

**La plataforma de vacunas de ARNm:
Una herramienta novedosa para el
desarrollo rápido de vacunas contra
infecciones víricas respiratorias**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *USF Health y touchIME no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por errores u omisiones*

¿Cuál es la razón fundamental de las vacunas basadas en ARNm y su diseño?

Dra. Anna Blakney

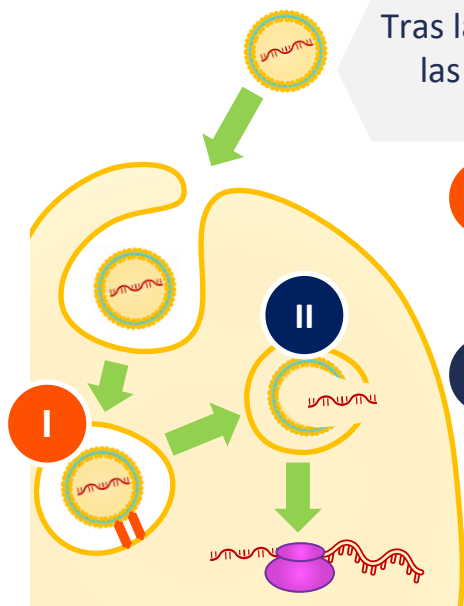
Universidad de Columbia Británica,
Vancouver, BC, Canadá





¿Cómo funcionan las vacunas de ARNm?

Vacunas de ARNm: Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas



Tras la endocitosis y la liberación endosómica, las vacunas de ARNm invocan respuestas inmunitarias celulares y humorales

I

Inmunidad innata

Activación de RTP

IFN-I

- Efecto «autoadyuvante»
- Respuestas antivirales innatas

II

Inmunidad adaptativa

Antígenos derivados de ARNm

Linfocitos T CD4⁺

- Producción de citocinas que favorecen las respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células

Linfocitos T CD8⁺

- Eliminación de las células infectadas por mecanismos citotóxicos

Linfocitos B

- Secreción de anticuerpos

Tras la liberación endosómica, el ARNm de la vacuna se traduce en proteína(s) por los ribosomas

Características de las vacunas de ARNm

Ventajas^{1,2}



Desarrollo rápido de versiones modificadas



Expresión óptima del antígeno



Provocar la inmunidad adaptativa humoral y celular



No se requieren patógenos vivos



Efecto «autoadyuvante»



