ensayos son necesarios para llevar a cabo los procesos previos a la aprobación y comercialización de la vacuna.
- Una barrera adicional se encuentra relacionada con el **desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno y respuesta**

<sup>91</sup> FDA: Food and Drug Administration <http://www.fda.gov>

<sup>92</sup> The Jordan Report, Accelerated Development of Vaccines 2002, NIH, NIADS.

**inmune** para ciertas enfermedades, lo que imposibilita el desarrollo de vacunas efectivas contra estas patologías. Alrededor de un 27% de los expertos indican esta causa como un factor limitante para el avance de las tecnologías en nuevas vacunas.

- La **falta de cooperación** entre grupos de investigación es un problema mencionado por un 19% de los expertos que han tomado parte en este estudio. Como consecuencia, no se establecen vínculos de trabajo entre grupos afines que podrían liderar proyectos en el ámbito internacional. Esta colaboración tan sólo es patente entre algunos grupos de investigación que han formado redes internacionales, como es el caso de EuroVacc Foundation, un consorcio europeo para el desarrollo de vacunas frente al SIDA en el que participa España<sup>93</sup>.
- Por último, y aunque no ha sido señalado como aspecto relevante por los expertos consultados, tan sólo un 8%, existe un **vacío legal** en cuanto al tratamiento que reciben las vacunas de tipo génico. Las barreras legales a las que se enfrentarán estas vacunas en Europa son las

mismas que regulan la liberación intencional en el medio ambiente de Organismos Modificados Genéticamente<sup>94</sup>. Hasta la fecha tan sólo existe una vacuna transgénica veterinaria autorizada para su uso comercial en la Unión Europea<sup>95</sup>, situación que por el momento se mantendrá hasta el fin de la moratoria que impide la autorización de nuevos transgénicos. En Estados Unidos la situación es parecida, ya que no existe una distinción entre terapia génica y vacunas génicas<sup>96</sup>. Tan sólo existe un documento procedente del Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas en el cual se emplea el término "productos procedentes de transferencia genética" para diferenciar las técnicas de terapia génica de los productos derivados de la tecnología del ADN recombinante<sup>97</sup>. Esta distinción se basa en la capacidad de las vacunas génicas para introducir el material genético en las células sin que se produzca una integración genética, como ocurre en el caso de la terapia génica. En la actualidad todavía no se ha comercializado ninguna vacuna génica, por lo que este factor no es un problema inmediato que no obstante habrá de tenerse en cuenta en el futuro.

<sup>93</sup> EuroVacc Foundation <http://www.eurovac.net>

<sup>94</sup> Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de marzo de 2001 sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo.

<sup>95</sup> 94/505/CE: Decisión de la Comisión, de 18 de julio de 1994, que modifica la Decisión de 18 de diciembre de 1992 relativa a la comercialización de un producto que contiene OMG, la vacuna de virus vivos Nobivac Aujeszky (gl , tk), en virtud del artículo 13 de la Directiva 90/220/CEE del Consejo.

<sup>96</sup> Donnelly, J., *et al.* (2003). Technical and regulatory hurdles for DNA vaccines. *International Journal for Parasitology* 33, 457-467.

<sup>97</sup> Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products. CPMP/BWP/3088/99. 24 April, 2001 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/308899en.pdf>

## 10. Ejemplos de grupos de investigación españoles en nuevas vacunas

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 1</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Zaragoza, Dpto. de Microbiología</p> <p>Grupo de Genética de Mico bacterias</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Carlos Martín</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 2</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Salamanca, Dpto. de Microbiología y Genética</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Ángel Domínguez</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 3</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Oviedo, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Francisco Parra</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 5 Doctores, 4 Becarios, 2 FP II, 1 Diplomado.</li> <li>Formación: Bioquímica, Epidemiología, Ingeniería genética, Microbiología, Estadística.</li> <li>Experiencia: Biología, Química, Medicina.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 2 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Microbiología, Alergología.</li> <li>Experiencia: Biología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 1 Becario, 1 Técnico, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Virología, Biología Molecular.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Tuberculosis.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Alergias.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas sintéticas, Vacunas de péptidos recombinantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipos de vacunas: Vacunas génicas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de péptidos recombinantes, Vacunas comestibles, Vacunas de bacterias y levaduras recombinantes.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Vaccine candidates against tuberculosis. Proposal Integrated (UE, 2004-2008).</li> <li>Estudio de los mecanismos de virulencia en <i>M. tuberculosis</i>. Proyecto Coordinado Universidad de Zaragoza, Universidad Autónoma de Madrid, Hospital Trias y Pujol (MCYT, 2002-2005).</li> <li>A Cluster for Tuberculosis Vaccine Development (UE, 2000-2004).</li> </ol>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Producción de alérgenos por levaduras no convencionales para su utilización en el diagnóstico de patologías alérgicas (2000-2001).</li> <li>Novel approaches for the control of fungal disease (UE, 2000-2003).</li> <li>Identificación de factores de virulencia y nuevas dianas terapéuticas en <i>Candida albicans</i> mediante análisis funcional del genoma y del proteoma (MCYT, 2003-2005).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diseño y construcción de replicones virales basados en un nuevo calicivirus cultivable de conejo (MCYT, 2003-2006).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Nuevas vías de administración, Vacunas múltiples recombinantes.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>Valoración media: Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración baja: Inmunización pasiva, Vacunas comestibles, Microencapsulación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración media: Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Vacunas terapéuticas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Pocos laboratorios de seguridad biológica para ensayos en animales con patógenos infecciosos.</li> <li>Períodos de ensayo muy largos para infecciones como la tuberculosis.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 4</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA)</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Javier Domínguez</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 5</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) Dpto. Biotecnología</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. José A. M. Escribano</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 6</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Dpto. Biotecnología</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Rafael Blasco</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 1 Doctor, 1 Becario, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>• Formación: Inmunología.</li> <li>• Experiencia: Medicina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 1 Becario, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>• Formación: Farmacia, Biología.</li> <li>• Experiencia: Ingeniería genética, Inmunología, Virología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 3 Becarios.</li> <li>• Formación: Biología, Química.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica, Virología, Ingeniería genética.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Síndrome reproductivo y respiratorio porcino, Fiebre aftosa.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Virus de la Hepatitis B como modelo, patógenos animales.</li> <li>• Tipos de vacunas: Patógenos animales atenuados, Vacunas de proteínas virales naturales, Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de péptidos recombinantes, Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de vectores vivos recombinantes.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clonaje y expresión de quimoquinas porcinas. Su utilización como inmunomoduladores en vacunas de DNA en el cerdo (MCT, 2001-2004).</li> <li>2. Optimizing DNA based vaccination against FMDV in sheep and pigs (EU, 2002-2005).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desarrollo de estrategias genéticas para la mejora inmunológica de vacunas recombinantes mediante adyuvantes naturales (Proyecto Sectorial de Recursos y Tecnologías Agrarias, 2002- 2004).</li> <li>2. Utilización de plantas como biofactorías. Desarrollo de sistemas de sobreproducción de xenoproteínas de interés vacunal (CICYT, 2001-2003).</li> <li>3. Desarrollos biotecnológicos para la utilización rentable de plantas como biofactorías (INIA, 2003-2007).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optimización de vectores vacunales basados en Poxvirus: modulación genética de la transmisibilidad del virus (MCT, 2001-2004).</li> <li>2. Aproximaciones genéticas a la modificación de vectores basados en el virus vaccinia (MCT, 2002-2005).</li> <li>3. Increasing the potency of vaccinia MVA vaccines (UE, 2002-2005).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>• Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas comestibles, Vacunas terapéuticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Inmunización pasiva.</li> <li>• Valoración baja: Vectores víricos y bacterianos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas comestibles, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Microencapsulación.</li> <li>• Valoración baja: Nuevas vías de administración.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> <li>• Legislación insuficiente.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> <li>• Desconocimiento de mecanismos inmunitarios implicados en protección.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad de animalario de experimentación.</li> <li>• Falta de modelos animales.</li> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> <li>• Coste derivado del registro de las vacunas.</li> <li>• Coste de las indemnizaciones en patologías esporádicas derivadas de las vacunas.</li> <li>• Monopolios de las grandes multinacionales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultades encontradas en la realización de operaciones internas: gestión de los recursos, falta de flexibilidad, exceso de burocracia.</li> <li>• Falta de modelos animales.</li> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 7</b> <b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC, Dpto. Biología Molecular y Celular <b>Investigador:</b> Dr. Juan Ortín</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 8</b> <b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC, Dpto. Biología Molecular y Celular <b>Investigador:</b> Dr. Mariano Esteban</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 9</b> <b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC, Dpto. Biología Molecular y Celular <b>Investigador:</b> Dr. Luis Enjuanes</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 1 Doctor, 5 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología, Química.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Virología, Ingeniería genética, Microbiología.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 3 Doctores, 4 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología, Farmacia, Medicina.</li> <li>Experiencia: Virología, Inmunología.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 8 Doctores, 5 Becarios, 2 Técnicos, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología.</li> <li>Experiencia: Virología.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Gripe.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas mediante reasortado, Vacunas atenuadas mediante mutagénesis, Vacunas atenuadas mediante modificación genética.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Leishmaniasis, VIH.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: coronavirus, SARS.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas mediante mutagénesis, Vacunas de proteínas virales naturales, Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas atenuadas mediante modificación genética.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Estructura de la ribonucleoproteína del virus de la gripe: Estudio de los mecanismos de transcripción y replicación y de los factores celulares implicados (DGI-CYT, 2002-2004).</li> <li>La proteína NS1 del virus de la gripe: Estudio de sus funciones durante la replicación viral y uso del gen NS1 como diana para generar virus vacunales atenuados (CAM, 2003-2004).</li> <li>European Vigilance Network for the Management of Antiviral Drug Resistance (UE).</li> </ol>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>EuroVac Cluster, European Vaccine Effort Against HIV/AIDS (UE, 1999-2004).</li> <li>Desarrollo de nuevas herramientas moleculares para el estudio del virus de la hepatitis C y su aplicación a morfogénesis, estructura, resistencia del virus a interferón y caracterización de la respuesta inmune al virus (MCYT, 2001-2003).</li> <li>Analysis of the molecular mechanism of HCV resistance to antiviral therapy (UE, 2002-2005).</li> <li>Increasing the potency of vaccinia MVA vaccines (UE, 2002-2005).</li> <li>Potenciación de la respuesta inmune (sistémica y de mucosas) frente al VIH-1 (FIPSE, 2002-2005).</li> <li>Diseño y utilización del virus vaccinia como vacuna contra distintas enfermedades: análisis de la interacción virus-célula y modulación de la respuesta inmune (MCYT, 2002-2004).</li> <li>Visceral Leishmaniasis vaccine: murine model studies (NIH, 2000-2003).</li> <li>Desarrollo de una vacuna contra leishmaniasis (CAM, 2002-2004).</li> </ol>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Biosafe coronavirus vaccine vector for the prevention of human infections of the enteric and respiratory tracts (UE, 2001-2004).</li> <li>Biosafe coronavirus vector-based vaccine for prevention of foot-and-mouth disease (UE, 2002-2005).</li> <li>Targeting immunocomplex production in plants (UE, 2002-2005).</li> <li>Development of intervention strategies against SARS in a european-chinese taskforce (UE, 2004-2007).</li> <li>Ingeniería de genomas de coronavirus para el diseño de vectores bioseguros (MCYT, 2001-2004).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>Valoración media: Vacunas comestibles, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración baja: Inmunización pasiva.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas, Definición de enfermedades prevalentes.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevas vías de administración.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos y escasez de financiación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales, Ensayos clínicos costosos, Escasez de financiación, Falta de cooperación entre grupos de investigación, Falta de centros de producción de vacunas en condiciones GMP, Falta de infraestructuras, Escasez de centros de producción y ensayo de modelos animales no primates.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales e instalaciones de bioseguridad.</li> <li>Ensayos clínicos costosos y escasez de financiación.</li> <li>Reparos por parte de investigadores a la hora realizar proyectos de investigación debido al desconocimiento de las condiciones de seguridad biológicas.</li> </ul>



<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 10</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC,                      Dpto. de Genética Molecular de Plantas  <b>Investigador:</b> Dr. Juan Antonio García</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 11</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC,                      Dpto. de Biotecnología Microbiana  <b>Investigador:</b> Dr. Francisco García del Portillo</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 12</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra,                      Dpto. Biología Molecular  <b>Investigador:</b> Dr. Manuel Carlos López</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 3 Becarios, 1 Técnico.</li> <li>• Formación: Química, Farmacia.</li> <li>• Experiencia: Virología, Ingeniería genética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 4 Becarios.</li> <li>• Formación: Biología, Química, Veterinaria.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica, Microbiología, Patología Animal, Veterinaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 3 Becarios, 2 Técnicos, 1 FP II.</li> <li>• Formación: Biología, Química, Farmacia.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica, Ingeniería genética, Inmunología.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Hepatitis B, Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS).</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de proteínas virales naturales, Vacunas de fracciones virales, Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Fiebre tifoidea, Salmonelosis.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de patógenos animales, Vacunas atenuadas por mutagénesis, Vacunas atenuadas mediante modificación genética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Infecciones protozoarias por Trypanosoma y Leishmania.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de péptidos recombinantes.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El virus de la sharka como diana y herramienta en Biotecnología (MCT, 2001-2004).</li> <li>2. Targeting inmunocomplexes in plants (UE, 2002-2005).</li> <li>3. Desarrollos biotecnológicos para la utilización rentable de plantas como biofactóras (INJA).</li> <li>4. Development of intervention strategies against SARS in a European-Chinese taskforce (UE).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Análisis del fenómeno de proliferación de <i>Salmonella</i> entérica en células eucarióticas: regulación del crecimiento intracelular por la proteína IgaA (MCT, 2001-2004).</li> <li>2. Análisis estructural del regulador de virulencia IgaA de <i>Salmonella</i> entérica (CAM, 2003-2005).</li> <li>3. <i>Salmonella</i> as live vaccine carrier: Definition of molecular, cellular and immunological parameters for optimising <i>Salmonella</i> live vaccine carriers (UE, 2000-2004).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estudio de la inmunogenicidad y del potencial uso en inmunoterapia de moléculas químicas formadas por antígenos de <i>Leishmania infantum</i> asociados al polipeptido inmunomodulador T-hsp70 (ISCIII-FIS, 2002- 2005).</li> <li>2. Immunostimulatory and protective capacity of antigenic proteins (UE, 2001-2004).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Inmunización pasiva, Vacunas comestibles, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas.</li> <li>• Valoración media: Vacunas génicas, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas combinadas, Vacunas terapéuticas, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>• Valoración media: Vacunas comestibles, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Nuevas vías de administración.</li> <li>• Valoración baja: Microencapsulación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Vacunas comestibles, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>• Valoración baja: Inmunización pasiva.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad para conseguir personal científico adecuadamente capacitado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realización de ensayos comparativos en distintos modelos animales.</li> <li>• Diversidad en mecanismos de infección asociada a serovar de <i>Salmonella</i> y tipo de huésped.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de modelos animales.</li> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> <li>• Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 13</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)-CSIC, Dpto. Biotecnología de los Alimentos <b>Investigador:</b> Dr. Gaspar Pérez</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 14</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Sevilla, Dpto. de Genética <b>Investigador:</b> Dr. Josep Casadesús</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 15</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto de Salud Carlos III Centro Nacional de Microbiología (CNM) <b>Investigador:</b> Dra. Nieves Villanueva</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 3 Doctores, 1 Becario, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología.</li> <li>Experiencia: Ingeniería genética, Microbiología.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 6 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Farmacia, Biología.</li> <li>Experiencia: Ingeniería genética, Microbiología, Bioquímica.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 2 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Virología.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Enterovirus, Estreptococo grupo A, Enfermedades autoinmunes.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de péptidos recombinantes, Vacunas comestibles.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Fiebre tifoidea.</li> <li>Tipos de vacunas: Patógenos animales atenuados, Vacunas atenuadas mediante mutagénesis, Vacunas atenuadas mediante modificación genética, Vacunas génicas de vectores vivos recombinantes.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Virus respiratorio sincitial.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas mediante mutagénesis, Vacunas atenuadas mediante modificación genética.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Diseño de vectores de clonación y expresión de grado alimentario en lactobacilos para su aplicación en la sobreproducción de metabolitos y diseño de vacunas orales (finalizado).</li> <li>Probiotic strains with designed health properties (UE, 2000-2004).</li> </ol>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <p>Análisis genético y molecular de funciones de virulencia de Salmonella entérica reguladas por metilación Dam (MCYT, 2001-2004).</p>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Fosforilación controlada de la proteína P del virus respiratorio sincitial humano (VRSH) (MCYT, 2002-2004).</li> <li>Interacciones con RNA de las proteínas N, M2-1 y M del virus respiratorio sincitial humano (ISCI, 2004-2006).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Inmunización pasiva, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Vacunas terapéuticas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>Valoración media: Vacunas génicas.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Inmunización pasiva, Compuestos antivirales específicos.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Legislación insuficiente.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> <li>Limitaciones en aspectos clínicos debido a la pertenencia a un centro de investigación en agroalimentación.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> <li>Falta de interés y conocimiento acerca de la relevancia de los resultados experimentales en los correspondientes centros donde se generen.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 16</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología (CNM), Unidad de Inmunología Viral</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Margarita Del Val Laborre</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 17</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología (CNM), Unidad de Inmunopatología</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. José Alcami</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 18</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Medicina Tropical</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Agustín Benito Llanes</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 3 Doctores, 1 Técnico, 4 Becarios predoctorales, 1 FP II.</li> <li>Formación: Química, Biología.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Virología, Ingeniería genética, Inmunología, Proteómica, Biología Celular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 1 Doctor, 3 Becarios, 1 Técnico.</li> <li>Formación: Medicina, Biología.</li> <li>Experiencia: Virología, Medicina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 5 Becarios, 2 Técnicos, 2 FP II, 1 Otros.</li> <li>Experiencia: Microbiología, Patología Animal, Veterinaria, Epidemiología, Inmunología.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Herpesvirus, Citomegalovirus, Virus Respiratorio Sintetial, Viruela, Hepatitis B, Virus herpes simplex.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas de patógenos animales, Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de péptidos sintéticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Infecciones por Retrovirus.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de células dendríticas autólogas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Malaria.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de péptidos sintéticos, Vacunas de péptidos recombinantes.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Estudio de la respuesta inmune frente al virus respiratorio sintetial: implicaciones para el diseño de una vacuna eficaz frente a este virus (ISCIII, 2004-2006).</li> <li>Plataforma de Genómica y Proteómica y Línea de Investigación en Inmunopatogenia del virus de la inmunodeficiencia humana (FISS, 2003-2005).</li> <li>Diseño de vacunas basadas en la modulación del procesamiento de antígenos del virus de la inmunodeficiencia humana para su eficiente presentación a linfocitos T citotóxicos CD8+ (CAM, 2002-2004).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Utilización de células dendríticas mieloides autólogas como adyuvante celular para una vacuna terapéutica contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en pacientes en estadios tempranos de la infección por el VIH-1 (Coord. Dr. José María Gatell, Servicio de enfermedades infecciosas y SIDA, Hospital Clinic de Barcelona) (MCYT, 2002-2004).</li> <li>Desarrollo de estrategias de vacunación basadas en BCG+MVA como vectores vacunales en la infección por el VIH. (Colab. Dr Joan Joseph. Servicio de enfermedades infecciosas y SIDA, Hospital Clinic de Barcelona) (Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España, 2002-2005).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Biología y ultraestructura de mutantes de <i>Plasmodium falciparum</i> (MCYT).</li> <li>Ratones inmunodeficientes infectados con <i>P. falciparum</i>: nuevo modelo para estudiar la transmisión de la malaria (MCYT).</li> <li>Red de Investigación de Centros de Enfermedades Tropicales (RICET) (FISS).</li> <li>Ratones Inmunodeficientes infectados con <i>P. falciparum</i>: un nuevo modelo para estudiar de la biología de las formas asexuales y sexuales del parásito (ISCIII).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>Valoración baja: Vacunas terapéuticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas combinadas.</li> <li>Valoración media: Nuevas vías de administración, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración baja: Inmunización pasiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevas vías de administración.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 19</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad Autónoma de Madrid, Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Enrique Tabarés</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 20</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO), Universidad Autónoma de Madrid, Dpto. Microbiología</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Manuel Fresno</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 21</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO), Universidad Autónoma de Madrid, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. José María Requena</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 1 Doctor, 1 Becario, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología, Química, Medicina, Veterinaria.</li> <li>Experiencia: Virología, Ingeniería genética, Veterinaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 1 Becario, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Virología, Biología Molecular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 1 Doctor, 2 Becarios, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Inmunología.</li> </ul>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>		
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Herpes simplex tipo 2, Pseudorrabia.</li> <li>Tipos de vacunas: Patógenos animales atenuados, Vacunas atenuadas mediante mutagénesis, Vacunas de proteínas virales naturales, Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de vectores vivos recombinantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Chagas (Trypanosoma cruzi), Leishmaniasis (Leishmania).</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Infecciones por protozoos (Leishmaniosis).</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de péptidos recombinantes.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Vacunas de DNA y de subunidades de la proteína quimérica gDgB del VHS tipo 2. Efecto de la variabilidad de los virus herpes simplex y el desarrollo de vacunas (FIS, 2001-2003).</li> <li>Aplicación de los amplicones del virus de la pseudorrabia (PRV) en vacunas y terapia génica (CAVI, 2002-2003).</li> <li>Obtención de amplicones de PRV libres de virus para el uso en vacunas de Herpes simplex (MCYT, 2004, pendiente).</li> <li>Desarrollo de amplicones del virus de la pseudorrabia: aplicación en vacunas y terapia génica (MCYT, 2004-2007, pendiente).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Biología, Inmunología y Patogenia de la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> (MCYT, 2002-2005)</li> <li>Enfermedades tropicales de la genómica al control (MSC) (RICET, 2003-2004).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades tropicales: de la genómica al control. Red de investigación de centros de enfermedades tropicales (RICET) (FIS, 2003-2005).</li> </ul>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas combinadas.</li> <li>Valoración baja: Inmunización pasiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Microencapsulación.</li> <li>Valoración baja: Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración media: Nuevas vías de administración, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.</li> <li>Valoración baja: Inmunización pasiva, Vacunas comestibles, Microencapsulación.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasez de financiación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> <li>Falta de conocimiento sobre la respuesta inmune protectora.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 22</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Centro de Investigación Médica Aplicada (CIOMA), Universidad de Navarra, Laboratorio de Inmunoterapia  <b>Investigador:</b> Dr. Maurizio Bendandi</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 23</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Centro de Investigación Médica Aplicada (CIOMA), Universidad de Navarra, División de Hepatología y Terapia Génica  <b>Investigador:</b> Dr. Jesús Prieto</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 24</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Centro de Investigación Médica Aplicada (CIOMA), Universidad de Navarra, Dpto. de Medicina Interna y Área de Terapia Celular  <b>Investigador:</b> Dr. Ignacio Melero</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 4 Doctores, 1 Becario, 3 Técnicos.</li> <li>Formación: Medicina, Biología.</li> <li>Experiencia: Bioquímica, Medicina, Inmunología, Oncología, Hematología.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 4 Doctores, 3 Becarios, 2 Técnicos, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología, Medicina.</li> <li>Experiencia: Virología, Ingeniería genética, Medicina, Inmunología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 4 Doctores, 4 Becarios, 2 Técnicos, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Biología, Medicina, Farmacia.</li> <li>Experiencia: Inmunología, Oncología.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Cáncer.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas anti-idiotípicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Hepatitis B, Hepatitis C.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de péptidos recombinantes, Vacunación génica usando adenovirus recombinantes e infección de células dendríticas con estos vectores, Inmunoterapia adoptiva en los pacientes con infección crónica por VHC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Cáncer.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de péptidos sintéticos, Vacunas anti-idiotipo, Vacunas de células dendríticas intratumorales.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Vacuna idiopática en linfomas.</li> <li>Vacuna idiopática en mieloma múltiple.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Vacuna frente a Virus de la Hepatitis C (VHC) empleando células dendríticas transducidas con adenovirus codificantes para NS3.</li> <li>Vacuna frente a VHC con inyección directa de adenovirus codificante para para NS3 seguido de infección de virus Semliki (SFV) codificante para el mismo antígeno.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Potenciación de la inmunización con células dendríticas frente a tumores mediante la transfección de genes de citokinas y glicoproteínas de coestimulo.</li> <li>Potenciación de inmunizaciones antitumorales con anticuerpos monoclonales anti-CD137, y anti-ICAM-2.</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Microencapsulación, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración baja: Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas terapéuticas, Administración de células dendríticas modificadas genéticamente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración baja: Microencapsulación.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasez de financiación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Legislación insuficiente.</li> <li>Escasez de financiación.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 25</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Navarra, Facultad de Farmacia, Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica <b>Investigador:</b> Dr. Juan M. Irache Garreta</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 26</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Navarra, Dpto. Medicina Interna <b>Investigador:</b> Dr. Francisco Borrás, Dr. Juan José Lasarte, Dr. Pablo Sarobe</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 27</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad de Santiago de Compostela, Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica <b>Investigador:</b> Dra. María José Alonso</p>
	<b>Perfil del grupo de investigación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 4 Doctores, 5 Becarios, 1 Técnico.</li> <li>Formación: Medicina, Biología, Farmacia.</li> <li>Experiencia: Inmunología, Alergología, Nanotecnología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 1 Doctor, 4 Becarios, 2 Técnicos.</li> <li>Formación: Química, Biología, Bioquímica.</li> <li>Experiencia: Inmunología, Química de Péptidos y Proteínas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personal: 2 Doctores, 2 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>Formación: Farmacia.</li> <li>Experiencia: Nanotecnologías.</li> </ul>
<b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b>	<b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b>	<b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Citomegalovirus, <i>E. coli</i>, Cáncer, Alergias, Brucella, Salmonella.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de fracciones bacterianas, Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas atenuadas mediante modificación genética, Vacunas con nuevos adyuvantes (micropartículas, liposomas, nanopartículas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Cáncer, Hepatitis C.</li> <li>Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de péptidos sintéticos, Vacunas de péptidos recombinantes, Vacunas de proteínas, Vacunas de células dendríticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades: Difteria, Tétanos.</li> <li>Tipos de vacunas: Toxoides o anatoxinas, Vacunas de ADN desnudo.</li> </ul>
<b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b>	<b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b>	<b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Diseño y evaluación de nuevas formas farmacéuticas destinadas a la administración de alérgenos por vía oral.</li> <li>Red para la investigación de la brucelosis (G03/204) Área Temática: Enfermedades Infecciosas. Brucelosis.</li> <li>Desarrollo e instalación de un procedimiento para la fabricación de liposomas con alérgenos por inyección coaxial turbulenta.</li> <li>Nanopartículas de Gantrez como nuevos adyuvantes de vacunación e inmunoterapia.</li> <li>Optimización de los protocolos de producción de adenovirus gutless para uso clínico: producción de adenovirus gutless "Helper-free" a gran escala.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Desarrollo de vacunas antitumorales de subunidades: Comparación de la eficacia de diferentes estrategias de vacunación (MCYT, 2004-2006).</li> <li>Identificación y desarrollo de péptidos determinantes T Helper para la inducción de respuestas antitumorales (FIS 2002-2004).</li> <li>Infección de células dendríticas como mecanismo de escape del virus de la hepatitis C (MCYT 2002-2004).</li> <li>Efecto de las proteínas del virus de la hepatitis C (VHC) en el bloqueo de la respuesta inmune antiviral. Implicaciones en la cronificación de la infección por VHC (FIS 2002-2004).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nanopartículas biodegradables para la vehiculización y liberación selectiva de moléculas activas (MCYT, 2004-2007).</li> <li>Surface modified nanostructures as delivery vehicles for transmucosal vaccination (Grand Challenges In Global Health, NIH, solicitado).</li> </ol>
<b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b>	<b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b>	<b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración baja: Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>Valoración media: Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración baja: Inmunización pasiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración alta: Vacunas génicas, Microencapsulación, Nuevas vías de administración.</li> <li>Valoración media: Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.</li> </ul>
<b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b>	<b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b>	<b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de modelos animales.</li> <li>Ensayos clínicos costosos.</li> <li>Escasez de financiación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasez de financiación.</li> <li>Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 28</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Universitat de València, Facultad de Medicina y Odontología, Dpto. Farmacología  <b>Investigador:</b> Dr. Salvador F. Aliño</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 29</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Universitat de València, Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario, Dpto. de Microbiología  <b>Investigador:</b> Dr. Francisco Javier Buesa</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 30</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC), Dpto. de Estructura y Función de Proteínas  <b>Investigador:</b> Dr. Vicente Larraga</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 2 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>• Formación: Biología, Química, Farmacia, Medicina.</li> <li>• Experiencia: Terapia Génica no viral.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 2 Doctores, 3 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>• Formación: Biología, Química, Medicina.</li> <li>• Experiencia: Virología, Microbiología.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 2 Doctores, 4 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 1 Otros.</li> <li>• Formación: Biología, Medicina, Veterinaria.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica, Ingeniería genética, Microbiología, Veterinaria.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Cáncer.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de vectores vivos recombinantes.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Enterovirus.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de vectores vivos recombinantes.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Leishmaniosis.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de ADN desnudo, Vacunas de vectores vivos recombinantes, Vacunas de péptidos recombinantes.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vacunas genéticas celulares: desarrollo de un producto para su investigación clínica (A.S.A.C. Pharmaceutical Internacional).</li> <li>2. Eficacia de una vacuna celular antitumoral mediante transfección con genes del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos y la molécula coestimuladora B7 utilizando vectores no virales (FIS).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desarrollo y aplicación experimental de vectores virales basados en genomas de coronavirus para inducir protección frente a las infecciones por rotavirus (MCYT, 2003-2005).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desarrollo de una vacuna recombinante frente a la leishmaniosis canina. Mecanismo de respuesta inmune en el establecimiento de la protección en infecciones experimentales simuladas a la natural (MCYT, 2003-2005).</li> <li>2. Desarrollo de una vacuna recombinante frente a la leishmaniosis canina. Mecanismos de iniciación de la respuesta inmune protectora durante el desarrollo de una prueba de campo (Pfizer, 2003-2006).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas combinadas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>• Valoración baja: Inmunización pasiva, Nuevas vías de administración.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Microencapsulación, Inmunización pasiva.</li> <li>• Valoración baja: Vacunas comestibles.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>• Valoración media: Inmunización pasiva, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración baja: Microencapsulación.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de modelos animales dependiendo de la enfermedad y tipo de vacunas.</li> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos costosos, Escasez de financiación, Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> <li>• Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> </ul>

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 31</b> <b>Nombre de la institución:</b> Universitat de Barcelona, Dpto. Microbiologia <b>Investigador:</b> Dr. Juan Tomás Magaña</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 32</b> <b>Nombre de la institución:</b> Universitat de Barcelona, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular <b>Investigador:</b> Dra. África de Madariaga, Dr. Juan Carlos Domingo</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 33</b> <b>Nombre de la institución:</b> Institut de Biotecnologia i de Biomedicina, Universitat Autònoma de Barcelona <b>Investigador:</b> Dr. Isidre Gibert</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 4 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II, 2 Otros.</li> <li>• Formación: Biología, Farmacia.</li> <li>• Experiencia: Microbiología.</li> </ul>	<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 2 Becarios, 1 Técnico.</li> <li>• Formación: Química.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 1 Doctor, 3 Becarios.</li> <li>• Formación: Biología.</li> <li>• Experiencia: Ingeniería genética, Microbiología.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Disenteria bacilar.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas de subunidades de fracciones bacterianas, polisacáridos capsulares, polisacáridos capsulares conjugados con proteínas, Vacunas de patógenos animales atenuados.</li> </ul>	<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Papiloma humano, Cáncer.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas mediante métodos químicos, Vacunas inactivadas mediante métodos fisicoquímicos, Vacunas de subunidades de proteínas virales naturales, Vacunas de vectores vivos recombinantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Tuberculosis.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas mediante modificación genética.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Caracterización molecular de componentes de la superficie de bacterias Gram-negativas implicados en la patogenicidad y estudio de su potencial uso inmunoprotéctico (MCYT, 2001-2004).</li> <li>2. Genética y regulación de factores de virulencia en enterobacterias (Generalitat de Catalunya, 2001-2004).</li> </ol>	<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encapsulación de antígenos virales en inmunoposomas dirigidos a células dendríticas: Generación de vacunas anti-víricas y anti-tumorales contra el virus del Papiloma Humano tipo 16 (FIS, 2001-2003).</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A cluster for tuberculosis vaccine development. Live attenuated vaccines (UE, 2000-2003).</li> <li>2. Caracterización de factores de virulencia en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y obtención de estirpes mutantes atenuadas (solicitado).</li> </ol>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Inmunización pasiva, Microencapsulación, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> </ul>	<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> <li>• Valoración media: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas combinadas.</li> <li>• Valoración baja: Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración media: Vacunas terapéuticas, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.</li> <li>• Valoración baja: Inmunización pasiva, Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de modelos animales.</li> <li>• Legislación insuficiente.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> </ul>	<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de modelos animales.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de modelos animales.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> <li>• Desconocimiento de los mecanismos de infección del patógeno.</li> </ul>



<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 34</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad Complutense de Madrid, Dpto. de Bioquímica y Biología molecular I <b>Investigador:</b> Dra. Rosalía Rodríguez</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 35</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad Complutense de Madrid, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I <b>Investigador:</b> Dr. Francisco Gavilanes</p>
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 4 Doctores, 1 Becario.</li> <li>• Formación: Biología, Química.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica, Ingeniería genética, Inmunología, Alergología, Manipulación de proteínas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal: 3 Doctores, 2 Becarios, 1 Técnico, 1 FP II.</li> <li>• Formación: Química, Biología.</li> <li>• Experiencia: Bioquímica, Ingeniería genética.</li> </ul>
<p><b>Líneas de investigación relacionadas con vacunas humanas</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Alergias.</li> <li>• Tipos de vacunas: Vacunas atenuadas por mutagénesis, Vacunas atenuadas mediante modificación genética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades: Hepatitis C.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en curso relacionados con el desarrollo de vacunas humanas</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de formas hipoalérgicas de Ole e 1, alérgeno del polen de olivo (ALK-Abelló, 2002-2004).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación estructura-función de las proteínas de la envoltura del virus de hepatitis C (MCYT, 2003-2006).</li> </ul>
<p><b>Valoración de perspectivas futuras para el desarrollo de las vacunas</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Inmunización pasiva, Nuevos sistemas de producción de vacunas.</li> <li>• Valoración media: Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores, Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración.</li> <li>• Valoración baja: Vacunas génicas, Vacunas comestibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración alta: Inmunización pasiva.</li> <li>• Valoración media: Vacunas génicas, Vacunas comestibles, Microencapsulación, Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores; Vacunas combinadas, Nuevas vías de administración, Nuevos sistemas de producción de vacunas, Vacunas terapéuticas.</li> </ul>
<p><b>Limitaciones o problemas con los que se enfrenta su grupo de investigación</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos costosos.</li> <li>• Legislación insuficiente.</li> <li>• Escasez de financiación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escasez de financiación en caso de plantearse el desarrollo de una nueva vacuna.</li> <li>• Falta de cooperación entre grupos de investigación.</li> </ul>

## 11. Conclusiones

Numerosas enfermedades se encuentran controladas gracias a la ayuda de las vacunas, por este motivo, la constante mejora de las mismas es una de las prioridades en el ámbito de la investigación en salud humana. El diseño de vacunas más seguras y efectivas, es posible gracias a la utilización de nuevas técnicas basadas en la genómica y proteómica. El elevado número de ensayos clínicos que se llevan a cabo a este fin es uno de los datos de mayor relevancia para hacer esta afirmación, habiéndose detectado en el presente informe alrededor de 300 ensayos clínicos sólo en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, se deben tener en cuenta por otro lado los esfuerzos dedicados a la caracterización de los mecanismos de infección del patógeno y la naturaleza de la respuesta inmune frente a la infección, los cuales se benefician también de los avances relativos a las nuevas tecnologías relacionadas con la genética molecular y con la inmunología.

A continuación se señalan aquellas **tecnologías** que se consideran como primordiales para el desarrollo de nuevas vacunas:

- La caracterización de nuevos antígenos y sus secuencias de ADN es esencial para el diseño de nuevas vacunas. Mediante las técnicas de ingeniería genética y genética reversa que se han mencionado en la presente revisión, es posible la identificación de proteínas y polisacáridos con actividad antigénica. Por este motivo, los proyectos de **secuenciación** genómica en organismos patógenos suponen una fuente inestimable de información de gran valor para los investigadores en inmunología. El conocimiento del genoma permite distinguir las cepas más virulentas de las más atenuadas, de ahí se evidencia que hay cepas atenuadas que podrían, teóricamente, servir como base para una vacuna.
- Sin duda la **tecnología del ADN recombinante** es un factor determinante para el diseño de vacunas humanas de última generación, tales como las vacunas de subunidades recombinantes que se comercializan

actualmente. No obstante, no se debe olvidar que la **genética reversa**, es decir, la identificación de secuencias de ADN codificantes de posibles antígenos por medio de la selección de mutantes, supone otro medio esencial en el descubrimiento de nuevas vacunas.

- Aunque las vacunas génicas, basadas en vectores de ADN y en virus atenuados que se administran por distintas rutas y las vacunas comestibles, administradas por vía oral, son alternativas prometedoras, todavía están lejos de ser comercializadas para su uso en humanos, ya que estas vacunas aún se encuentran en ensayos clínicos tempranos. Las **vacunas génicas** que se encuentran en fases clínicas más avanzadas son aquellas dirigidas frente a algunas enfermedades víricas y bacterianas como el VIH y la tuberculosis respectivamente, infecciones parasitarias como la malaria, o el cáncer.
- Las **vacunas comestibles** ensayadas hasta la fecha han sido escasas, por lo que todavía no es posible valorar su futuro a pesar de su enorme potencial. La principal limitación de estas vacunas radica en los problemas derivados del empleo de plantas transgénicas, que aun no poseen una aceptación completa entre los consumidores, por lo que su uso como vacunas todavía no se ha contemplado. Recientemente se han autorizado en España nuevas variantes transgénicas que ponen fin a la moratoria de facto que mantenían los países miembros de la UE desde 1998<sup>98</sup>.
- Existe un creciente interés por tratar las enfermedades no sólo desde un punto de vista preventivo, ya que en el caso de enfermedades crónicas la estrategia terapéutica es a menudo la única posibilidad factible. Las **vacunas terapéuticas** en SIDA, cáncer y enfermedades autoinmunes, suponen una alternativa a terapias tradicionales mucho más agresivas. Otras patologías producidas por agentes infecciosos difíciles de controlar mediante fármacos son posibles dianas para las vacunas terapéuticas. Para estas enfermedades es más probable que

<sup>98</sup> BOE núm. 40, Lunes 16 febrero 2004. Orden APA/314/2004, de 4 de febrero, por la que se dispone la inscripción de variedades de maíz genéticamente modificadas en el Registro de Variedades Comerciales.

se consiga desarrollar una vacuna terapéutica en un futuro próximo, como primer paso para trabajar después en una vacuna preventiva.

- Las estrategias de **microencapsulación** y nuevas formulaciones basadas en **adyuvantes** son sin duda las apuestas de futuro para la mayoría de las vacunas, independientemente del tipo de tecnología que haya dado lugar a la vacuna. Con estas modificaciones se pretende aumentar la respuesta inmune de las vacunas por un lado, y por otro administrar de manera gradual la vacuna para evitar futuras vacunaciones.
- Dado que la mayoría de las enfermedades infecciosas penetran en el organismo por vía **mucosa**, el objetivo de las vacunas del futuro se centra en desencadenar una respuesta duradera y de intensidad en las mucosas. Las opciones que se barajan para conseguir la inmunidad en mucosas se refieren por un lado a la forma de administración de la vacuna, generalmente oral, aunque la eficacia de la ruta intranasal se encuentra actualmente en evaluación, y por otro a emplear estrategias de vacunación mediante secuencias de ADN o nuevas formulaciones por medio de adyuvantes o liposomas.
- Por último, es esencial recordar que las vacunas del futuro han de estar dirigidas a grupos étnicos concretos, para lo cual se realizan estudios de genética de poblaciones y **genotipado** que permiten caracterizar los rasgos genéticos de una población y los subtipos de patógenos más frecuentes para la misma. Otros grupos de poblaciones que se han de tener en cuenta a la hora de desarrollar una vacuna son los ancianos, neonatos, embarazadas, y pacientes inmunodeprimidos o seropositivos para el VIH. Las vacunas de ADN permitirían por ejemplo administrar vacunas a neonatos, contra determinadas enfermedades que actualmente se administran a los dos años de edad para que el sistema inmune responda correctamente a la vacuna.

El análisis realizado en este informe en el **ámbito mundial** a partir de distintas fuentes consultadas, señala que las enfermedades con mayores probabilidades de disponer de una vacuna en un futuro son fundamentalmente las enfermedades pertenecientes a la familia de los herpesvirus, así como numerosas infecciones respiratorias, hepatitis, y ciertas enfermedades entéricas y de transmisión sexual. Las vacunas que mayor trascendencia mostrarán en un futuro serán sin

duda las vacunas frente al SIDA, cuya consecución se estima para dentro de 10 años, y las vacunas frente al cáncer, que por el momento constituyen tan sólo un proyecto de futuro. Teniendo en cuenta principalmente los ensayos clínicos llevados a cabo por Estados Unidos que actualmente se encuentran en marcha, se ha realizado un estudio acerca del tipo de vacunas que presentan más posibilidades de comercialización en un futuro cercano:

- La evaluación de los ensayos clínicos que se desarrollan en la actualidad muestra la existencia de al menos 275 **ensayos clínicos activos** en vacunas humanas para las principales enfermedades detalladas en el presente informe (ver Anexo I). De estos ensayos, más del 40% se encuentran todavía en fase preclínica, y el 31% ya ha entrado en la primera fase clínica. Alrededor del 16% restante está compuesto por aquellas vacunas que han pasado las etapas de evaluación de seguridad de la vacuna, y que ya se encuentran en fase II y III para su experimentación en pacientes. Las vacunas que se encuentran al comienzo de este periodo aún tendrán que esperar aproximadamente 7 años hasta lograr su comercialización, en caso de que los ensayos clínicos sean satisfactorios. El tipo de vacunas que forma parte de los ensayos clínicos recopilados indica que un 45% de ellos consiste en vacunas recombinantes. Las vacunas génicas, tanto vacunas de ADN desnudo como vacunas de vectores vivos, suponen un 15% del total de ensayos clínicos, seguidas de las vacunas atenuadas y las vacunas terapéuticas frente al cáncer presentes en un 10% cada una de ellas. En el caso de las vacunas anticancerígenas, se debe destacar que el número de ensayos clínicos existentes aumenta en gran medida si se tienen en cuenta las vacunas formadas por células. Éstas se han excluido del presente estudio para poder realizar una comparación adecuada con los diferentes tipos de vacunas que se están investigando para diferentes patologías. Las vacunas formadas por virus semejantes a partículas o VLPs, virosomas, o producidas en plantas transgénicas, no superan el 6% entre ambas. Es interesante señalar que mientras en el caso de las vacunas de ADN la mayoría de los ensayos clínicos se encuentran en etapas muy tempranas de desarrollo, el número de vacunas recombinantes y sobre todo vacunas atenuadas que alcanzan la fase II y III es mucho mayor.

La **situación española** en investigación y desarrollo de vacunas humanas no se corresponde

con la importancia, tanto económica como sanitaria, que tiene a nivel mundial. Aunque las vacunas de ADN se han identificado como prioritarias en cuanto a nuevos desarrollos tecnológicos, el número de proyectos dedicados a la mejora de este tipo de vacunas es escaso. Sin embargo, un alto porcentaje de los investigadores consultados afirma trabajar en vacunas de ADN, vacunas de péptidos recombinantes, o vacunas de patógenos vivos recombinantes. Por otra parte, aunque las vacunas atenuadas mediante mutagénesis y modificación genética no se han reconocido como cruciales, según los expertos consultados éstas tienen un peso similar en sus actividades de investigación que las vacunas diseñadas por medio de la tecnología del ADN recombinante. El tipo de proyectos españoles en curso pone de manifiesto un mayor esfuerzo en el desarrollo de vacunas frente a enfermedades tropicales, el SIDA, y diversos tipos de cáncer.

Se ha detectado una serie de factores críticos responsables de la situación actual española en la investigación básica y aplicada en el sector de nuevas vacunas humanas:

- Uno de los principales problemas señalados por los expertos consultados se refiere a la **ausencia de infraestructuras dedicadas a la producción de vacunas**, que deben poseer unos requisitos mínimos de seguridad biológica y buenas prácticas o condiciones GMP<sup>99</sup>. Las dificultades que existen a la hora de obtener vectores víricos y bacterianos en cantidades suficientes, impiden la entrada de muchos desarrollos de nuevas vacunas prometedoras en las primeras fases de ensayos clínicos. Los centros de investigación se ven obligados a recurrir a empresas especializadas en producción de vacunas en condiciones GMP, localizadas fuera del territorio nacional. Sin embargo, pocos son los centros que han podido acceder a estos servicios, ya que el precio estimado para realizar uno de estos ensayos se encuentra en torno a los 400.000 y 600.000 euros.

Por otra parte, **es necesario disponer de protocolos estandarizados** válidos para los procesos de monitorización de los ensayos clínicos en vacunas. La creación de empresas de base tecnológica centradas en el suministro de servicios de apoyo para la producción de vacunas en condiciones GMP, así como la creación de una serie de guías de procedimientos GMP por parte de organismos públicos, serían de gran valor a la hora de solucionar parte de estos problemas. Estos protocolos deben de canalizarse a través de plataformas clínicas con infraestructuras y personal especializado.

Las grandes empresas biotecnológicas poseen generalmente instalaciones propias que les permiten llevar a cabo la producción de vacunas durante los ensayos clínicos. Por otra parte, existe en la actualidad una **tendencia a externalizar las actividades relacionadas con los ensayos clínicos** a organizaciones especializadas, las llamadas CROs<sup>100</sup> o Compañías Investigadoras por Contrato. Subcontratarlas permite ahorrar en las infraestructuras que se precisan para cada estudio, y en consecuencia acortar el desarrollo de un nuevo fármaco. En España existen aproximadamente 25 CROs según datos procedentes del año 2001, que realizan parte del proceso de ensayos clínicos<sup>101</sup>.

- La **falta de modelos animales adecuados**, y el desconocimiento de la respuesta inmune asociada a ciertas patologías por un lado, y a los mecanismos de infección de los patógenos por otro, limitan el desarrollo de nuevas vacunas humanas. Por otra parte, los modelos animales actuales se encuentran en su mayoría limitados a su uso por parte de grandes empresas, restringiendo el desarrollo de nuevas vacunas que podrían beneficiarse de dichos modelos. Sería conveniente disponer de centros de experimentación animal que dieran apoyo y servicio a centros públicos y empresas.

<sup>99</sup> Condiciones GMP: Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Manufactura o Normas de Correcta Fabricación). Las compañías farmacéuticas dedicadas a la fabricación de productos farmacéuticos como pueden ser las vacunas, deben aplicar las Normas de Correcta Fabricación o GMP 's con el fin de optimizar sus procesos de producción, la calidad de sus productos, cumplimentar los informes de registros, etc. Estas normas no sólo describen cómo se deben manipular y fabricar los productos farmacéuticos, sino que además describen cómo tienen que ser sus instalaciones, condiciones de esterilidad de las áreas de producción, requerimientos básicos de control de calidad, o establecer las diferentes responsabilidades en los procesos de fabricación.

<sup>100</sup> CRO: Contract Research Organizations.

<sup>101</sup> Diario Médico, 26 de julio de 2001 <http://www.diariomedico.com/gestion/ges260701combis.html>

- La **experimentación con animales primates** es otra de las necesidades permanentes para la comunidad investigadora, que generalmente no dispone de esta posibilidad debido al alto coste que supone mantener dichos animalarios. Los beneficios derivados del empleo de animales primates en experimentación son debidos a la existencia de mayores similitudes entre estos y los humanos. La creación de estabularios centralizados preparados para el manejo de distintas especies que permitan realizar tanto ensayos toxicológicos en animales pequeños y medianos como ensayos de eficacia en primates, representa una prioridad para potenciar la investigación sobre vacunas en España.
- Otro factor crítico identificado ha sido la **necesidad de constituir en España redes temáticas** en las que grupos de investigación procedentes de centros públicos y hospitales coordinen sus esfuerzos en proyectos comunes. Estas redes han de estar formadas por grupos

de investigación de excelencia, que a su vez se subdividan en grupos más pequeños en función de la enfermedad objeto de su estudio.

La mayoría de estas dificultades no se solventarían exclusivamente con un mayor esfuerzo económico de la administración pública, sino que también es necesario incidir en la estructura y la orientación de la investigación que se financia. La coordinación y financiación de los grupos de investigación punteros en el desarrollo de nuevas vacunas humanas, puede hacerse exclusivamente desde el Plan Nacional de Investigación y Desarrollo, pero la construcción de infraestructuras de producción de vacunas, el desarrollo de nuevas herramientas biotecnológicas y la puesta en marcha de plataformas para ensayos clínicos tan sólo pueden realizarse si existe una coordinación de dicho plan con los planes de investigación, desarrollo e innovación de las Comunidades Autónomas y los proyectos e intereses de las empresas del sector.

## 12. Anexos

### Anexo I

ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS				
ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	
<b>HIV</b>	Vacuna de ADN + MVA tipo A	Fase I/II	IAVI, BMRC	
	Vacuna de ADN +virus fowlpox, tipo E	Fase I	Australia, HIVNAT	
	Vacuna de ADN	Fase I	Wyeth - Lederle	
	Vacuna de ADN , Gen gag de HIV-1 subtipo B	Fase I	Vical	
	Vacuna de ADN HIV-A	Fase I/II	Cobra Pharmaceuticals	
	Vacuna de ADN, VRC-4302	Fase I	Vical Inc	
	Vacuna de ADN; VRC-HIV ADN-009	Fase I	Vical Inc	
	pGA2/JS2 (HIV-1 subtipo B)	Fase I	Vical Inc	
	EP HIV-1090 (subtipos B)	Fase I	Epimmune	
	GTU-Nef (HIV-1)	Fase I	Fit Biotech	
	pHIS-HIV-B (subtipo B de HIV-1)	Fase I/II	Australian Thai Vaccine Consortium	
	ADVAX (HIV-C)	Fase I	Vical Inc	
	Vacuna de ADN-Primed (HIV-19)	Fase I	NIAID	
	Micropartículas de ADN de HIV Tipo B gag	Fase I	NIAID, HVTN, Chiron	
	tgAAC09	Fase I	Targeted Genetics	
	Vacuna de ADN, virus Sindbis, gp120	—	Chiron	
	<b>Gripe</b>	Vacuna de ADN	Preclínica	CDC, Vical, Merck, PowderJect
		Vacuna de ADN (subunidad HA)	Preclínica	*
	<b>Tuberculosis</b>	Vacuna de ADN Ag85A, HSP65	Preclínica	Sequella
	<b>Herpes Simplex Virus tipo 2</b>	Formulación de vacuna de ADN	Preclínica	PowderJect, Merck
<b>Malaria</b>	Vacuna Poliepitopo Ags de Malaria+ MVA o Foxpox virus	Fase I/II	Univ. Oxford, Oxxon, BMRC NIH	
	Vacuna de ADN	Fase I	NMRI, VICAL	
	Vacunas de ADN combinadas	Preclínica	*	
	Vacunas de ADN (antígeno Circumsporocito)	Fase I	*	
<b>Leishmaniosis</b>	Vacuna de ADN (gp63)	Preclínica		
<b>Hepatitis A</b>	Proteínas virales expresadas por baculovirus o virus vaccinia	Preclínica	*	
<b>Hepatitis B</b>	Vacuna de ADN	Preclínica	*	
<b>Hepatitis C</b>	Vacuna de ADN	Preclínica	*	
<b>Hepatitis E</b>	Vacuna de ADN (ORF-2)	Preclínica	Navy MRI	
<b>Virus del papiloma humano</b>	Vacuna de ADN	Preclínica	Apollon	
	Vacuna de ADN	Preclínica	Merck, Vical Inc.	
	Vacuna de ADN	Preclínica	Winstar Institute	
	Vacuna de ADN	Preclínica	Wyeth-Lederle	
<b>Fase IV Melanoma</b>	Vacuna de ADN; Plásmido Intranodal Synchronax SEM	Fase I	CTL ImmunoTherapies	
<b>Enfermedad de Lyme</b>	Vacuna de ADN basada en Osp A	Preclínica	*	
<b>Leucemia Linfocítica Crónica</b>	Vacuna de ADN	Fase I/II	M.D. Anderson Cancer Center	
<b>Citomegalovirus</b>	Vacunas de ADN (proteína gB)	Preclínica	Aventis Pasteur	
<b>Hantavirus</b>	Replicones de RNA	Preclínica	*	
<b>Paracoccidiodomicosis</b>	Plásmido de ADN con gen gp43	Preclínica	*	

ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)					
ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE		
Rotavirus	Vacuna de ADN	Preclínica	NIAID, NIH		
	Virus Encefalitis japonesa	Preclínica			
	Ébola	Vacuna ADN	Fase I	VCR, NIAID, NIH	
	Virus del Nilo occidental	Vacuna ADN	Preclínica	Vical, VRC	
	HIV	Proteínas recombinantes	ALVAC + gp120 B/B' (AIDSVAX B/B)	Fase III	VaxGen
			ALVAC + gp120 B/E (ADISVAX B/E)	Fase III	VaxGen
			ADISVAX B Proteína gp120 de la envuelta de HIV-1 subtipo B	Fase II	Genetech, VaxGen
			rgp120/HIV-1 SF-2 Proteína gp120 de la envuelta de HIV-1 subtipo B	Fase II	Chiron, Biocine
			Proteína gp120 de la envuelta de HIV-1 subtipo B y E	Fase II	VaxGen
			CM235, gp120+SF2(B) gp120	Fase II	Chiron
			Combinación de proteínas recombinantes	Fase I	GSK
			gp160 MN/LAI-2	Fase I	Aventis Pasteur
			Proteína env 1, Proteína gp140 (HIV subtipo D)	Fase I	St. Jude Children's Research Hospital, USA
			Proteína gp160 THO23/LAI-DID (subtipo E)	Fase I	Aventis Pasteur
			Rgp120, HIV-1 SF-2	Fase I	Chiron, Biocine
			Vacuna gp160 subunidad proteica gp160 de HIV-1 subtipo B	Fase I	Baxter Healthcare
			rpg120/HIV-1 LAI subunidad proteica gp120 de HIV-1 subtipo B	Fase I	Genetech Inc.
			HIV p24/MF59 proteína gag p24 de HIV-1 subtipo B	Fase I	Chiron
		Subunidad proteica de HIV-1 subtipo E	Fase I	Aventis Pasteur	
		VaxSyn Subunidad Proteica de la envuelta gp160 de HIV-1 subtipo B	Fase I	MicroGeneSys Inc.	
Vectores recombinantes		PolyEnv1	Fase I	St. Jude Children's Research Hospital	
		TCB-3B, genes de env, gag/pol de HIV-1 subtipo B expresados en vector vaccinia	Fase I	Terrino Biologics	
		HIVAC-1e, genes de gp160 de HIV-1 subtipo B (LAI) expresados en vector virus vaccinia	Fase I	Bristol-Myers Squibb, Oncogene	
		ALVAC vCP125, gen de gp160 de HIV-1 expresado en vector viral canarypox	Fase I	Aventis Pasteur	
		ALVAC vCP300, HIV-1 subtipo B	Fase I	Aventis Pasteur	
		ALVAC vCP1433	Fase I	Aventis Pasteur	
		ALVAC v CP205, HIV subtipo B expresado en Vector canarypox	Fase II	Aventis Pasteur	
		MVA. HIV-1 subtipo A, vector vaccinia modificado Ankara	Fase I/II	IDT	
		ALVAC vCP1452 Canarypox virus vector (vCP)	Fase II	Aventis Pasteur	
		ALVAC vCP1521	Fase III	Aventis Pasteur	
		Ad5 (Vector Adenovirus 5 modificado)	Fase I	Merck	
		rFPV-HIV-B, vector recombinante Folpox	Fase I/II	Australian Thai Vaccine Consortium	
	NYVAC-HIV C (vP2010) Vector poxvirus recombinante	Fase I	Aventis Pasteur		
	AVX 101 (Alphavirus replicon vaccine) HIV-1 subtipo C gag	Fase I	AlphaVax		
MRKAd5 HIV-1, subtipo B expresado en un replicón de vector Adenovirus	Fase II	Merck			
VVG 203, HIV-1 subtipo B expresado en un vector atenuado de <i>S. Typha</i>	Fase I	Chiron			

Continúa en página siguiente

**ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)**

ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE
<b>Tuberculosis</b>	Subunidades, péptidos, antígenos no peptídicos, Vectores de expresión	Preclínica	Intercell, Viena; GSK-Corixa; SSI, MPI
	BCG, Poxvirus recombinante	Fase I	Oxford University
	Antígenos recombinantes en BCG	Preclínica	*
	Antígenos recombinantes en <i>M. vaccae</i>	Preclínica	NIAID
	Construcciones recombinantes en vector <i>Salmonella</i>	Preclínica	*
	<i>M. smegmatis</i> (antígenos de <i>M. Tuberculosis</i> )	Preclínica	*
	rBCG expresando Citoquinas	Preclínica	*
<b>Ébola</b>	Vacuna plásmido DNA VRC-EBOADN012-00-VP	Fase I	NIAID
	Subunidad recombinante	Preclínica	USAMRIID
<b>Malaria</b>	Varios recombinantes de antígenos sanguíneos (MSP1 to 5, RAP2)	Preclínica	Biotech, U. La Trube, Progen, U. Monash, IMR, E MVI, U. Hawaii, I. Pasteur, WRAIR, ICGEB, EntreMed, Wanxing Biopharm
	Antígeno Circumsporozoito recombinante	Fase II	GSK
	Antígeno Circumsporozoito recombinante	Fase I	*
	Proteína de superficie Merozoito-1 recombinante	Fase I	MVI
	Vacuna recombinante -proteínas CS expresadas en partículas core de Hep.B	Fase I	NIAID, MVI
HbgAg	Fase I/II	**	
<b>H. pylori</b>	Recombinante intramuscular VacA, CagA, NAP	Fase I	Chiron
	Vacuna Recombinante oral (ureasa <i>H. Pylori</i> y toxina del cólera)	Fase I	Acambis, Aventis
<b>Dengue</b>	Vacuna recombinante	Preclínica	NIH
<b>Virus de la Encefalitis japonesa</b>	Estudio de diferentes Recombinantes	Preclínica	*
<b>Virus del papiloma humano</b>	Vacuna viva recombinante HPV-16 y -18 E6 y E7	Fase I/II	Xenova
	rVV E6, E7 HPV16, vacuna terapéutica	Fase II	Transgene
	Vacuna BCG recombinante VPH - 16 LI, E7	Preclínica	CANSA, U. Of Cape Town, Winstar Institute
	Virus vaccinia recombinante, genotipos: VPH -16 LI, E7 y VPH - 16 58 E7	Preclínica	European Comisión, CHNS
	LAMP (Virus vaccinia recombinante)	Fase I	John Hopkins Univ.
	MVA (Virus vaccinia recombinante)	Fase I	Transgene
	Adenovirus y Virus vaccinia recombinante	Preclínica	Winstar institute
	Vacuna recombinante	Fase II	GSK, NIH
	Vacuna virus encefalitis equina Venezolana recombinante	Preclínica	Wyeth-Lederle, Alpha Vax
	Adenovirus recombinante	Preclínica	Winstar institute
	<b>Epstein Barr Virus</b>	Vacuna vírica recombinante gp220/350	Fase III
<b>Sarampión</b>	Vector Poxvirus	Fase I	*
	rADN HA y proteínas de fusión	Preclínica	*
	<i>Salmonella</i> recombinante	-	U. Maryland
<b>Rabia</b>	Rmab	Preclínica	CDC, I. Pasteur
<b>Estreptococo grupo B</b>	Proteínas recombinantes de antígenos	Preclínica	Microscience
<b>Estreptococo grupo A</b>	Vacuna hexavalente de proteínas recombinantes	Fase I	NIAID-NIH
	Proteína recombinante SfbI expresada en <i>S. Typhimurium</i> A	Preclínica	NIAID-NIH
	Antígeno recombinante expresado en <i>S. gordonii</i>	Fase I	NIAID-NIH

Vacunas recombinantes

Continúa en página siguiente



ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)

ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE
<b>Leptospirosis</b>	Recombinante BCG	Preclínica	China
	Proteínas recombinantes	Preclínica	*
<b>Anthrax</b>	Vacuna recombinante con antígeno de protección (rPA)	Preclínica	Dept. of Defense, Institute of Medicine, US Army
<b>Tos ferina</b>	Vacuna Recombinante PT (toxina pertusis)	Fase II	*
	Recombinante PT, FHA	Fase III	*
<b>Enfermedad de Lyme</b>	Recombinante Osp A-LYMERix	Fase III	GSK
	BCG-expresando Osp A	Preclínica	Pasteur Merieux Connaught
<b>Tétanos</b>	Toxina Recombinante	Preclínica	*
	Vacuna vector <i>Salmonella</i>	Fase I	*
<b>Coccidioidomicosis</b>	Proteína recombinante de Ag2, rAg2 (PRAg2)	Preclínica	NIH
	Vacuna recombinante (rURE)	Preclínica	NIAID, NIH, California HealthCare Foundation
<b>Citomegalovirus</b>	Recombinante expresada en vector Canarypox	Preclínica	*
	Proteínas recombinantes gB	Fase II	Aventis-Pasteur, Chiron
<b>Dengue</b>	rADN purificado-expresado en proteínas virales	Preclínica	*
	Vector Vaccinia	Preclínica	*
	Vacuna recombinante de proteínas env (baculovirus y sistemas de expresión <i>Drosophila</i> )	Preclínica	*
<b>Amebiasis</b>	Proteínas recombinantes unidas a galactosa	Preclínica	*
<b>Hantavirus</b>	Subunidades recombinantes	Preclínica	*
<b>Hepatitis B</b>	Proteínas HBV expresadas células de levadura	Fase III	NHLBI
<b>Hepatitis C</b>	Vacuna recombinante de ADN- Expresa proteínas de superficie y epítomos	Preclínica	CIGB
<b>Hepatitis E</b>	Proteínas de expresión	Fase II	GSK
	Extra strength hepatitis B (recombinante)	Fase III	
<b>Herpes simplex virus tipos 1 y 2</b>	Proteína recombinante Heteroconjugada	Preclínica	*
	Vector Vaccinia	Preclínica	*
<b>Histoplasmosis</b>	Proteínas recombinantes	Preclínica	*
<b>H. influenzae tipo B</b>	Baculovirus recombinante- subunidad HA	Fase II	*
	Baculovirus recombinante expresando nucleoproteína	Fase I	*
	Subunidades de proteínas recombinantes (proteínas P1, P2 o P6)	Preclínica	*
<b>Lepra</b>	BCG vivos (antígenos <i>M. Leprae</i> )	Preclínica	*
	Vector virus Vaccinia (antígenos de mycobacteria)	Preclínica	*
<b>Neumonía por micoplasma</b>	Proteínas Recombinantes asociadas a membrana	Preclínica	*
<b>Enfermedad meningocócica grupo B</b>	Proteínas Recombinantes PorA de membrana externa en liposomas	Preclínica	*
	Proteínas Recombinantes de transferencia y unión (TBP1 yTBP2)	Preclínica	*
	Proteínas Recombinantes de membrana externa (NspA)	Preclínica	*
	Polisacárido glicoconjugado modificado con proteína recombinante PorB	Preclínica	*
<b>Enfermedad meningocócica grupos A, B y C</b>	Combinación glicoconjugado con recombinante PorB	Preclínica	*
	ADN W-135 ( <i>Onchocerca volvulus</i> )	Preclínica	*
<b>Paracoccidiomicosis</b>	Proteínas recombinantes	Preclínica	*
<b>Rabia</b>	Virus recombinante rADN vaccinia (vacuna veterinaria)	Fase III	*

Vacunas recombinantes

Continúa en página siguiente

**ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)**

ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	
Vacunas recombinantes	<b>Virus Respiratorio Sincitial</b>	Vacunas de subunidades antigénicas recombinantes	Fase I CIPF, Aventis Pasteur	
			Fase II Wyeth-Lederle	
	<b>Rotavirus</b>	Virus recombinante Vaccinia (VP4,VP7)	Preclínica	*
	<b>Esquistosomiasis</b>	Antígenos recombinantes larvarios	Preclínica	*
	<b>S. aureus</b>	Enteroxina B estafilocócica recombinante	Preclínica	*
	<b>Toxoplasmosis</b>	Proteínas parasitarias de superficie recombinantes (p30)	Preclínica	*
	<b>Tripanosomiasis</b>	Péptidos recombinantes	Preclínica	*
	<b>Cólera</b>	Recombinantes vivos O1	Fase III	Avant Immunotherapeutics
		Recombinante organismos muertos	Fase III/IV	WHO, V&B
		Recombinantes vivos O139	Fase II	Berna Biotech, Avant, NICHD
	<b>Peste</b>	Subunidades recombinantes	Preclínica	*
	<b>Fiebre tifoidea</b>	Vacuna recombinante	Fase III	NIH
	<b>Enfermedad neumocócica</b>	Vacunas antigénicas recombinantes BVH-3 y BVH-11	Fase I	Shire Biologicals
	<b>Virus parainfluenza</b>	Vacuna recombinante	Preclínica	*
<b>C. pneumoniae</b>	Vacuna recombinante	Preclínica	Aventis-Pasteur	
<b>Disentería bacilar</b>	Vacuna conjugada recombinante O-rEPA	Fase III	NIH	
Vacunas atenuadas	<b>Citomegalovirus</b>	Vacuna viva atenuada	Fase II	MedImmune
	<b>Herpes Simplex Virus tipo 2</b>	Atenuadas genéticamente en su ciclo de replicación	Fase III	Xenova/GSK
	<b>Rotavirus</b>	Vacuna de virus atenuado	Fase I	
		Atenuación natural	Preclínica	GSK
		Virus Bovino y humano atenuado reasortado	Fase III	Merck
	<b>Cólera</b>	Vacuna viva atenuada, oral	Fase II	Avant
	<b>Fiebre Tifoidea</b>	Vacuna viva atenuada, oral	Fase I/II	Microscience
		Vacuna atenuada Ty800, oral	Fase I	Avant
		Vacuna atenuada oral ACAM 948-CVD	Fase I	Acambis/Berna
	<b>Virus respiratorio sincitial</b>	Vacuna atenuada nasal	Fase II	Wyeth
	<b>Virus influenza</b>	Vacuna atenuada	Fase III	MedImmune, Wyeth
	<b>Tuberculosis</b>	Vacuna viva atenuada	Preclínica	Inst. Pasteur
	<b>Dengue</b>	Vacuna viva atenuada tetravalente	Fase II	Aventis
		Vacuna viva atenuada tetravalente	Fase I	GSK, Wrair
		Vacuna viva atenuada monovalente	Fase II	
		Vacuna viva atenuada	Preclínica	Pasteur Merieux Connaught
	<b>Hepatitis E</b>	Vacunas vivas atenuadas	Preclínica	NIH
	<b>Hepatitis A</b>	Vacunas vivas atenuadas	Fase III	
	<b>Virus de la Encefalitis japonesa</b>	Vacunas vivas atenuadas	Fase II	Glovax
	<b>Disentería bacilar</b>	Vacuna atenuada cepa <i>S. flexneri</i> 2a SC602	Preclínica	WRAIR, IVI
		Vacuna viva atenuada	Fase I	Instituto Pasteur, WRAIR
		Vacuna atenuada cepa <i>S. flexneri</i> 2a VD 1207	Preclínica	Univ. of Maryland
	<b>Varicela</b>	Vacuna virus atenuado, Varivax	Fase III	GSK, Biken de Pasteur Mériex Conaught
<b>Enteritis por E. coli</b>	Vacunas de cepas atenuadas de la bacteria	Preclínica	Acambis, NMRI, Johns Hopkins University, ICDDR	
	Vacuna viva atenuada	Fase I	Acmabis, Berna	
	Vacuna viva atenuada CVD, oral	Preclínica	U. Maryland	
<b>Viruela</b>	Poxvirus vivo atenuado	Fase II	Baxter, Acambis	
<b>Blastomycosis</b>	Vacuna atenuada	Fase I	NIADID	

ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)				
ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	
Plantas transgénicas	Enteritis por <i>E. coli</i>	Vacunas de expresión en plantas (antígeno Intimina)	Preclínica	NICHD
		LTB expresada en patatas	Fase I	BTI
		Vacunas comestibles en maíz y plantas	*	NIAID, ProdiGene
Calicivirus	Proteínas de la cápside del virus Norwalk expresada en patatas	Fase I	BTI	
Hepatitis B	Vacuna de ADN recombinante. Plantas	Fase I	RPCI, BTI	
Virosomas	Virus Respiratorio Sincitial	Virosomas	Preclínica	Berna Biotech
	Virus parainfluenza tipo 3	Virosomas	Preclínica	Berna Biotech
	H. influenzae	Virosomas	Preclínica	Berna Biotech
	Malaria	Virosomas	—	Pevion Biotech
	Hepatitis A	Virosoma, fórmula inactiva de HAV	Fase III	*
VLPs	Virus del papiloma humano	Recombinante cuativalente VLP L1	Preclínica	*
		MEDI-501, VLP recombinante de L1 de HPV-11	Fase I	MedImmune, GSK
		VLP, HPV-16 L1	Fase II/III	Merck, CSI Limited
		VLP quimérica, HPV-16 L1, E7	Fase I/II	MediGene, GSK
		VLP	Fase I/II	NCI, NIAID
	Calicivirus	VLPs de virus Norwalk, oral	Preclínica	NIH
Rotavirus	VLP con Proteínas purificadas de Rotavirus	Preclínica	*	
HIV	VPL-Ty conteniendo TyA-gag fusionado a porciones de gag p17 y p24 de HIV-1 subtipo B	Fase I	British Biotech PCL	
Vacunas terapéuticas	Melanoma	gp96 Heat Shock Protein-Complejo peptídico formado por Interleucina-2 y/o Dacarbazina y Temozolomida	Fase III	Antigenics Inc., NCI
		Antígeno gp100	Fase III	NCI
		KLH y QS21	Fase III	EORTC Melanoma Group
		BCG más una vacuna polivalente (CancerVax)	Fase III	NIH
	Linfoma No-Hodking en células B foliculares	Recombinante de Tumor Autólogo -Derivado del idiotipo de la Immunoglobulina y Adjuvante Sargramostim (GM-CSF)	Fase III	Genitope Corp.
	Linfoma Folicular	Linfoma Autólogo-Idiotipo derivado	Fase III	NCI
	Cáncer	Sargramostim (GM-CSF) y vacuna peptídica compuesta de Tirocinasa, antígeno gp100 y MART-1	Fase III	NCI
	Cáncer de pulmón	Recombinantes de ADN- pVAX/L523S Adenovirus recombinantes- Ad/L523S	Fase I	Corixa
	Cáncer de próstata	Recombinante Fowlpox-PSA	Fase II	NCI
		Recombinante Vaccinia-PSA	Fase II	
		Recombinante Vaccinia-B7.1	Fase II	
	Carcinoma gastrointestinal	Terapia antóloga basada en células dendríticas con péptido MAGE-3	Preclínica	***
	Cáncer de pecho, colon, estómago o recto.	Proteínas de fusión Mannan-MUCI	Preclínica	
Carcinoma	Vacuna recombinante- virus vaccinia/antígeno carcinoembriogénico	Preclínica		
	Vacuna recombinante-virus vaccinia/antígeno carcinoembriogénico humano deletado	Preclínica		
	Terapia basada en células dendríticas/antígeno carcinoembriogénico	Preclínica		
	Vector recombinante con vector canarypox no replicante/antígeno carcinoembriogénico	Fase I		
	Vector recombinante con vector canarypox/antígeno carcinoembriogénico y B7.1	Fase I		

**ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)**

ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	
<b>Vacunas terapéuticas</b>	<b>Carcinoma</b> (continuación)	Flt3- DCs (células dendríticas)	Preclínica	
		Vacuna peptídica, péptido derivado de HER-2/neu	Preclínica	
		Péptidos derivados de dominios intracelulares o extracelulares de HER-2/neu con GM-CSF como adyuvante	Fase I	
		Theratope STn-KLH	Preclínica	
		Theratope STn-KLH	Preclínica	
		Recombinante GA-733	Fase I	
		Péptidos sintéticos conjugados con toxina diftérica	Fase I	
		Terapia basada en DC con péptidos derivados de HER-2/neu o MUC1	Preclínica	
		Factor de crecimiento epidérmico acoplado a proteína transportadora (TT o P64K)	Preclínica	
<b>Otras vacunas</b>	<b>Rotavirus</b>	Virus reasortados	Preclínica	Merck
	<b>Enteritis por <i>E. coli</i></b>	Vacuna conjugada formada por polisacáridos	Preclínica	NIH
		Antígenos encapsulados en microsferas biodegradables	Preclínica	WRAIR
	<b><i>H. pylori</i></b>	Vacunas de combinaciones de antígenos conjugados con toxinas modificadas del cólera y <i>E. coli</i>	Preclínica	Acambis, Astra, Antex Biologics, IRIS Chiron Biocene, Commonwealth Serum Labs
	<b><i>H. influenzae</i></b>	Péptidos sintéticos administrados por vía nasal	Preclínica	Yeda R&D Company
		Vacunas atenuadas administradas por vía nasal mediante un aerosol	Preclínica	Biodiem Limited, Merck
		Virus mutantes Influenza adaptados al frío	Fase III	MedImmune, Wyeth
		Producción de vacunas antigripales en sistemas de cultivo celulares	Preclínica	Baxter Vaccines, Chiron Vaccines, Aventis Pasteur, Shire, Solvay Pharmaceuticals
		BCG modificado	Preclínica	UCLA, NIH, Sequella
	<b>HIV</b>	HIV-1 C4-V3, Vacuna polivalente peptídica	Fase I	Wyeth-Lederle
		Vacuna peptídica sintética TAB9	Fase I	CIGB
		Vacunas peptídica sintética LIPO-6	Fase I	Aventis Pasteur
		Vacuna peptídica sintética HGP-30	Fase I	Cel-Sci
		Vacuna multivalente, Peptido inmunógeno HIV-1	Fase I	UBI
		Vacuna peptídica sintética P3C541b Lipopéptido	Fase I	UBI
		CLTB-36, Molécula sintética conteniendo proteínas de la envuelta de HIV-1	Fase I	Aventis Pasteur
		Vacuna peptídica sintética LIPO-5, Mezcla de 5 lipopéptidos	Fase I	Aventis Pasteur
		Vacuna peptídica sintética LIPO-6T, Mezcla de 5 lipopéptidos	Fase I	Aventis Pasteur
		Vacuna peptídica sintética LIPO-4T, Mezcla de 4 lipopéptidos	Fase I	Biovector
		SynVac, Vacuna peptídica sintética formada por bucle de V3 de gp120 de HIV-1	Fase II	UBI
		Vacuna peptídica sintética formada por bucle de V3 de gp120 de HIV-1	Fase II	UBI
Vacuna Peptídica Sintética LIPO-5, Mezcla de 5 lipopéptidos		Fase II	Aventis Pasteur	
<b>Virus Respiratorio Sincitial</b>	Vacuna de subunidades glicoproteicas	Preclínica	*	
	Vacuna de virus vivos administradas por vía intranasal	Preclínica	NIH, Wyeth-Lederle	
	Vacuna combinada de virus vivos atenuados y subunidades antigénicas	Preclínica	NIH, Wyeth-Lederle	

ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS VACUNAS (Continuación)				
ENFERMEDAD O AGENTE RESPONSABLE	VACUNA	FASE CLÍNICA	EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	
Otras vacunas	Virus parainfluenza	Vacunas de cepas atenuadas	Fase I	*
		Virus animales que desencadenan una respuesta inmune similar en humanos	Fase II	*
	Enfermedad neumocócica	Vacuna neumocócica 7-valente y adyuvante de motivos CpG	Preclínica	*
		Vacunas neumocócicas conjugadas 9 y 11-valentes	Preclínica	GSK
	Tétanos	Vacuna de antígenos encapsulados	Fase II	*
	<i>P. aeruginosa</i>	Vacuna conjugada (Aerugen®)	Fase III	Berna Biotech
	<i>M. pneumoniae</i>	Vacuna oral inactivada por calor	Fase I	*
	<i>S. aureus</i>	VPL conjugada exotoxina A	Fase III	Nabi Biopharmaceuticals
	Dengue	Vacuna derivada de cepas mutadas	Preclínica	NIH
		Vacuna inactivada	Preclínica	Wrair
	Leptospirosis	Vacuna inactivada	—	—
	Malaria**	PVS25 <i>Plasmodium vivax</i>	Fase I	MVDU, NIAID
		MSP-3 Péptidos sintéticos	Fase I	Instituto Pasteur, EMVI
		GLURP Péptidos sintéticos	Fase I	SSI, EMVI
	Herpes Simplex Virus tipo 2	Atenuadas genéticamente en su ciclo de replicación	—	AuRx Inc., Avant Immunotherapeutics
	Calicivirus	Vacuna atenuada genéticamente; rNVL VLP	Fase I	U. Maryland CVD

**Tabla 9.** Estado actual de la investigación en vacunas génicas. Ensayos clínicos activos (Fuente: State of the art of new vaccines, Research & Development, Initiative for Vaccine Research, World Health Organization, Geneva, April 2003; International AIDS Vaccine Initiative, IAVE, <http://www.iavi.org> ClinicalTrials.gov, NIH-National Library of Medicine, <http://clinicaltrials.gov/ct> GAVI Clinical Trials Catalogue, 1990-2000. Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI <http://www.who.int/vaccines/gavi/catalogue.htm>)

\* The Jordan Report, Accelerated Development of Vaccines 2002, NIH, NIADS.

\*\* Ripley Ballou, W. (2002) Malaria Vaccines. 3 rd MIM Pan-African Conference on Malaria. 22 November 2002 [http://www.malariavaccine.org/files/MV\\_Status\\_Web\\_MIM\\_2002.pdf](http://www.malariavaccine.org/files/MV_Status_Web_MIM_2002.pdf)

\*\*\* Cunto-Amesty, G. et al. (2003) International Journal for Parasitology 33 597-61  
# National Cancer Institute, Clinical Trials <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>

## Acrónimos

**BMRC:** Bangladesh Medical Research Council.

**BTI:** Boyce Thompson Institute for Plant Research Inc.

**CANSA:** Cancer Association of South Africa.

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention.

**CHNS:** Chinese Academy of Preventive Medicine.

**CIGB:** Center for Genetic Engineering and Biotechnology.

**CIPF:** Centre d'Immunologie Pierre Fabre.

**CTL:** Immuno Therapies Corporation.

**CVD:** Cardiovascular Disease, U. Maryland.

**EORTC Melanoma Group:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

**FIT BIOTECH, Pcl.:** Innovative medical biotechnology company.

**GSK:** GlaxoSmithKline.

**HIVNAT:** The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration. Thai Red Cross AIDS Research Centre, Australia.

**IAVI:** International AIDS vaccine Initiative.

**ICDDR:** International Centre for Diarrheal Diseases Research.

**ICGEB, India:** International Center for Genetic Engineering and Biotechnology.

**IDT:** Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH.

**IVI:** International Vaccine Institute.

**MPI:** Max Plank Institute for Human Development.

**NCI:** National Cancer Institute.

**NHLBI:** National Heart, Lung and Blood Institute.

**NIAID:** National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

**NICHD:** National Institute of Child Health and Human Development.

**NIH:** National Institute of Health.

**NMRI:** Navy Medical Research Center.

**NMRI:** Navy Material Research Institute.

**PMRC:** Pakistan Madecal Research Council.

**RPCI:** Roswell Park Cancer Institute.

**SSI:** Statens Serum Institute.

**UBI:** United Biomedical, Inc.

**USAMRIID:** U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases.

**WHO:** World Health Organization.

**WRAIR:** The Walter Reed Army Institute of Research.

Anexo II

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS			
CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Centro Nacional de Microbiología	Estudio y selección de cepas atenuadas de VIH: Base para el desarrollo de una vacuna frente al SIDA.	1998-2000	FISS
	Fosforilación controlada de la proteína P del virus respiratorio sincitial humano (VRSH).	2002-2004	MCyT
	Interacciones con ARN de las proteínas N, M2-1 y M del virus respiratorio sincitial humano.	2004-2006	ISCIII
	Interacciones de las proteínas de las nucleocapsidas del virus respiratorio sincitial humano (VRSH) con componentes virales y celulares.	—	—
	Biología y ultraestructura de mutantes de <i>Plasmodium falciparum</i> .	2000-2003	CICYT
	Estudio y cuantificación de las formas de DNA viral integradas y no integradas del VIH-1 in vitro y en pacientes implicadas en persistencia y patogenia.	1998-2000	FISS
	Evolución del VIH-1 en pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente potente. Orientaciones para la implantación de terapias para el mantenimiento de cargas virales bajas.	1998-2000	FIPSE
	Reverse genetics of respiratory syncytial virus: Generation of attenuated vaccine candidates.	2000-2002	UE
	Interacciones entre los componentes del Virus Respiratorio Sincitial Humano y estudio de la expresión de moléculas reguladoras en células infectadas por dicho virus.	2000-2002	MCYT
	Relación estructura-función de la proteína F del virus respiratorio sincitial humano: Aproximación al diseño de nuevos antivirales.	2001-2003	ISCIII
	Towards the design of new potent antiviral drugs: structure-function analysis of Paramyxoviridae RNA polymerase.	2001-2004	UE
	Diseño de vacunas inductoras de inmunidad antiviral y antitumoral mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+. Estudio y caracterización de nuevas vías alternativas de procesamiento de antígenos virales y tumorales y su presentación por MHC de clase I.	2000-2003	DGESIC
	Diseño de vacunas basadas en nuevas vías de procesamiento de antígenos para linfocitos T citotóxicos.	2001-2002	CAM
	Vacunas alternativas basadas en la caracterización de la vía de procesamiento de antígenos virales mediada por la proteasa furina.	2001-2003	ISCIII
	Control de Cestodiasis a través del diagnóstico especie-específico y utilización de vacunas.	2000-2002	FISS
	Development of an early diagnostic system and vaccine for canine Leishmaniasis.	—	UE
	Enfermedades tropicales: de la genómica al control.	2003-2005	FIS
	Caracterización antigénica y estructural del astrovirus humano.	1997-1999	FIS
	Estudio de la distribución de genes potencialmente virulentos en poblaciones de neumococo.	2000-2002	FIS
	Análisis de factores de virulencia en poblaciones de <i>Streptococcus</i> mediante la utilización de biochips.	2001-2004	FIS
	Estudio de los fallos vacunales de la vacuna de <i>Haemophilus influenzae</i> serogrupo B: importancia de <i>H. influenzae</i> serogrupos E y F en España y Europa.	2001-2005	FIS
Vacunación contra la enfermedad meningocócica por Serogrupo C. Evaluación epidemiológica de la vacuna conjugada.	—	CYANAMID IBERICA, S.A.	
Análisis molecular de la regulación pre y post-transcripcional de la quimiocina SDF-1 en líneas productoras y células dendríticas y estudio de su interferencia con la infección por el VIH.	2001-2003	FISS	

**GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS** (Continuación)

CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
<b>ISCIIII. Centro Nacional de Medicina Tropical</b>	Biología y ultraestructura de mutantes de <i>Plasmodium falciparum</i> .	—	MCyT
	Ratones inmunodeficientes infectados con <i>P. falciparum</i> : nuevo modelo para estudiar la transmisión de malaria.	—	MCyT
	Red de Investigación de Centros de Enfermedades Tropicales.	—	RICET- FIS
	Ratones inmunodeficientes infectados con <i>P. falciparum</i> : nuevo modelo para estudiar de la biología de las formas asexuadas y sexuales del parásito.	—	ISCIIII
<b>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO) Dpto. Biología Molecular</b>	Vectores retrovirales para terapia génica del SIDA.	1998-2001	FISS
<b>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO) Dpto. Microbiología</b>	Línea de investigación: Bases moleculares de la patogenicidad y del potencial anti-tumoral de los parvovirus.	—	—
	Biología, Inmunología y Patología de la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> .	2002-2005	MCyT
	Enfermedades tropicales de la genómica al control.	2003-2004	MSC-RICET
	Alteración de la respuesta inmune en infecciones por protozoos parásitos ( <i>Trypanosoma cruzi</i> y <i>Leishmania</i> ). Implicaciones en patogénesis y terapia.	2000-2002	FISS
	Regulación de la activación inmune por citoquinas.	1998-2001	DGESIC
<b>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO) Dpto. Inmunología y Virología</b>	Estudio de mecanismos implicados en la patogenicidad del virus de la fiebre aftosa: desarrollo de nuevas vacunas e identificación de dianas para estrategias antivirales.	2002-2005	PN
	Desarrollo de vacunas sintéticas y de estrategias de caracterización molecular e inducción de resistencia frente al virus de la fiebre aftosa.	1996-1999	PN
	Terapia génica del sistema hematolinfático: estudios pre-clínicos de transferencia y expresión génica en precursores de células linfoides y células dendríticas humanas.	2000-2002	—
	Inducción de tolerancia específica en alo- y xeno- injertos de intestino delgado. Su relación con quimerismo y poblaciones de células dendríticas.	1997-2000	
<b>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO) Dpto. Regulación de la expresión génica</b>	Análisis de la respuesta humoral y celular tras inmunización génica con los genes Gp63, Kmp11, PSA y Hsp70 de <i>Leishmania infantum</i> en ratón y hamster. Estudios de protección contra <i>Leishmania</i> en hamster.	1999-2002	PN
	Caracterización de los determinantes inmunogénicos presentes en antígenos de <i>Leishmania infantum</i> . Estudio de su capacidad inmunoprotectora en perros.	1996	PN
	Estudio de la capacidad inmunoestimuladora-adyuvante de la HSP70 de <i>Leishmania infantum</i> . Desarrollo de sistemas vacunales.	1998	CAM
<b>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-SO) Dpto. Bioquímica y Biología Molecular</b>	Enfermedades tropicales: de la genómica al control. Red de investigación de centros de enfermedades tropicales.	2003-2005	FIS-RICET
	Desarrollo de una vacuna frente a la leishmaniosis visceral basada en la administración de la proteína multiantigénica q.	—	MCyT
	Determinantes moleculares de la estabilidad termodinámica de virus icosaédricos. Estudio mediante ingeniería de proteínas e implicaciones para el diseño de vacunas y antivirales.	—	MCyT
<b>Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC) Dpto. Inmunología</b>	Mecanismo de la fusión celular inducida por el virus vaccinia: identificación y caracterización de las proteínas implicadas y su aplicación al desarrollo de nuevos vectores recombinantes más seguros.	1998-2001	DGESIC
	Mecanismo de la fusión celular inducida por el virus Vaccinia: identificación y caracterización de las proteínas implicadas y su aplicación al desarrollo de nuevas vacunas basadas en vectores recombinantes.	2000-2000	CAM



**GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS** (Continuación)

CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
<b>Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC)</b> Dpto. Estructura y Función de Proteínas	Obtención de vacunas recombinantes dobles que expresen antígenos protectores (Gp63 y p36) y citoquinas (IL-12, IFN-gamma) frente a la infección por <i>Leishmania infantum</i> .	1997-2000	FISS
	Desarrollo de una vacuna recombinante frente a la Leishmaniosis. Mecanismos básicos de respuesta inmune protectora durante el desarrollo de una prueba de campo.	2003-2006	Pfizer
	Desarrollo de una vacuna recombinante frente a la Leishmaniosis. Mecanismos básicos de respuesta y protección frente a la infección experimental en el perro y valor diagnóstico y pronóstico de proteínas (LACK gp63).	2001-2003	PN
	Desarrollo de una vacuna recombinante frente a la leishmaniosis canina. Mecanismo de respuesta inmune en el establecimiento de la protección en infecciones experimentales simuladas al natural.	2003-2005	MCyT
	Protección frente a la infección por <i>L. infantum</i> . Desarrollo de una vacuna recombinante con el antígeno protector p36/LACK y posibles mecanismos básicos de acción de nuevas moléculas de acción antiparasitaria.	1999-2002	PN
<b>Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC)</b> Dpto. Inmunología	Diferenciación y maduración funcional de células dendríticas.	—	—
	The relevance of DC-SIGN and other cell surface lectins in the differentiation and functional maturation of human dendritic cells.	—	—
	The identification of the molecular mechanisms controlling dendritic cell differentiation and dendritic cell-specific gene expression.	—	—
	Diferenciación de células dendríticas: influencia de integrinas leucocitarias y factores de transcripción IMP.	—	—
	Diferenciación y maduración de células dendríticas: efectos de moléculas de adhesión e identificación de marcadores.	2001-2003	—
<b>Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)</b> Dpto. Biología Molecular y Celular	Desarrollo de una vacuna contra Leishmaniosis.	1998-2000	CAM
	Biosafe coronavirus vaccine vector for the prevention of human infections of the enteric and respiratory tracts.	2001-2004	UE
	Biosafe coronavirus vector-based vaccine for prevention of foot-and-mouth disease.	2002-2005	UE
	Targeting immunocomplex production in plants.	2002-2005	UE
	Development of intervention strategies against SARS in a European-chinese taskforce.	2004-2007	UE
	Ingeniería de genomas de coronavirus para el diseño de vectores bioseguros.	2001-2004	MCyT
	Potenciación de la respuesta inmune (sistémica y mucosas) frente a VIH-1.	2002-2005	FIPSE
	Analysis the molecular mechanism of HCV resistance to antiviral therapy.	2002-2005	UE
	La proteína NS1 del virus de la gripe: Estudio de sus funciones durante la replicación viral y uso del gen NS1 como diana para generar virus vacunales atenuados.	2003-2004	CAM
	European vigilance Network for the Management of the antiviral Drug Resistance.	—	UE
	Estructura de la Ribonucleoproteína del virus de la gripe: Estudio de los mecanismos de transcripción y replicación y de los factores celulares implicados.	2002-2004	DGICYT
	Mecanismo de inducción de apoptosis por los interferones: papel de las enzimas proteína quinasa (PKR) y sistema 2-5A sintetasa/Rnasal.	1999-2000	MCYT
	Desarrollo de I+D en genómica y proteómica funcional.	2000-2001	MCYT
	Development of immunogenic and safe vaccinia virus vaccines.	1998-2001	UE
	Malaria vaccine: attenuated influenza and vaccinia vectors.	1998-2002	NIH
	Project Leader of the EuroVac Cluster, European Vaccine Effort Against HIV/AIDS.	2000-2003	UE
European Vaccine against Aids (EVA) CFAR.	2000-2004	UE	
Vectores de expresión multiépítópicas como vacuna contra malaria.	1999-2002	CICYT	

**GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS** (Continuación)

CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
<b>Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) Dpto. Biología Molecular y Celular</b>	Desarrollo de nuevas herramientas moleculares para el estudio del virus de la Hepatitis C y su aplicación a morfogénesis, estructura, resistencia del virus a interferón y caracterización de la respuesta inmune al virus.	2001-2004	CICYT
	Diseño y utilización del virus Vaccinia como vacuna contra distintas enfermedades: análisis de la interacción virus-célula y modulación del sistema inmune.	2002-2004	MCYT
	Desarrollo de una vacuna contra Leishmaniosis.	2001-2003	CAM
	Obtención de vacunas recombinantes del virus vaccinia que expresen proteínas (gp46 y gp63) protectoras frente a la infección por <i>Leishmania infantum</i> .	2001-2003	—
	EuroVac Cluster, European Vaccine Effort Against HIV/AIDS.	1999-2004	EU
	Increasing the potency of vaccinia MVA vaccines.	2002-2005	EU
	Visceral Leishmaniosis vaccine: murine model studies.	2000-2003	NIH
	Phylogenetic sequence analysis and improved diagnostic assay systems for viruses of the Family;Reoviridae.	2000-2003	UE
	Vacunas multivalentes contra el virus de la bursitis infecciosa del pollo.	1997-2000	PN
	Vectores de expresión multiepitópicos como vacuna contra la malaria.	1999-2002	PN
	Análisis estructural del regulador de virulencia IgaA de <i>Salmonella enterica</i> .	2003-2005	CAM
	Manipulación genética del virus de la gripe: rescate de mutaciones y uso del virus como vector vacuna.	1998-2000	CAM
	La proteína NSI del virus de la gripe: estudio de sus funciones durante la replicación viral y uso del gen nsI como diana para generar virus vacunales atenuados.	2002-2004	—
	Análisis estructural y funcional de la polimerasa del virus de la gripe: Interacciones con factores virales y celulares.	1998-2001	DGICYT
	Caracterización de la funcionalidad de proteínas del virus de la gripe que interfieren con el metabolismo de la célula infectada.	1999-2002	DGICYT
	Desarrollo de un vector vacunal para la especie porcina basado en genomas de Coronavirus.	2000-2000	CAM
	Expresión genética en coronavirus. Desarrollo de vectores para la expresión específica de tejido de interés para el diseño de vacunas y en terapia génica.	1998-2001	CICYT
	Immunotherapy of enteric infections by rotaviruses and coronaviruses using plantibodies.	2000-2002	UE
	Biosafety of mucosa-specific RNA-vectors expressing foreign antigens recombinant antibodies prevention of disease.	1998-2000	UE
	Ingeniería de genomas de Coronavirus para el diseño de vectores bioseguros.	2001-2004	PN
Producción in situ de anticuerpos y anti-cuerpos recombinantes en eubacterias gram-negativas para aplicaciones biotecnológicas no-contenidas.	1998-2001	PN	
Self-limiting vectors, based on defective Coronaviruses, as generic vaccines against mucosal infections.	1996-1999	UE	
<b>Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) Dpto. Genética Molecular de Plantas</b>	Diseño de un vector de expresión basado en el virus de la sharka y su empleo para producir en plantas antígenos de agentes patógenos para la preparación de vacunas.	1997-1999	CAM
	El virus de la sharka como diana y herramienta en Biotecnología.	2001-2004	MCyT
	Targeting inmunocomplexes in plants.	2002-2005	UE
	Desarrollos biotecnológicos para la utilización rentable de plantas como biofactorías.	—	INIA
	Development of intervention strategies against SARS in a European-Chinese taskforce.	—	UE

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS (Continuación)			
CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) Dpto. Biotecnología Microbiana	Análisis molecular y celular del fenómeno de persistencia intracelular de Salmonella en células eucariotas.	2001-2003	CAM
	Análisis estructural del regulador de virulencia IgA de <i>Salmonella enterica</i> .	2003-2005	CAM
	Análisis del fenómeno de proliferación de <i>Salmonella enterica</i> en células eucarióticas: regulación del crecimiento intracelular por la proteína IgaA.	2001-2004	MCYT
	Molecular strategies for adaptation and survival: postgenomic analysis of the lifestyles of <i>Listeria monocytogenes</i> in the environment and the infected host.	2000-2003	UE
	Salmonella as live vaccine carrier: Definition of molecular, cellular and immunological parameters for optimising Salmonella live vaccine carriers.	2000-2004	UE
	Desarrollo de herramientas genéticas para la ingeniería de vectores vacunales Gram positivos.	2000-2001	PN
Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (IIB-CSIC) Dpto. Endocrinología Molecular	Sistemas de protección adaptogénica empleando nuevos inmunomoduladores y adyuvantes contra la fasciolosis y esquistosomosis experimentales.	—	—
Fundación Jiménez Díaz Laboratorio de inmunología	Producción de Anticuerpos Recombinantes: interacción con C3 y aplicaciones terapéuticas.	1997-1999	CAM
Fundación Jiménez Díaz Laboratorio de microbiología médica	Obtención de vacunas frente a infecciones producidas por Herpes simplex tipo 2. Utilización de plásmidos recombinantes con los genes de las glicoproteínas B2, D2 y una quimera D2B2.	—	—
	Desarrollo de Vacunas de DNA y de Subunidades de la Proteína Quimérica gAgB del Virus Herpes- Simplex Tipo-2. Efecto de la variabilidad de los Virus Herpes Simplex y el desarrollo de Vacunas.	—	—
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) Dpto. Biotecnología (grupo de Biotecnología de virus vegetales)	Desarrollo de vacunas comestibles contra el virus de la fiebre hemorrágica del conejo usando un vector viral para plantas basado en el potyvirus del mosaico del nabo.	1998-2001	INIA
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) Dpto. Biotecnología (grupo de Peces transgénicos)	DNA vaccines for Aquaculture: Development and testing of plasmid vectors for vaccinating against bacterial and viral fish pathogens.	1999-2002	EU
	Vacunación genética en acuicultura. Métodos de inmunización en el modelo trucha/rabdovirus.	2000-2004	INIA
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) Dpto. Biotecnología (grupo de Vacunas)	Desarrollo de estrategias genéricas para la mejora inmunogénica de vacunas recombinantes mediante adyuvantes naturales.	2001-2003	INIA
	Desarrollos biotecnológicos para la utilización rentable de plantas como biofactorías.	2003-2007	INIA
	Utilización de plantas como biofactorías. Desarrollo de sistemas de sobreproducción de xenoproteínas de interés vacunal.	2001-2003	EU, CICYT
	The potential and application of virus host evasion genes that modify apoptosis and cytokine responses.	2000-2002	EU
	Improved DNA vaccines against animal pathogens.	2000-2001	INIA
	Producción de antígenos vacunales y reactivos de diagnóstico recombinantes en larvas de insectos.	1999-2001	PETRI
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) Dpto. Biotecnología (grupo de Inmunología)	Optimizing DNA based vaccination against FMDV in sheep and pigs.	2002-2005	EU

**GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS** (Continuación)

CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
<b>Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) Dpto. Biotecnología (Grupo de Poxivirus)</b>	Aproximaciones genéticas a la modificación de vectores basados en el virus vaccinia.	2002-2005	MCYT
	Increasing the potency of vaccinia MVA vaccines.	2002-2005	UE
	Optimización de vectores vacunales basados en Poxvirus: modulación genética de la transmisibilidad del virus.	2001-2004	INIA
	Análisis funcional de la envuelta de la forma extracelular de los poxvirus: movimiento y salida del virus.	1998-2002	DGICT
	Development of immunogenic and safe vaccinia virus vaccines.	1998-2000	EU
	Molecular and cellular principles of membrane virus biosynthesis and infection.	1997-2001	EU
<b>Universidad de Zaragoza</b>	Cultivo de células dendríticas de pacientes oncológicos para inmunoterapia del cáncer.	1997-2001	DGA
	A Cluster for Tuberculosis Vaccine Development.	2000-2004	UE
	Estudio de mecanismos de virulencia en <i>M. tuberculosis</i> .	2002-2005	MCyT
	Vaccine candidates against tuberculosis.	2002-2005	UE
	Cultivo de células dendríticas de pacientes.	1998-2000	FISS
<b>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza Dpto. Microbiología</b>	A cluster for tuberculosis vaccine development.	2002-2003	UE
<b>Univ. Miguel Hernández Centro de Biología Molecular y Celular</b>	Utilización de peces modificados genéticamente como biofactorías de productos de interés farmacéutico: sistemas inducibles y dirigidos.	2002-2003	MCYT
<b>Universidad Autónoma de Madrid Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública</b>	Estudio sobre vacunas de herpes simplex y pseudorrabia (PRV) y propiedades oncolíticas de amplicones y virus recombinantes PRV.	1998-2000	DGICYT
	Vacunas de ADN y de subunidades de la proteína quimérica gDgB del VHS tipo 2. Efecto de la variabilidad de los virus herpes simplex y el desarrollo de vacunas.	2001-2003	FIS
	Aplicación de los amplicones de PRV libres de virus para el uso en vacunas de herpes simplex.	2004	MCyT
	Desarrollo de aplicaciones del virus de la pseudorrabia: aplicación en vacunas y terapia génica.	2004-2007	MCyT
	Obtención de vacunas frente a infecciones por herpes simplex: Características inmunogénicas de las proteínas quiméricas gD-gB de herpes simplex tipo 2 y capacidad neutralizante de todos los antisueros inducidos sobre los antisueros de cepas sensibles y resistentes.	1998-2001	FISS
<b>Univ. Navarra Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica</b>	Desarrollo de nuevas formas farmacéuticas vectores de medicamentos.	1998-2003	Univ. Navarra
	Nanopartículas para la administración de oligonucleótidos.	1998-2001	Consejería de Educación de la Rioja
	Control sanitario de <i>Salmonella enteritidis</i> : Desarrollo de una vacuna subcelular oral.	2001-2002	Gobierno de Navarra
	Diseño y evaluación de nuevas formas farmacéuticas destinadas a la administración de alérgenos por vía oral.	2001-2004	MCYT
<b>Univ. Navarra Dpto. Microbiología</b>	Utilización de micropartículas como adyuvantes de liberación controlada. Desarrollo y evaluación de una vacuna subcelular combinada contra Brucella y Salmonella en ovinos.	2001-2003	DGI-MCYT
	Desarrollo de una vacuna subcelular oral contra la brucelosis: utilización de micropartículas como coadyuvante.	1997-1999	CICYT
<b>Univ. Navarra Dpto. Microbiología y Parasitología</b>	Nuevas vacunas vivas contra la brucelosis.	2001/2003	DGI-MCYT
<b>Univ. Navarra Dpto. Medicina Interna</b>	Inducción preferencial de linfocitos Th1 o Th2 mediante péptidos sintéticos. Posible aplicación al tratamiento de infecciones crónicas y del hepatocarcinoma.	1997-2000	CICYT
	Desarrollo de vacunas antitumorales de subunidades: Comparación de la eficacia de diferentes estrategias de vacunación.	2004-2006	MCyT
	Inducción de linfocitos T citotóxicos específicos de antígenos tumorales.	2001-2000	AIRTEL

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS (Continuación)			
CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
Univ. Navarra Dpto. Medicina Interna	Inmunoterapia del cáncer mediante péptidos sintéticos en un modelo murino. Caracterización de determinantes T Helper y T Citotóxicos de antígenos tumorales humanos.	2002-2003	CICYT
	Identificación y desarrollo de péptidos determinantes T Helper para la inducción de respuestas antitumorales.	2002-2004	FIS
	Investigación y desarrollo clínico de estrategias encaminadas al tratamiento de pacientes con cáncer mediante la inyección intratumoral de células dendríticas ingenierizadas para producir Interleukina-12.	—	—
	Inmunoterapia con células dendríticas de tumores de origen digestivo. Efecto de la traducción ex-vivo con adenovirus codificantes para genes de citocinas y de pulsos con péptidos helper.	—	—
Univ. Navarra Dpto. Inmunología	Valoración de la respuesta CTL específica inducida por células dendríticas cargadas con péptidos sintéticos de antígenos tumorales.	—	FUN
Univ. Navarra Área Funcional de Enfermedades Digestivas	Empleo de células dendríticas y mejora la terapia génica para tumores digestivos.	—	—
Univ. de Oviedo Dpto. Bioquímica y Biología Molecular	Diseño y producción de un método de diagnóstico para la detección de calicivirus humanos. Perspectivas para el desarrollo de una vacuna subunitaria.	2001-2003	FISS
	Diseño y construcción de replicones virales basados en un nuevo calicivirus cultivable del conejo.	2003-2006	MCyT
	Expresión de un antígeno vírico en plantas de patata: optimización de una vacuna contra la enfermedad hemorrágica del conejo.	1999-2000	Principado de Asturias
Univ. Valencia Dpto. Farmacología	Desarrollo y eficacia de vacunas contra el melanoma utilizando el gangliosido GD3 y genes de citocinas encapsulados en liposomas.	2002-2002	Merck Farma y Química S.A.
	Eficacia de vacunas antitumorales basadas en antígenos y células modificadas genéticamente.	2002-2002	ASAC Pharmaceutica Internacional
	Vacunas genéticas celulares: desarrollo de un producto para su investigación clínica.	—	A.S.A.C. Pharmaceutical International
	Eficacia de una vacuna celular antitumoral mediante transfección con genes del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos y la molécula coestimuladora B7 utilizando vectores no virales.	—	FIS
Univ. Valencia Dpto. Microbiología	Desarrollo y aplicación experimental de Vectores virales basados en genomas de Coronavirus para inducir protección frente a Infecciones por rotavirus (colab. Dpto. de Parasitología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza).	2000-2003	PN
	Desarrollo y aplicación experimental de Vectores virales basados en genomas de Coronavirus para inducir protección frente a Infecciones por rotavirus.	2003-2005	MCyT
Univ. Complutense Madrid Dpto. Bioquímica y Biología Molecular I	Inmunoterapia oral en modelo de ratón con alérgenos de polen de olivo encapsulados. Perspectivas para una nueva vacuna frente a la alergia.	1998-2001	CAM
	Relación estructura-función de las proteínas de la envoltura del virus de hepatitis C.	2003-2006	MCyT
	Producción de formas hipoalérgicas de Ole e 1, alérgeno del polen de olivo.	2002-2004	ALK-Abelló
Univ. Complutense Dpto. Parasitología	Aplicación de la proteómica al estudio de nuevas proteínas inmunogénicas de potencial utilidad como vacunas frente a la Leishmaniosis.	2001-2003	CAM
Univ. Complutense Dpto. Biología Celular	Viabilidad, migración y potencial de estimulación de células dendríticas en inmunoterapia del cáncer.	—	—
	Valoración del potencial de distintas subpoblaciones de células dendríticas para su utilización en protocolos de inmunoterapia antitumoral.	—	—
Univ. Sevilla Dpto. Genética	Multicomponent Salmonella live vaccines: optimising molecular, cellular and immunological parameters to enhance vaccine safety and immunogenicity.	—	—
	Análisis genético y molecular de funciones de virulencia de <i>Salmonella enterica</i> reguladas por mutación Dam.	2001-2004	MCyT
	Uso de estirpes de <i>Salmonella</i> carentes de metilasa Dam para el diseño de una nueva generación de vacunas vivas orales.	—	—

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS (Continuación)			
CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
Univ. Barcelona Dpto. Microbiología	Moléculas de la membrana externa y estructuras adicionales de tres bacterias Gram-negativas implicadas en la virulencia: estudio genético y su uso como vacunas.	1998-2000	PSPGC
	Caracterización molecular de componentes de la superficie de bacterias Gram-negativas implicados en la patogenicidad y estudio de su potencial uso inmunoproláctico.	2001-2004	MCyT
	Genética y regulación de factores de virulencia en enterobacterias.	2001-2004	Generalitat de Catalunya
	Diagnóstico y caracterización genética y antigénica de cepas tipo y variantes del virus de la hepatitis A.	1999-2001	PSPGC
Univ. Barcelona Dpto. Bioquímica y Biología Molecular	Encapsulación de antígenos virales en inmunolisosomas dirigidos a células dendríticas; Generación de vacunas anti-viricas y anti-tumorales contra el virus del Papiloma Humano tipo 16.	2001-2003	PPIBCS
Univ. Barcelona Dpto. Química Orgánica	Aproximaciones racionales y combinatorias al análisis estructural y reconstrucción de epítopos virales mediante péptidos sintéticos. Aplicación al diseño y desarrollo de vacunas sintéticas contra el virus de la fiebre aftosa.	1998-2000	PSPGC
Univ. Autónoma de Barcelona Dpto. Farmacología, Terapéutica i Toxicología	Desarrollo de una vacuna de ADN profiláctica y terapéutica contra la Leishmaniosis canina.	1999-2002	DGESIC
Institut de Biotecnologia i de Biomedicina Dpto. Enginyeria de Proteïnes i Enzimologia + Biologia Molecular	Línea de investigación; Diseño de vacunas y kits de diagnóstico para veterinaria.	—	—
Institut de Biotecnologia i de Biomedicina. UAB	A cluster for tuberculosis vaccine development. Live attenuated vaccines.	2000-2003	UE
	Caracterización de factores de virulencia en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y obtención de estirpes mutantes atenuadas.	solicitado	
Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" Dpto. Biología Molecular	Estudio del efecto estimulador/modulador de la proteína de choque térmico HSP70, fusionada en vacunas DNA a las proteínas PRF de <i>Leishmania infantum</i> y TcMP de <i>Trypanosoma cruzi</i> , sobre la respuesta inmune inducida por estos antígenos.	2001-2003	FISS
	Estudio de la inmunogenicidad y del potencial uso den inmunoterapia de moléculas quiméricas formadas por antígenos de <i>Leishmania infantum</i> asociados al polipéptido inmunomodulador T-hsp70.	2002-2005	ISCIH-FIS
	Inmunostimulatory and capacity of antigenic proteins.	2001-2004	UE
Instituto de Microbiología Bioquímica Grupo de Levaduras No-Convencionales	Identificación de factores de virulencia y nuevas dianas terapéuticas en <i>Candida albicans</i> mediante análisis funcional del genoma y del proteoma.	2003-2005	PN
Clínica Puerta de Hierro Dpto. Inmunología	Producción de anticuerpos monoclonales recombinantes con actividad antiangiogénica. Desarrollo de un sistema automatizado para la evaluación cuantitativa de su actividad biológica.	1999-2001	FISS
	Desarrollo de un nuevo sistema de inmunoterapia antitumoral mediante la modificación génica de las células t para la producción de anticuerpos biespecíficos.	1999-2000	CAM
Clínica Puerta de Hierro Dpto. Hematología	Vacunación idiopática en el mieloma múltiple usando células dendríticas tras realizar trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica.	2001-2003	FISS
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Construcción Teórica de vacuna peptídica mediante estudios proteómicos de factores de virulencia fagosomales de <i>Listeria monocytogenes</i> .	2003-2003	CSSS
	Proteómica de <i>Listeria monocytogenes</i> . Identificación de factores de virulencia intracelulares para el diseño de vacunas.	2002-2002	CSSS

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS (Continuación)			
CENTRO	TÍTULO DEL PROYECTO	DURACIÓN	FINANCIACIÓN
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (IRNASA)	Vacuna anti-Ornithodoros: caracterización de los antígenos responsables de la protección conseguida con dos extractos vacunales. Vacuna anti-ixódidos.	1999-2001	CICYT
	Elaboración de un producto vacunal frente a las mastitis de rumiantes.	1998-2000	PN
	Sistemas de protección adaptogénica empleando nuevos inmunomoduladores y adyuvantes contra la fasciolosis y esquistosomosis experimentales.	2001-2004	PN
Hospital Gregorio Marañón de Madrid Servicio de Alergología	Desarrollo de vacunas génicas con secuencias SIE de ADN capaces de estimular el sistema inmune.	—	—
Hospital Gregorio Marañón de Madrid Servicio de Inmunología	Estudio del papel de las quimiocinas en la diferenciación y maduración funcional de las células dendríticas en un modelo de migración Transendotelial.	—	—
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (IRNASA) (CSIC)	Vacuna anti-Ornithodoros: caracterización de los antígenos responsables de la protección conseguida con dos extractos vacunales. Vacuna anti-ixódidos.	1999-2001	CICYT
Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC) Dpto. Biotecnología de los Alimentos	Diseño de vectores de clonación y expresión de grado alimentario en lactobacilos para su aplicación en la sobreproducción de metabolitos y diseño de vacunas orales.	FINALIZADO	—
	Probiotic strains with designed health properties.	2000-2004	EU
Instituto de Ciencias Marinas de Andalucía (ICMAN-CSIC)	Protección de antígenos por microencapsulación y su aplicación al desarrollo de vacunas orales para su uso en piscicultura.	2000-2001	PN
Univ. Santiago de Compostela Dpto. Microbiología y Parasitología	Línea de investigación: Vacunación en la acuicultura.	—	—
	Línea de investigación: Mecanismos de patogenicidad en neisseria meningitidis. Desenvolvemiento de vacinas.	—	—
Univ. Santiago de Compostela Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica	Nanopartículas biodegradables para la vehiculización liberación selectiva de moléculas activas.	2004-2007	MCyT
	Surface modified nanostructures as delivery vehicles for transmucosal vaccination.	—	NIH
Univ. de Murcia Dpto. Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología	Vías activación linfocitos T independiente de antígeno. Estudio de sus posibles propiedades adyuvantes en el diseño de vacunas.	1999-2001	CICYT
Hospital La Fe de Valencia	Células dendríticas cargadas con antígenos múltiples: una variante novedosa en la inmunoterapia adoptiva para el carcinoma renal.	—	FIU
Hospital Universitario de La Princesa Unidad de Biología Molecular	Caracterización de las Nuevas Lectinas Expresadas en Células Dendríticas, Cctin-1 y DLEC.	—	—
	Estudio de la expresión y regulación de las lectinas de tipo C, DLEC/BDCA2 y DECTIN-1 en células dendríticas: Análisis de sus funciones efectoras.	2002-2005	—
Universidad de Salamanca. Dpto. Microbiología y Genética.	Producción de alérgenos por levaduras no convencionales para su utilización en el diagnóstico de patologías alérgicas.	2000-2001	—
	Novel approaches for the control of fungal disease.	2000-2003	UE
	Identificación de factores de virulencia y nuevas dianas terapéuticas en <i>Candida albicans</i> mediante análisis funcional del genoma y proteoma.	2003-2005	MCyT

Tabla 10. Grupos de Investigación españoles en nuevas vacunas (Fuente: elaboración propia)

## Organismos financiadores

**CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid;

**CICYT:** Centro de Investigación Científica y Tecnológica, Ministerio de Ciencia y Tecnología;

**CSSS:** Consejería de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales. Gobierno de Cantabria;

**DGA:** Diputación General de Aragón;

**DGESIC:** Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica, Ministerio de Educación y Cultura;

**DGICT:** Dirección General de Investigación Científica y Técnica, Ministerio de Educación y Ciencia;

**DGI-MCYT:** Dirección General de Investigación, Ministerio de Ciencia y Tecnología;

**FIPSE:** Fund for the Improvement of Postsecondary Education, US Department of Education;

**FISS:** Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Sanidad y Consumo;

**FIU:** Fundación para la Investigación en Urología;

**FUN:** Fundación Universitaria de Navarra;

**INIA:** Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria;

**ISCIII:** Instituto de Salud Carlos III;

**JA:** Junta de Andalucía;

**MCYT:** Ministerio de Ciencia y Tecnología;

**MDE:** Ministerio de Defensa;

**MSC:** Ministerio de Sanidad y Consumo;

**MSD:** Merck Sharp and Dohme;

**NIH:** National Institutes of Health, USA;

**PETRI:** Proyectos de Estímulo a la Transferencia de Resultados de Investigación, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte;

**PIUNA:** Promoción de Investigación de la Universidad de Navarra;

**PN Plan:** Nacional I+D+I, Ministerio de Ciencia y Tecnología;

**PPIBCS:** Programa de Promoción de la Investigación Biomédica i en Ciències de la Salut, Ministerio de Sanidad y Consumo;

**PSPGC:** Programa Sectorial de Promoción General del Coneixement, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte;

**UE:** Unión Europea.



Anexo III

EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS		
EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN
<b>Abbot</b> <a href="http://www.abott.com">http://www.abott.com</a>	Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humano
	Kaletra®	Fármaco antirretroviral
	Synagis®	Anticuerpo monoclonal específico
<b>Acambis</b> <a href="http://www.acambis.com">http://www.acambis.com</a>	ChimeriVax-JE	F. Amarilla
<b>Alcalá Farma</b> <a href="http://www.alcala-farma.es">http://www.alcala-farma.es</a>	Antipolio Alcalá	Poliovirus 1, 2 y 3 (atenuados)
<b>ALK Abelló</b> <a href="http://www.alk-abello.com">http://www.alk-abello.com</a>	Alutard SQ	Vacunación Alérgica
	Aquagen Pharmalgen	Vacunación Alérgica
	Pangramin SLIT	Inmunoterapia Sublingual
	ALK7 (Pre-estacional)	Inmunoterapia <i>Short-term</i>
	—	Rinitis
	—	Rinitis/asma
<b>Almirall Prodespharma, S.A.</b> <a href="http://www.almirall.es">http://www.almirall.es</a>	J07X	Lisado bacteriano liofilizado
<b>Astra Zeneca</b> <a href="http://www.astrazeneca.com">http://www.astrazeneca.com</a>	—	Infección por Helicobacter
<b>Avant Immunotherapeutics</b> <a href="http://www.avantimmune.com">http://www.avantimmune.com</a>	Perú-15	Cólera oral
	Ty800	Fiebres tifoideas
	ETEC	Infección <i>E. coli</i>
	Shigella	Infección disentería
	Cholera garde	Cólera
<b>Avax Technologies</b> <a href="http://www.avax-tech.com">http://www.avax-tech.com</a>	M-Vax	Vacuna melanoma
	O-Vax	Vacuna contra cáncer de ovario
<b>Aventis Behring</b> <a href="http://www.aventisbehring.es">http://www.aventisbehring.es</a>	Gammaglobulina Antihepatitis-B P Behring	Inmunoglobulina humana antihepatitis B pasteurizada
	Gammaglobulina Antihepatitis-B P Behring	Inmunoglobulina humana antihepatitis B pasteurizada
	Tetagamma P	Inmunoglobulina antitetánica humana pasteurizada
<b>Aventis Pasteur</b> <a href="http://www.aventis.com">http://www.aventis.com</a>	Amunovax	Sarampión
	Avaxim pediátrica	Hepatitis A
	BCG	Tuberculosis
	D.T.Bis	DT
	D.T.Coq	DTPw
	D.T.Polio	DT + IPV .
	D.T.Vax	DT
	Diftavax	Td
	DTP Mérieux	DTPw
	DTP/ActHib	DTPw+Hib
	Gripavac	Gripe (Virus fraccionados inactivados)
	Gripavac pediátrica	Gripe (Virus fraccionados inactivados)
	Hevac B	Hepatitis B
	Imovax D.T. adulto	Td
	JE-Vax inactivated	Encefalopatía japonesa
	Meningivac A-C	Meningo A+C

**EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS** (Continuación)

EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN	
Aventis Pasteur <a href="http://www.aventis.com">http://www.aventis.com</a>	Menomune-A/C/Y/W-135	Meningo 4 serogrupos	
	Monovax	Tuberculosis	
	Pentacoq	DTPw+Hib+ IPV	
	PentactHib	DTPw+Hib+ IPV	
	Pentavac	DTPa-2+Hib+IPV	
	Pneumo 23	Neumococo Polisacáridos	
	Rudi-Rouvax	Sarampión + Rubéola	
	T. Polio	Tétanos + IPV	
	Tetagrip 05	Tétanos + Gripe	
	Tetavax	Tétanos	
	Tetracoq	DTPw + IPV	
	TetractHib	DTPw + Hib	
	Triavax	DTPa-2	
	Trimovax	Triple vírica	
	Typhim VI	Tifoidea	
	Vac. antigripal Pasteur	Gripe (Virus fraccionados inactivados)	
	Tetravac (según país)	DTPa-2+Hib (PT+FHA)+PRP-T	
	Tetravac (según país)	DTPa-2+IPV	
	Triavax	DTPa-2 (PT+FHA)	
	Triaxim	DTPa-2 (PT+FHA)	
	Tripedia	DTPa-2	
	Adacel	DTpa-4	
	Ipol	Polio inactivados	
	ImuLyme	Enfermedad de Lyme (rOspA)	
	GenHevac B	Hep B recombinante	
	DTP Vaccine	DTPw	
	Bezredka's bilivaccine	Cólera	
	Avaxim	Hepatitis A	
	Actacel	DTPa-4+Hib	
	Hexavac	DTPa-2+Hib+HepB+IPV	
	CLL-3F2	DTPa-3	
	Pentacel	DTPa-4+Hib+IPV	
	Quadracel (según país)	DTPa-4+Hib (PT+FHA+PRN+FIM)+PRP-T	
	Quadracel (según país)	DTPa-4+IPV (PT+FHA+PRN+FIM)+3 poliovirus inactivados	
	Tripacel	DTPa-4 (PT +FHA +PRN +FIM)	
	Cholérique	Cólera parenteral	
	Gen HB-Vax	Hepatitis B (recombinante)	
	TetractHib	DTPw+Hib	
	Aventis Pasteur MSD <a href="http://www.aventis-pasteur-msd.com">http://www.aventis-pasteur-msd.com</a>	Typhim Vi	Fiebre tifoidea
		Vacuna antirrábica Merieux	Rabia (vacuna inactivada)
Tripedia/ Tripacel		Difteria/tétanos/Pertusis	
Quadracel Tetravac		Difteria/tétanos/Pertusis/Poliomelitis	
Tetract-Hib		Difteria/tétanos/Pertusis/Hib	
Pentact-Hib Pentacel		Difteria/tétanos/Pertusis/Poliomelitis/Hib	

EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS (Continuación)			
EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN	
<b>Aventis Pasteur MSD</b> <a href="http://www.aventis-pasteur-msd.com">http://www.aventis-pasteur-msd.com</a>	Pentavac Hexavac	Difteria/tétanos/Pretusis/Poliomelitis/Hib/hepatitis B	
	Ruovax	Sarampión	
	Vacuna antiparotiditis msd	Paperas (virus atenuados)	
	Triviratén	Triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis)	
	Vacuna antirrubéola msd	Rubéola	
	Vacuna antirrubéola merieux	Rubéola	
	Vaqa	Hepatitis A	
	Havaxpro	Hepatitis B	
	ACT Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	
	Menomune ACYW	Meningitis	
	Antimeningocócica A+C	Meningitis	
	Stamaril	Fiebre amarilla	
	Viatim/Vivaxim	Hepatitis A/Fiebre tifoidea	
	Vaxigrip	Gripe	
	Vacuna Antigripal Pasteur	Gripe (virus fraccionados)	
	Fluzone	Gripe	
	Mutagrip	Gripe (virus fraccionados)	
	Gripavac	Gripe (virus fraccionados)	
	Prodigrip	Gripe (antígenos de superficie)	
	Procomvax	Hep B ped. + Hib	
	Pneumo 23	Infección neumocócica	
	GenHevac B	Hep B recombinante	
	ActHIB	Hib	
	Imovax parotiditis	Parotiditis	
	Imovax polio	Polio (inactivados)	
	Mengivac	Meningo A+C	
	Meningovax	Meningo A+C	
	OmniHib	Hib	
	Polio Sabin Vero	Polio oral	
	Rouvax	Sarampión	
	Rudivax	Rubéola	
	Stamaril	Fiebre Amarilla	
	Vacuna antimeningocócica A+C	Meningo A+C	
	Vacuna antirrábica inactivada CDH	Rabia	
	Vacuna MSD antirrubéola	Rubéola	
	Vaxicoq	Tos ferina de células completas	
	Vaxigrip	Gripe (virus fraccionados inactivados)	
	Verorab	Rabia	
	<b>Baxter BioScience</b> <a href="http://www.baxter.es">http://www.baxter.es</a>	NeisVac-C	Meningitis (conjugada monovalente)
		Endobulin S/D	Inmunoglobulina G humana polivalente
		Gammagard S/D	Inmunoglobulina G humana polivalente
<b>Bharat Biotech</b> <a href="http://www.bharatbiotech.com">http://www.bharatbiotech.com</a>	Revac-B	Hepatitis B (recombinante)	

**EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS** (Continuación)

EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN	
<b>Berna</b> <a href="http://www.bernabiotech.com">http://www.bernabiotech.com</a>	Anatoxal DiTe Berna	DT	
	Anatoxal DiTePer Berna	DTPw	
	Anatoxal TAB	Tifoparatífica	
	Anatoxal Te Berna	Tétanos (Toxoide tetánico)	
	Anatoxal Tedi Berna	Td	
	Buccalin Complet	Anticatarral	
	Buccalin Complet Infantil	Anticatarral	
	DiTePerPol	DTPw+IPV	
	Duplovac	Estafilocócica (Toxinas estafilocócicas)	
	Epaxal	Hepatitis A	
	Inflexal	Gripe (Virus enteros inactivados)	
	Inflexal Berna N	Gripe (Vacuna trivalente de virosomas inactivados)	
	Lyssavac	Rabia (Virus inactivado)	
	Moratén	Sarampión Cepa Schwarz	
	Orochol	Cólera oral	
	Rubeatén	Rubéola	
	Taboral	Tifoidea	
	Triviratén	Triple vírica	
	Vac. anticatarral Berna	Anticatarral	
	Vac. poliomiéltica	Polio oral	
	Vac. Tab Berna	Tifoidea	
	Vacuna antipoliomiéltica	Polio (inactivados)	
	Vitagripe	Gripe (virus fraccionados inactivados)	
	Vivotif	Tifoidea	
	<b>Bial-Aristegui</b> <a href="http://www.bial.es">http://www.bial.es</a>	Profilinas	Alergenos recombinantes
		Tropomiosinas	Alergenos recombinantes
<b>Biogen</b> <a href="http://www.biogen.com">http://www.biogen.com</a>	Engerix-B® Recombivax®	Hepatitis B	
<b>Biken</b>	JNIH-6	Pertusis (PT+FHA)	
	JNIH-7	Pertusis (PT)	
	Vac. Varicela BIKEN	Varicela (cepa OKA atenuados)	
<b>Biokit</b> <a href="http://www.biokit.com">http://www.biokit.com</a>	Hepatitis B Surface Antigen (HbsAg) ad subtype	Hepatitis B	
	p17 Treponema Pallidum	Sífilis	
	gG2 Protein of HSV-2	Virus herpes simplex	
	gG1 Protein of HSV-1	Virus herpes simplex	
	Hepatitis B Surface Antigen (HbsAg) ay subtype	Hepatitis B	
	Rubella antigen (grade A)	Rubéola	
	Rubella antigen (grade B)	Rubéola	
	Toxoplasma Gondii Soluble Antigen	Infección parasitaria	
	Toxoplasma Gondii Soluble Antigen (treated)	Infección parasitaria	
	Treponema Pallidum antígeno soluble	Sífilis	
	Treponema Pallidum suspensión antigénica	Sífilis	
	Hepatitis B antígeno core	Hepatitis	
	p15 Treponema Pallidum	Sífilis	

EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS (Continuación)			
EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN	
<b>Biomedal</b> <a href="http://www.biomedal.es">http://www.biomedal.es</a>	—	Vectores de clonación	
<b>Biomira</b> <a href="http://www.biomira.com">http://www.biomira.com</a>	Theratope®	Vacuna sintética cáncer de mama	
	BLP25 Liposomal Vaccine	Vacuna liposómica cáncer de pulmón	
<b>Bionostra</b> <a href="http://www.bionostra.com">http://www.bionostra.com</a>	BLP25 Liposomal Vaccine	Vacuna liposómica cáncer de pulmón	
<b>BioPort Corp.,</b> <a href="http://www.bioport.com">http://www.bioport.com</a>	Antrax	<i>B. Anthracis</i>	
	BioThrax™	Antrax	
<b>Celltech</b> <a href="http://www.celltechgroup.com">http://www.celltechgroup.com</a>	OPV Evans	Poliomelitis	
	Fluvirin	—	
<b>Chiron</b> <a href="http://www.chiron.com">http://www.chiron.com</a>	Acelluvax	Tosferina acelular	
	Anatetall	Tétanos	
	D-Adsorbat-Vaccine Behring	Difteria	
	Dif-Tet-All	DT	
	Dif-Tet-All adults	Td	
	Diphtheria Vaccine Behring	Difteria	
	DPT Vaccine Behring	DTPw	
	DT Vaccine Behring	DT	
	Gunevax	Rubéola	
	Menjugate	Meningococo C (conjugada)	
	Menpovax A+C	Meningococo A+C	
	Morbilvax	Sarampión	
	Morubel	Sarampión+Rubéola	
	Morupar	Triple Vírica	
	Polioral	Polio oral	
	RabAvert	Rabia	
	Rabipur	Rabia	
	Rabivac	Rabia	
	Td pur	Td	
	Tetanol	Tétanos	
	Vaxem Hib	Hib	
	Vaxipar	Parotiditis	
	Nothav (en estudio)	Hepatitis A (inactivada)	
	Poliovax	Polio (inactivados)	
	Agrippal S1	Gripe (subunidades)	
	Fluad	Gripe (subunidades +adjuvante)	
	Acelluvax DTP	DTPa-3 (PT +FHA +PRN)	
	Triacelluvax	DTPa-3 (PT +FHA +PRN)	
	<b>Chiron/Bering GmbI &amp; Co.</b> <a href="http://www.chiron.com">http://www.chiron.com</a>	Encepur	Encefalitis primavera-estival
		Encepur-K (retirada)	Encefalitis primavera-estival
		Begrivac	Gripe (Virus fraccionados)
	<b>Chiron/Lab. Esteve</b> <a href="http://www.chiron.com">http://www.chiron.com</a> <a href="http://www.esteve.com">http://www.esteve.com</a>	Chirolflú	Gripe (Antígenos de superficie)
Chiromas		Gripe (Antígenos superficie + adjuvante)	

**EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS** (Continuación)

EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN
<b>Connaught Laboratories, Inc.</b>	Fluzone	Gripe (virus enteros o fraccionados)
	YF-Vax	Fiebre Amarilla
	ProHIBiT	HibPRP-D
	Hib-VAX (Ya no disponible)	Hib no conjugada
<b>CJ Corp.</b> <a href="http://www.cjp.co.kr">http://www.cjp.co.kr</a>	Hepaccine-B	Hepatitis B
	Hepavax B	Hepatitis B
	Hepavax-Gene	Hepatitis B (recombinante)
	Suduvax Korean Green Cross	Varicela (cepa coreana atenuada)
<b>Corixa</b> <a href="http://www.corixa.com">http://www.corixa.com</a>	MELACINE ®	Vacuna melanoma
	AnervaX.RA	Vacuna artritis reumatoide
	HER-2/neu	Vacuna cáncer de pecho
	Vacuna tuberculosis	Tuberculosis
	Vacuna tumores sólidos	Tumores sólidos
<b>Cyanamid Ibérica, S.A.</b>	PNU-Imune	Enfermedad neumocócica (conjugada)
	Prevenar	Enfermedad neumocócica (conjugada)
	Hibbiter	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Meningitec	Meningitis (conjugada)
<b>Panacea Biotech</b> <a href="http://www.panacea-biotec.com">http://www.panacea-biotec.com</a>	Enivac-HB	Hepatitis B (recombinante)
<b>Evans Biológicos</b>	Antitífica oral Llorente-Evans	<i>S. Typhi</i> (atenuada)
	Tétano-Difter	DT
<b>Evans Medical</b> <a href="http://www.emedicaldevices.com">http://www.emedicaldevices.com</a>	Evagrip	Gripe Antígenos de superficie
	Fluvirin	Gripe (subunidades)
<b>Evans Medical,</b> <a href="http://www.emedicaldevices.com">http://www.emedicaldevices.com</a>	Arilvax	Fiebre Amarilla
<b>Greer/Porton International</b> <a href="http://www.greerlabs.com">http://www.greerlabs.com</a>	Plague	Peste (inactivada)
<b>GSK</b> <a href="http://www.gsk.com">http://www.gsk.com</a>	AC-Vax	Meningococo A+C
	Engerix B	Hepatitis B recombinante
	Engerix B pediátrica	Hep B recombinante
	Vac. antirrubéola SB	Rubéola
	Vac. antirrubéola SKF	Rubéola
	Vac. antivariçela SKF	Varicela atenuada
	Varilrix	Varicela atenuada
	Varirix	Varicela atenuada
	Havrix 1440	Hep A adultos
	Havrix 720	Hepatitis A
	Havrix 360	Hepatitis A
	SKB-2 (Abandonada)	DTPa-2 (PT+FHA)
	Pluserix (retirada)	Triple vírica
	Rimevax	Sarampión
	Tanrix	Tétanos (toxoides tetánico)
	TD-rix	DT
	Tedivax	DT
	Tevax	Tétanos
	Tritanrix	DTPw

EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS		
EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN
<b>GSK</b> <a href="http://www.gsk.com">http://www.gsk.com</a>	Trivax-AD	DTPw
	Tritanrix HepB	Hep B+DTPw
	Twinrix	Hep A+Hep B recombinante
	Twinrix pediátrica	Hep A+Hep B recombinante
	Typherix	Tifoidea Polisacárido capsular
	Infanrix-IPV	DTPa-3+IPV
	Infanrix-IPV+Hib	DTPa-3+IPV+Hib
	Influsplit	Gripe (Virus fraccionados inactivados)
	LYMERix	Enfermedad de Lyme (rOspA)
	Mencevax A	Meningococo A (polisacáridos)
	Mencevax AC	Meningococo A y C (polisacáridos)
	Mencevax ACWY	Meningococo 4 serogrupos
	Polio Sabin	Polio (oral, atenuados)
	Priorix	Triple vírica
	Boostrix	dTpa-3
	Colorvac/Colervac	Cólera oral
	Combivax	DTPw
	Ditanrix	DT
	DiTanrix-adulto	Td
	DT-rix	DT
	Eolarix	Sarampión+Rubéola
	Ervevax	Rubéola
	Fluarix	Gripe
	Hepatyrix	Hep A adultos+Tifoidea
	Hexarix	DTPa-3 +IPV+Hib+Hep B
	Hiberix	Hib
	Infanrix	DTPa-3
	Infanrix HepB	DTPa-3+HepB
	Infanrix HepB-IPV/Hib	DTPa-3 +IPV+Hib+HepB
	Infanrix Hexa	DTPa-3 +IPV+Hib+HepB
	Infanrix Hib	DTPa-3+Hib
	Infanrix Penta	DTPa-3+ IPV+HepB
	Infanrix-HepB/Hib	DTPa-3+ HepB+Hib
<b>IATEC</b> <a href="http://www.iatec.com">http://www.iatec.com</a>	Theravac C (Vacuna terapéutica)	Hepatitis C
<b>Ibys</b>	Alutoxoide	Tétanos
	Alutoxoide D+T	DT
	Alutoxoide D+T+P	DTPw
	Tetanibys	Tétanos
	Vacunas BCG	Tuberculosis
<b>Imclone systems</b> <a href="http://www.imclone.com">http://www.imclone.com</a>	BEC2	Pacientes con carcinoma
<b>Indoor</b>	Antígenos recombinantes	Alergias
<b>Immune Response Corp.</b> <a href="http://www.imnr.com">http://www.imnr.com</a>	Remune®	Vacuna terapéutica en desarrollo para individuos infectados con VIH

### EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS

EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN
<b>Inmunal</b> <a href="http://www.inmunal.com">http://www.inmunal.com</a>	Autovacuna Oral/Sublingual	infecciones bacterianas
	Autovacuna Spray Naso/faringea	infecciones bacterianas
	Autovacuna Subcutánea	infecciones bacterianas
<b>Inst. Finlay, Cuba</b>	Heberbiovac-HB	Hepatitis B (recombinante)
	VA-Mengoc-BC	Meningococo B+C
<b>Inst. Inmunología, Bogotá.</b>	SPF 66	Paludismo Péptidos sintéticos
<b>Lab. Estebe</b> <a href="http://www.esteve.com">http://www.esteve.com</a>	Menjugate	Meningitis (vacuna conjugada)
	Chiromas	Gripe (subunidades adyuvadas)
	Chiroflu	Gripe (antígenos de superficie)
<b>Lederle</b>	DTPa	DTPa-3 (PT+FHA+PRN)
	FluMist	Gripe Virus vivos atenuados
	Meningitec	Meningococo C conjugada
	PNCRM9	Neumocócica conjugada
	Pnu-Imune	Neumococo (polisacaridos)
	Prevenar/Prevnar	Neumocócica conjugada (polisacaridos)
	Tri-Immunol	DTPw
	Td	Td (Tétanos+Difteria)
	LPB-3B	DTPa-3 (PT+FHA+PRN)
	Hib-IMUNE	Hib
	M-Vac	Sarampión (atenuada)
	HbOC	Hib
	HibTITER	Hib
	Tetramune	DTPw+Hib
<b>Lederle, Pasteur, Medeva, Massachussets</b> <a href="http://www.medeva.com">http://www.medeva.com</a>	Vacuna DT	DT. Difteria+Tétanos infantil
<b>Laboratorios Leti</b> <a href="http://www.leti.com">http://www.leti.com</a>	Divacuna DT Leti	DT
	Toxoide tetánico Leti	Tétanos Toxoide tetánico
	Trivacuna Leti	DTPw
	Vacunas antigripal fraccionada	Gripe (virus fraccionados inactivados)
	Vacunas antigripal polivalente. INFLEXAL	Gripe (virus enteros inactivados)
<b>LG Chemicals Ltd, Corea</b> <a href="http://www.lgchem.com">http://www.lgchem.com</a>	Euvax B	Hepatitis B (recombinante)
<b>Lilly</b> <a href="http://www.lilly.com">http://www.lilly.com</a>	Vacunas antisarampión	Sarampión (inactivada)
	Vacuna antisarampión	Sarampión (atenuada)
<b>Llorete / Evans</b>	Antitífica inyectable	<i>S. Typhi</i> cepa Ty-2 inactivada
	Neo-Diftepertus	DTPw
	Vacuna antitetánica	Tétanos (Toxoide tetánico)
<b>Massachusetts</b>	DTPa MASS Public Hith	DTPa-1
	SSVI-1	DTPa-1
	SSVI-2	DTPa-2
<b>Medeva Pharma Limited</b> <a href="http://www.medeva.com">http://www.medeva.com</a>	Vac. antipoliomiéltica oral Medeva trivalente	Polio oral
	Hepacare	Hepatitis B (triple antígeno)
<b>MedImmune, Inc.</b> <a href="http://www.medimmune.com">http://www.medimmune.com</a>	Synagis®	VRS
	RespiGam	Anticuerpo monoclonal contra VRS
	CytoGam	Inmunoglobulina con anticuerpos citomegalovirus, CMV asociada a trasplantes.



EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS		
EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE	NOMBRE COMERCIAL	DESCRIPCIÓN
<b>Merck</b> <a href="http://www.merck.com">http://www.merck.com</a>	Attenuvax	Sarampión (atenuada) Moraten
	Heptavax B	Hepatitis B (plasmática)
	Meruvax	Rubéola
	Pneumovax 23	Neumococo Polisacáridos
	Varivax	Varicela Cepa OKA atenuados
	Varivax II	Varicela Cepa OKA atenuados
	Vaqta	Hepatitis A adultos
	Vaqta	Hepatitis A (inactivada)
	Rubeovax (Ya no disponible)	Sarampión (atenuada)
<b>Michigan Dep. Pub. Health</b>	DTPa Michigan	DTPa-2 (PT+FHA)
	Mich-2	DTPa-2 (PT+FHA)
<b>Mologen</b> <a href="http://www.mologen.com">http://www.mologen.com</a>	Vectores MIDGE	Vectores de expresión
<b>MSD</b> <a href="http://www.msd.es">http://www.msd.es</a>	Biavax II	Rubéola+Parotiditis
	Comvax	Hepatitis B + Hib (recombinante)
	M-M-R II	Triple vírica
	M-R-Vax II	Sarampión+Rubéola
	PedvaxHIB	Hib
	Recombivax HB-VAX II	Hepatitis B (recombinante)
	Mumpsvax	Parotiditis
	Vacuna MSD antiparotiditis	Parotiditis
	Vacuna MSD Triple	Triple vírica
	HB-Vax II	Hepatitis B (recombinante)
	MMR Triplovax	Triple vírica
	Recombivax H-B	Hepatitis B (recombinante)
	Recombivax H-B	Hepatitis B (recombinante)
	Recombivax H-B	Hepatitis B (recombinante)
<b>N I Child Health and Human Develop</b>	Vi-rEPA	Tifoidea
<b>Nezel</b>	Immuvac	Gripe (Antígenos de superficie)
<b>Parke Davis</b>	Vacuna antisarampión	Sarampión (atenuada)
<b>Pfizer</b> <a href="http://www.pfizer.com">http://www.pfizer.com</a>	Pfizer Vax Measles-K (retirada)	Sarampión Inactivada
	Pfizer Vax Measles-L	Sarampión (atenuada)
	BCG	Tuberculosis
<b>Philips Roxane</b>	Vacuna antisarampión	Sarampión (atenuada)
<b>Pitman Moore-Down</b> <a href="http://www.ul.ie/~childsp/Sicij/PitmanMoore.htm">http://www.ul.ie/~childsp/Sicij/PitmanMoore.htm</a>	Lirugen	Sarampión
<b>Rhône Poulenc Rorer/Pasteur</b> <a href="http://www.pasteur.fr">http://www.pasteur.fr</a>	Vacuna anticolérica (Ya no disponible)	Cólera
<b>Rhône-Poulenc Farma/SAE</b> <a href="http://www.sae.com.br/frame3.htm">http://www.sae.com.br/frame3.htm</a>	Vacuna antirrábica Mérieux	Rabia
<b>Sanofi-Winthrop</b> <a href="http://www.sanofi-synthelabo.com">http://www.sanofi-synthelabo.com</a>	Mutagrip	Gripe (Antígenos de superficie)
<b>SBL Vaccine AB</b> <a href="http://www.sblvaccin.com">http://www.sblvaccin.com</a>	Virivac	Triple vírica
<b>Solvay</b> <a href="http://www.solvay.com">http://www.solvay.com</a>	Influvac	Gripe (subunidades)

<b>EMPRESAS QUE COMERCIALIZAN VACUNAS HUMANAS</b>		
<b>EMPRESA O ENTIDAD RESPONSABLE</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>Starllergenes</b> <a href="http://www.stallergenes.fr">http://www.stallergenes.fr</a>	—	Inmunoterapia Alérgica
<b>Swiss Serum &amp; Vaccine Inst.</b>	Heprecombe	Hepatitis B (recombinante)
	Heprecombe pediátrica	Hepatitis B (recombinante)
	DTPa Swiss Serum Vacc. Inst	DTPa-1
<b>Wyeth</b> <a href="http://www.wyeth.com">http://www.wyeth.com</a>	Prennar®	Pneumococcal (conjugada)
	HibTITER®	Haemophilus b (conjugada)
	FluMistTMx	Virus Influenza (viva)
	FluShield	Gripe (virus fraccionados)
	Rotashield (Retirada)	Rotavirus Tetravalente (RRV-TV)

**Tabla 11.** Empresas que comercializan vacunas humanas (Fuente: elaboración propia).

Anexo IV

PATENTES ESPAÑOLAS EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON VACUNAS HUMANAS		
NÚMERO DE PATENTE	DESCRIPCIÓN DE LA PATENTE	SOLICITANTES
ES2186469	Células tumorales viables modificadas genéticamente, para inhibir parcialmente la expresión del enzima glutaminasa activada por fosfato (PAG) y su aplicación como vacuna antitumoral	Univ. Málaga
ES2129342	Formulación de vacunas liposomales y su preparación	Laboratorios Hipra S.A.
ES2109189	Vectores basados en genomas virales defectivos recombinantes y su empleo en la formulación de vacunas	Cyanamid Ibérica S.A.
ES2108614	Vacunas polimerizadas	Martin Oncina Fco. Javier
ES2089966	Péptidos y vacunas sintéticas contra parvovirus	Inmunología y Genética Aplicada SA
ES2172383	Vector retroviral policistrónico	Universidad Autónoma de Madrid
ES2170622	Clones y vectores infectivos derivados de coronavirus y sus aplicaciones	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
ES2109189	Vectores basados en genomas virales defectivos recombinantes y su empleo en la formulación de vacunas	Cyanamid Ibérica S.A.
ES2125202 A	ADN recombinante que codifica para epítomos del alérgeno profilina útil para el diagnóstico y tratamiento de alergias	Ind. Farma Especial
ES2147539 A	ADN recombinante que codifica para epítomos del alérgeno tropomiosina de ácaros, cucarachas y moluscos, útil para el diagnóstico y tratamiento de alergias	Bial Ind. Farmaceutica S.A.
WO02070716	Allergen ole e 9 from <i>Olea europaea</i> , recombinant DNA coding for said allergen, the production and use thereof	Universidad Complutense de Madrid
WO9314784	Vaccine against staphylococci and preparation thereof	Univ. Zaragoza Diputación General de Aragón CSIC
ES2192949	Disminución de la virulencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> por la inactivación del gen phop	Universidad de Zaragoza
ES200200170	Método para la producción de antígenos excretorios/secretorios de parásitos humanos o animales (solicitada)	Instituto de salud Carlos III
ES200302845	Sistema para producir péptidos y proteínas multiméricos y sus aplicaciones (solicitada)	Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)
ES200302958	Proteína de fusión con direccionamiento de antígenos vacunales a células presentadoras de antígeno y sus aplicaciones (solicitada)	Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)
ES200301545	Virus ADN recombinante que comprenden un ADN complementario de un replicón de un virus ARN y sus aplicaciones (solicitada)	Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)
ES2171360	Vacuna para la protección de animales frente a Leishmania	Consejo Superior Investigaciones Científicas, Univ. Zaragoza, Hipra Lab S.A.
ES2172482	Adición de la patente ES2001100402. Vacuna para la protección de perros frente a Leishmania	Consejo Superior Investigaciones Científicas
ES2169995	Composición a base de la proteína lip2a y su uso en la preparación de un medicamento para suscitar una respuesta inmune contra un antígeno	C.B.F. LETI
ES2133236	Gen quimérico formado por las secuencias de DNA que codifican los determinantes antigénicos de cuatro proteínas de <i>L. infantum</i> , aplicable para el diagnóstico serológico de Leishmaniosis canina y proteína obtenida	C.B.F. LETI
ES200000999	Composición y método para suscitar una respuesta inmune contra un antígeno en individuos inmunizados o en grupos celulares (solicitada)	C.B.F. LETI

Tabla 12. Patentes españolas en vacunas humanas (Fuente: elaboración propia).

## 13. Referencias

- Abdelnoor, A. M. Plasmid DNA Vaccines. Department of Microbiology & Immunology, Faculty of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon  
<http://www.bentham.org/cdtiemd1-1/abdenoor/abdelnooms.htm>
- Acuña, A.M. *et al.* (2002). Enfermedades transmitidas por alimentos en Uruguay. Perspectivas para el Control de ETAs Mediante el Uso de Vacunas, OPS  
<http://www.ops.org.uy/pdf/vacunas.pdf>
- AIDSinfo Hoja informativa sobre la vacuna preventiva contra el VIH (Marzo 2003)  
<http://www.niaid.nih.gov/daids/vaccine>  
<http://www.vrc.nih.gov>
- Stephen, A. J., *et al.* (1997). Genetic to genomic vaccination. *Vaccine*, vol 15, No.8 pp-808-809.
- Arango Prado, M. (2002). Vacunas terapéuticas en cáncer. Ensayos clínicos actuales. *Revista Cubana de Medicina*, Vol. 41, 6  
[http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol41\\_6\\_02/med09602.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol41_6_02/med09602.htm)
- Archibugi, D. and Bizzarri, K. (2003). Committing to vaccine R&D: A Science Policy Priority. London School of Economics and political science. Centre for the Study of Global Governance.
- Arnon, Ruth, *et al.* (2003). Old and new vaccine approaches. *International Immunopharmacology* 3,1195-1204.
- Asian Development Bank (2001) Immunization Financing in Developing Countries and the International Vaccine Market, Trends And Issues.
- Babiuk, L. A., *et al.* (2003). Induction of immune responses by DNA vaccines in large animals. *Vaccine* 21, 649-658.
- Badía, X. (2003). La aportación de las vacunas a la salud: El Valor del Medicamento. Farmaindustria.
- Berzofsky, Jay A., *et al.* (2001). Strategies for designing and optimizing new generation vaccines. *Nature Reviews, Immunology* Vol 1, December.
- Bordas, J.; Santos, J. y Zaragoza, F. (2002). Estudio prospectivo Delphi sobre futuros escenarios del medicamento en España. Farmaindustria.
- Bousquet, J.; Lockey. R.; Malling, H., *et al.* (1998) WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*; 53, 44 (suppl): 1-42.
- Brake, D. A. (2003). Vaccines in the 21st century: expanding the boundaries of human and veterinary medicine. *International Journal for Parasitology* 33, 455-456.
- Bulletin of the World Health Organization (BLT). Vol 81, Nº 12, December 2003, 855-932.
- Calarota, S., *et al.* (1998). Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-infected patients. *Lancet* 351:1320-1325.
- Campos, M., *et al.* (2003). The effectiveness and limitations of immune memory. *International Journal for Parasitology* 33; 655-661.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal, 24 April, 2001  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/308899en.pdf>
- Cunto-Amesty, G., *et al.* (2003). Strategies in cancer vaccines development. *International Journal for Parasitology* 33; 597-613.
- Dalton, John P. (2003). Helminth vaccines: from mining genomic information for vaccine targets to systems used for protein expression. *International Journal for Parasitology* 33, 621-640.
- Davis, H. L., *et al.* (1993). DNA based immunization for hepatitis B induces continuous secretion of antigen and high levels of circulating antibody. *Hum Mol Genet* 2: 1847-1851.
- Davis, I. D. (2000). An overview of cancer immunotherapy. *Immunology and Cell Biology*. Vol 78, Issue 3, Page 179-195.

- Desarrollo de Vacunas para la prevención del VIH y del SIDA: Introducción para los Grupos Comunitarios (2002) The International Council of AIDS Service Organizations.
- Dietrich, Guido *et al.* (2003). Haemolysin A and listeriolysin-two vaccine delivery tools for the induction of cell-mediated immunity. *International Journal for Parasitology* 33, 495-505.
- Donnelly, J., *et al.* (2003). Technical and regulatory hurdles for DNA vaccines. *International Journal for Parasitology* 33, 457-467.
- Ellis, R. W. (2001). Technologies for the design, discovery, formulation and administration of vaccines. *Vaccine* 19, 2681-2687.
- Ferreira, F.; Wallner, M., *et al.* (2002). Genetic Engineering of Allergens: Future Therapeutic Products. *Int Arch Allergy Immunol*; 128: 171-178.
- Fundación Farmaindustria (2003). La aportación de las vacunas a la salud. El valor del medicamento.
- GAVI Clinical Trials Catalogue, 1990-2000. Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI <http://www.who.int/vaccines/gavi/catalogue.htm>
- García Castro, J.; Vicente Martín, F. J. Biotecnología. Amgen S.A. ADN recombinante [http://biotec.amgen.es/cgj-bin/wdbcgi.exe/amgen/pak\\_biotec.muestradoc?p\\_item=8](http://biotec.amgen.es/cgj-bin/wdbcgi.exe/amgen/pak_biotec.muestradoc?p_item=8)
- Garmory, H. S., *et al.* (2003). DNA vaccines: improving expression of antigens. *Genetic Vaccines and Therapy*, 1:2.
- Glennie, M. J., *et al.* (2003). Renaissance of cancer therapeutic antibodies. *DDT Vol. 8*, No. 11 June.
- Gómez Lim, M. A. (2001). Producción de vacunas y compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. *Avance y perspectiva. Vol 20*, 365-375.
- Grande, G. (2003). Rational antibacterial vaccine design through genomic technologies. *International Journal for Parasitology* 33, 615-620.
- Gregersen. J-P. (2001). DNA vaccines. *Naturwissenschaften* 88:504-513.
- Gregoriadis, G. Drug and Vaccine Delivery Systems. *Drug delivery*, 172-176.
- Gurunathan, S., *et al.* (2000). DNA vaccines: a key for inducing long-term cellular immunity. *Current Opinion in Immunology* 2000, 12:442-447.
- Gurunathan, S., *et al.* (2000). DNA Vaccines: Immunology, Application, and Optimization. *Immunol.* 18:927-974.
- Haupt, K., *et al.* (2002). The potential of DNA vaccination against tumor-associated antigens for antitumor therapy. *Exp Biol Med* 227: 227-237.
- Hellermann, G. R., *et al.* (2003). Genetic therapy: on the brink of a new future. *Genetic Vaccines and Therapy*, 1:1.
- Hernandez-sampelayo, T. (2002). Vacunas frente a la varicela: perspectivas. *Symposium 10, Avances en vacunas.*
- HIV InSite, Basic concepts in HIV Vaccinology <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=hvtn0301-02>
- IAVI Report. (2003). Clinical trials. Ongoing Preventive Trials of HIV Vaccines <http://www.iavi.org/iavireport/0103/trialswatch.htm>
- IAVI, Internacional AIDS Vaccine Initiative <http://www.iavi.org>
- IAVI. Vacunas contra el SIDA para el mundo: Trabajando juntos para acelerar el desarrollo y suministro. XIV Conferencia Internacional del SIDA, 6 de julio de 2002, Barcelona <http://www.iavi.org>
- ICASO, La ciencia de las vacunas contra el VIH/SIDA. <http://www.icaso.org>
- Indresh, K. S. and Liu, M. A. (2003). Gene Vaccines. *Ann Intern Med.*;138:550-559.
- Jurado, A. (2001). Vacunas de ADN en el Tratamiento de la Alergia. *BSCP Can Ped*; 25-1.
- Kay, M. A., Glorioso, J. C.; Naldini. L. (2001). Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nature Medicine*;7:33-40.

- Koff, Raymond S. (2003). Hepatitis vaccines: recent advances. *International Journal for Parasitology* 33, 517-523.
- Kwissa, M., *et al.* (2000). Efficient vaccination by intradermal or intramuscular inoculation of plasmid DNA expressing hepatitis B surface antigen under desmin promoter/enhancer control. *Vaccine* 18:2337-2344.
- Liu, MA (2003). DNA vaccines: a review. *Journal of Internal Medicine* 253; 402-410.
- Ma, J. K-C.; Drake, P. M. W. & Christou, C. (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature Reviews Genetics*. October, Vol 4 No 10.
- MacGregor, R. R., *et al.* (1998). First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immuno-deficiency virus type 1 infection: safety and host response. *J Infect Dis* 178:92-100.
- Mason, H. S., *et al.* (2002). Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine. *Trends Mol Med* 8:324-329.
- McCarthy, H., *et al.* (2003). Anti-idiotypic vaccines. *Review.Br J Haematol*. Dec; 123(5):770-81.
- McMurray, David N. (2003). Recent progress in the development and testing of vaccines against human tuberculosis. *International Journal for Parasitology* 33, 547-554.
- Medina, E.; Guzmán, A. (2001). Use of live bacterial vaccine vectors for antigen delivery: potential and limitations. *Vaccine*;19:1573-80.
- Patarroyo, M. E., *et al.* (1988). A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falcifarum* malaria. *Nature* 332:158-61.
- Picazo, J. (2002). Guía práctica de Vacunaciones. Fundación para el estudio de la infección <http://www.vacunas.net/guia2002.htm>
- Picazo, J. (2003). Guía Práctica de Vacunaciones para Enfermería. Fundación para el estudio de la infección <http://www.vacunas.net/guia2003.htm>
- Picazo, J. (2002). Vacunas frente al virus respiratorio sinticial. Symposium 10, Avances de vacunas.
- Plotkin S. A. (2002). Vacunas en el Siglo XXI. *Vacunas* 3:18-28.
- Poland, G. A. (2002). New vaccine development. *BMJ* Vol 324,1.
- Proceedings of the Third Global Vaccine Research Forum (2002) World Health Organization Geneva, WHO/V&B/02.259-11 June; <http://www.who.int>
- Programa de Actualización en Vacunas. Asociación Española de Pediatría Programa de actualización de vacunas <http://aeped.es/vacunas>
- Pugachev, Konstantin V., *et al.* (2003). Traditional and novel approaches to flavivirus vaccines. *International Journal for Parasitology* 33, 567-582.
- Putz, Mieke M., *et al.* (2003). Experimental vaccines against measles in a world of changing Epidemiology. *International Journal for Parasitology* 33, 525-545.
- Rappuoli, R., *et al.* Las vacunas: los fármacos del futuro. Univ. de Salamanca. Dpto. de Microbiología y genética. Art. 22 <http://coli.usal.es/web/articulos/art22/art22.htm>
- Report of the overview of vaccine research in WHO and UNAIDS (1999) World Health Organization, Geneva. WHO/V&B 99.35 <http://www.who.int>
- Ripley Ballou, W. (2002) Malaria Vaccines. 3 rd MIM Pan-African Conference on Malaria. 22 November [http://www.malariavaccine.org/files/MV\\_Status\\_Web\\_MIM\\_2002.pdf](http://www.malariavaccine.org/files/MV_Status_Web_MIM_2002.pdf)
- Rubio, S., I. Cátedra de Biotecnología, Biodiversidad & Derecho. Vacunas Comestibles. Universidad de Buenos Aires <http://www.biotech.bioetica.org/docta15.htm>
- Robertson, J. S., *et al.* (2000). European Union Guidance on the Quality, Safety and Efficacy of DNA vaccines and Regulatory Requirements. *Dev Biol*. Basel, Karger, vol 104, pp53-56
- S. van Drunen Littel-van den Hurk *et al.* (2001). Immunization of livestock with DNA vaccines: current studies and future prospects. *Vaccine* 19, 2474-2479.
- Sáenz González, M. C. (2002). Novedades en Vacunas Combinadas. Symposium 10, Avances de Vacunas.

- Salleras, L. (2002). Tecnologías de producción de vacunas I: vacunas vivas atenuadas. *Vacunas*; 3:29-33.
- Salleras, L. (2002). Tecnologías de Producción de Vacunas II: Vacunas inactivadas. *Vacunas*; 3:78-84.
- Salleras, L. (2002). Tecnologías de Producción de Vacunas III: Vacunas inactivadas. *Vacunas* 3:145-9.
- Sanclemente, G. (2003). Lo que los clínicos deben saber acerca de las vacunas contra el virus del papiloma humano. *Gac Méd Méx Vol. 139 No. 2*, 173-183.
- Scheerlinck, Jean-Pierre Y. (2001). Genetic adjuvants for DNA vaccines. *Vaccine* 19, 2647-2656.
- Scott McVey, D. (2003). A review of the effectiveness of vaccine potency control testing. *International Journal for Parasitology* 33, 507-516.
- Sela M., *et al.* (2002). Therapeutic vaccines: realities of today and hopes for the future. *DDT Vol. 7, No. 12* June.
- Sharma, A. K., *et al.* (2001). DNA vaccines: Future strategies and relevance to intracellular pathogens. *Immunology and Cell Biology* 79, 537-546.
- Singh, Manmohan. *et al.* (2003). Recent advances in veterinary vaccine adjuvants. *International Journal for Parasitology* 33, 469-478.
- Srivastava, I. K., *et al.* (2003). Gene Vaccines. *Ann Intern Med.*138:550-559.
- State of the art of new vaccines (2003). Research & Development, World Health Organization, Geneva, April 2003; Internacional AIDS Vaccine Initiative, IAVE <http://www.iavi.org>
- Streatfield, S. J.; Howard, J. A. (2003). Plant-based vaccines. *International Journal for Parasitology* 33, 479-493.
- Tang, D., *et al.* (1992). Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 356: 152-154.
- The Jordan Report (2000). Accelerated Development of Vaccines, NIH, NIADS.
- The Jordan Report (2002). Accelerated Development of Vaccines, NIH, NIADS.
- Tregnaghi, M. (2002). Presente y futuro de las vacunas. *Arch.argent.pediatr.* 100,1.
- Ugen, K. E., *et al.* (1998). DNA vaccination of HIV-1 expressing constructs elicits immune responses in humans. *Vaccine* 16:1818-1821.
- Ulmer, J. B., *et al.* (1993). Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral pro-teín. *Science* 259:1745-1749.
- Ulmer, Jeffrey B. (2002) Influenza DNA vaccines. *Vaccine* 20, S74-S76.
- Understanding protective immune responses. *International Journal for Parasitology* 33, 655-661.
- Vaccines and Biologicals (2003) World Health Organization V&B catalogue <http://www.who.int/vaccines-documents>
- Walmsley, A. M.; Arntzen, C. J. (2003). Plant cell factories and mucosal vaccines. *Curr Opin Biotechnol.* Apr;14(2):145-50.
- Wang, B., *et al.* (1993). Gene inoculation generates immune responses against human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4156-4160.
- Wang, R., *et al.* (1998). Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science* 282: 476-480.
- WHO/IVR (2003) State of the art of new vaccines. Research & Development Initiative for Vaccine Research.
- Wolff J. A, *et al.* (1990). Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 247:1465-1468.
- Zubeldia JM, Raz E. (2001) Tratamiento de las enfermedades alérgicas con secuencias inmunomoduladoras de ADN. *Alergol Inmunol Clin*; 16 (Extr. Num. 1):1.

## 14. Glosario

- **ADN recombinante:** Molécula de ADN formada in vitro a partir de fragmentos de ADN procedentes de otros genomas.
- **Adyuvantes:** producto utilizado en mezcla con los formulados para mejorar la aplicación y/o eficacia de éstos.
- **Anticuerpos:** proteínas especializadas producidas por el sistema inmunológico que posibilitan la destrucción de células invadidas por virus, bacterias u otras sustancias extrañas, ayudando al organismo a deshacerse de ellos. Los anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas) se fijan sobre las partículas extrañas (denominadas antígenos) para neutralizar el efecto tóxico.
- **Anticuerpo monoclonal:** anticuerpo producido por el cultivo de los descendientes de una única célula inicial, que se obtiene al fusionar artificialmente células capaces de fabricar anticuerpos (los linfocitos B) con células cancerosas de un tumor llamado mieloma. Estos anticuerpos se caracterizan porque son muy específicos para un tipo de antígeno.
- **Antígeno:** molécula capaz de inducir una respuesta inmune. El epítipo o determinante antigénico es la parte más pequeña de un antígeno capaz de inducir y ser reconocido por un clon linfocitario. Cada célula inmune reconoce un epítipo.
- **Células dendríticas:** células especializadas del sistema inmune que presentan el antígeno a los linfocitos y entregan las instrucciones necesarias para que éste sea destruido. Son capaces de detectar cualquier agente invasor gracias a una serie de receptores que poseen en su superficie.
- **Gen:** segmento de una molécula de ADN que determina, o codifica, la síntesis de una proteína. El genoma es el conjunto de los genes de un ser viviente.
- **Genética reversa:** empleo de herramientas de genética para identificar genes y sus funciones a partir de la selección de mutaciones. Una vez caracterizado el gen de interés, se pueden emplear técnicas de ADN recombinante para desarrollar nuevas vacunas.
- **Genoma:** todo el material genético contenido en los cromosomas de un organismo particular.
- **Genómica:** ciencia y conjunto de tecnologías que estudia los genomas completos de los seres vivos.
- **Linfocitos:** células del sistema inmune también llamadas glóbulos blancos. Se encuentran en la sangre y en ciertos órganos como el bazo y el timo. Los linfocitos B o células B producen los anticuerpos, mientras que los linfocitos T o células T, juegan un papel de destrucción directa de los microorganismos patógenos y activan reacciones complejas del sistema inmunitario.
- **Liposoma:** partículas artificiales esféricas cuyas paredes están formadas por bicapas de lípidos parecidos a los que forman las membranas celulares. Se utilizan para introducir diversos tipos de sustancias en el interior de las células.
- **Péptidos:** pequeños fragmentos de proteína formados por la reunión de varios aminoácidos. Una secuencia de ADN determina o codifica una secuencia determinada de aminoácidos.
- **Plásmido:** molécula de ADN circular que no forma parte del genoma bacteriano y con capacidad de autorreplicarse.
- **Proteína recombinante:** Proteína producida por tecnología de ADN recombinante.
- **Proteómica:** ciencia y conjunto de tecnologías que estudia el proteoma, o conjunto de proteínas que componen cada parte de un ser vivo.
- **Respuesta inmunitaria:** respuesta del organismo a la presencia de un cuerpo extraño, formada por la respuesta humoral (producción de anticuerpos por las células B) y la respuesta celular (producción de diversos tipos de células T que destruyen al invasor).
- **Secuenciación de ADN:** determinación del orden en el que se disponen las unidades estructurales que forman una molécula de ADN.
- **Sistema inmune:** conjunto de células y tejidos de un organismo responsables de reconocer y destruir sustancias extrañas o patógenos.



- **Tecnología de ADN recombinante:**

procedimiento que permite el aislamiento y manipulación de una secuencia de ADN de un organismo para introducirlo en otro.

- **Vacuna:** preparación de microorganismos patógenos debilitados, muertos o de sustancias orgánicas derivadas de éstos, que se inocula a personas o animales para inducir la formación de anticuerpos e inmunizarlos contra una enfermedad causada por el patógeno.

- **Vectores de clonación:** moléculas de ADN que son capaces de autodividirse y que se utilizan para introducir ADN foráneo en una célula huésped, donde pueden reproducirse en gran cantidad. Los vectores más empleados son los plásmidos y los virus.

- **Vector de expresión:** sistema biológico que permite la transferencia, la expresión y la replicación de ADN extraño en células huésped, para que éste sea traducido a proteínas.



# Genoma España



Orense, 69, planta 2ª - 28020 Madrid  
Teléfono: 91 449 12 50 • Fax: 91 571 54 89  
[www.gen-es.org](http://www.gen-es.org)



**ESTEVE**