Advertencias^{1,2}



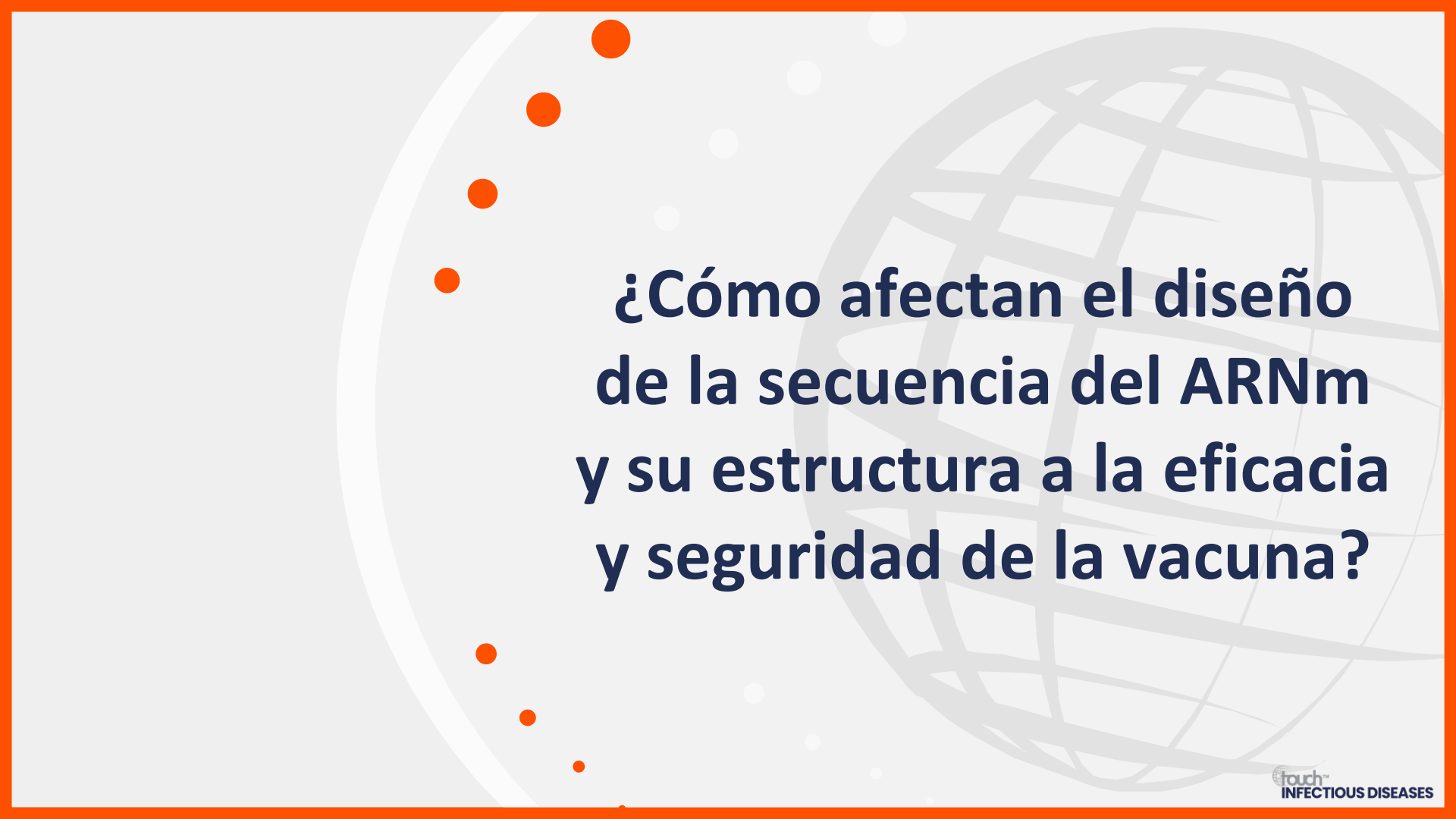
Reacciones graves al polietilenglicol



Riesgo potencial de miocarditis en grupos seleccionados



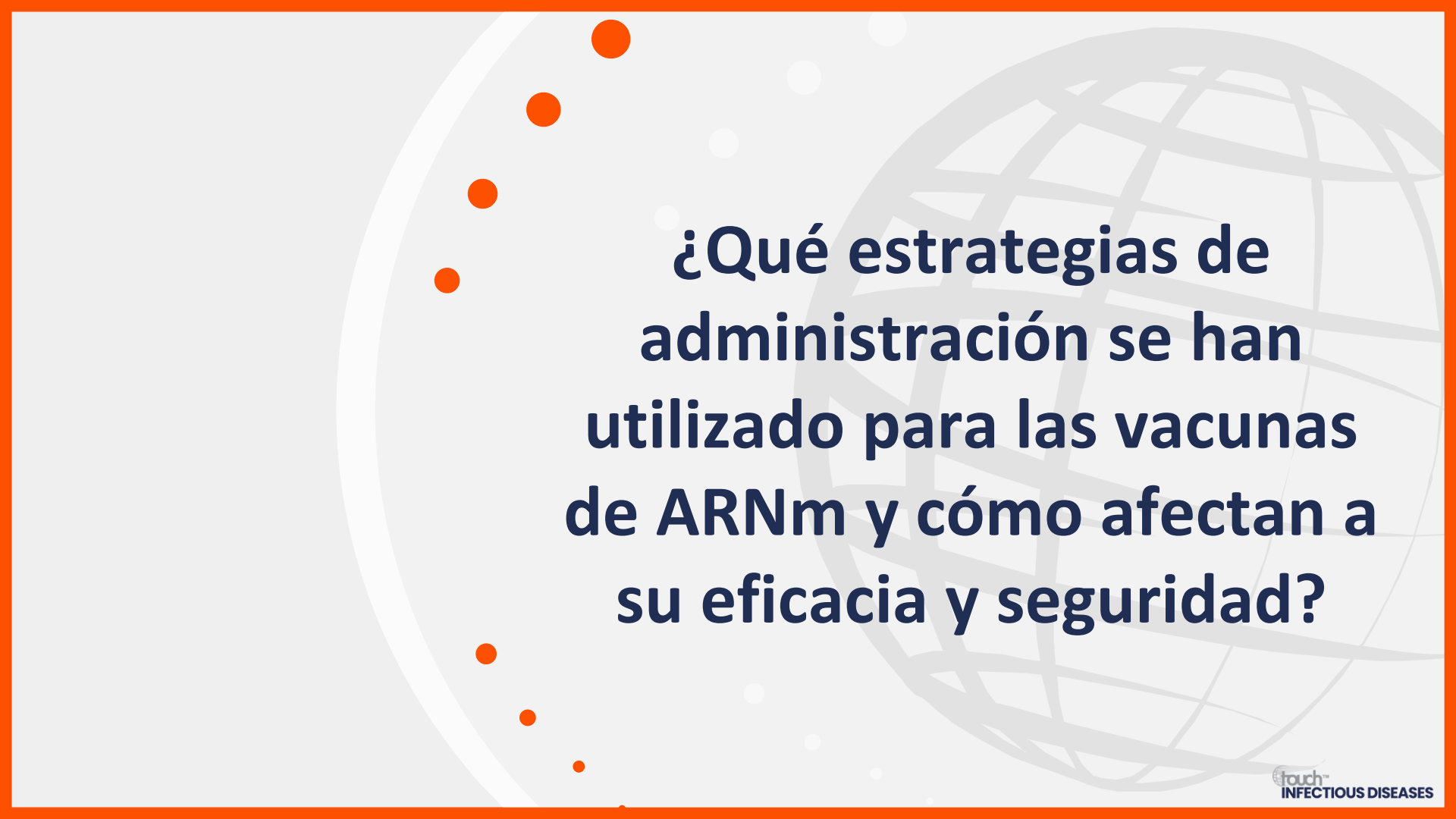
Se requiere transporte y almacenamiento en cadena de frío

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

**¿Cómo afectan el diseño
de la secuencia del ARNm
y su estructura a la eficacia
y seguridad de la vacuna?**

Características y funciones del diseño de la secuencia de ARNm

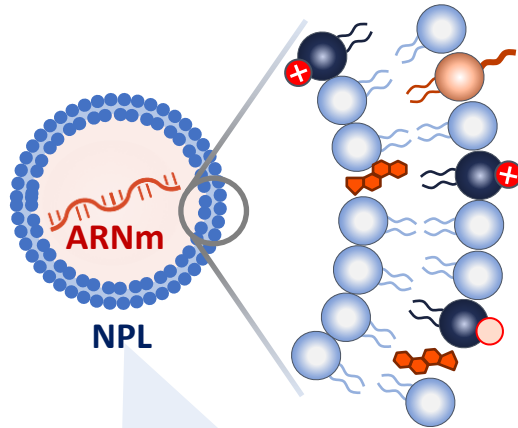


The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

¿Qué estrategias de administración se han utilizado para las vacunas de ARNm y cómo afectan a su eficacia y seguridad?

Nanopartículas lipídicas: Características estructurales y funcionalidad

Las NPL incluyen cuatro componentes lipídicos:



- Una vesícula a nanoescala simula la membrana celular bicapa de fosfolípidos
- Encapsula el ARNm

Cargado
Ionizable



Neutro



Cooperador



Colesterol



PEGilado




- Componentes esenciales de la NPL
- Interviene en la unión del ARNm dentro del núcleo central de la NPL
- La propiedad ionizable confiere propiedades funcionales:
 - Cargado:** Facilita el escape endosómico
 - Neutro:** Ayuda a una entrega segura y estable

- Admite la bicapa de la NPL
- Promueve la fusión endosómica
- Determina la especificidad del órgano diana

- Confiere estabilidad a la NPL
- Promueve la fusión endosómica
- Ayuda a la absorción del complejo de vacunas

- Reduce la agregación de NPL
- Minimiza la captación inespecífica por las células inmunitarias
- Determina la velocidad de circulación y la captación de células inmunitarias



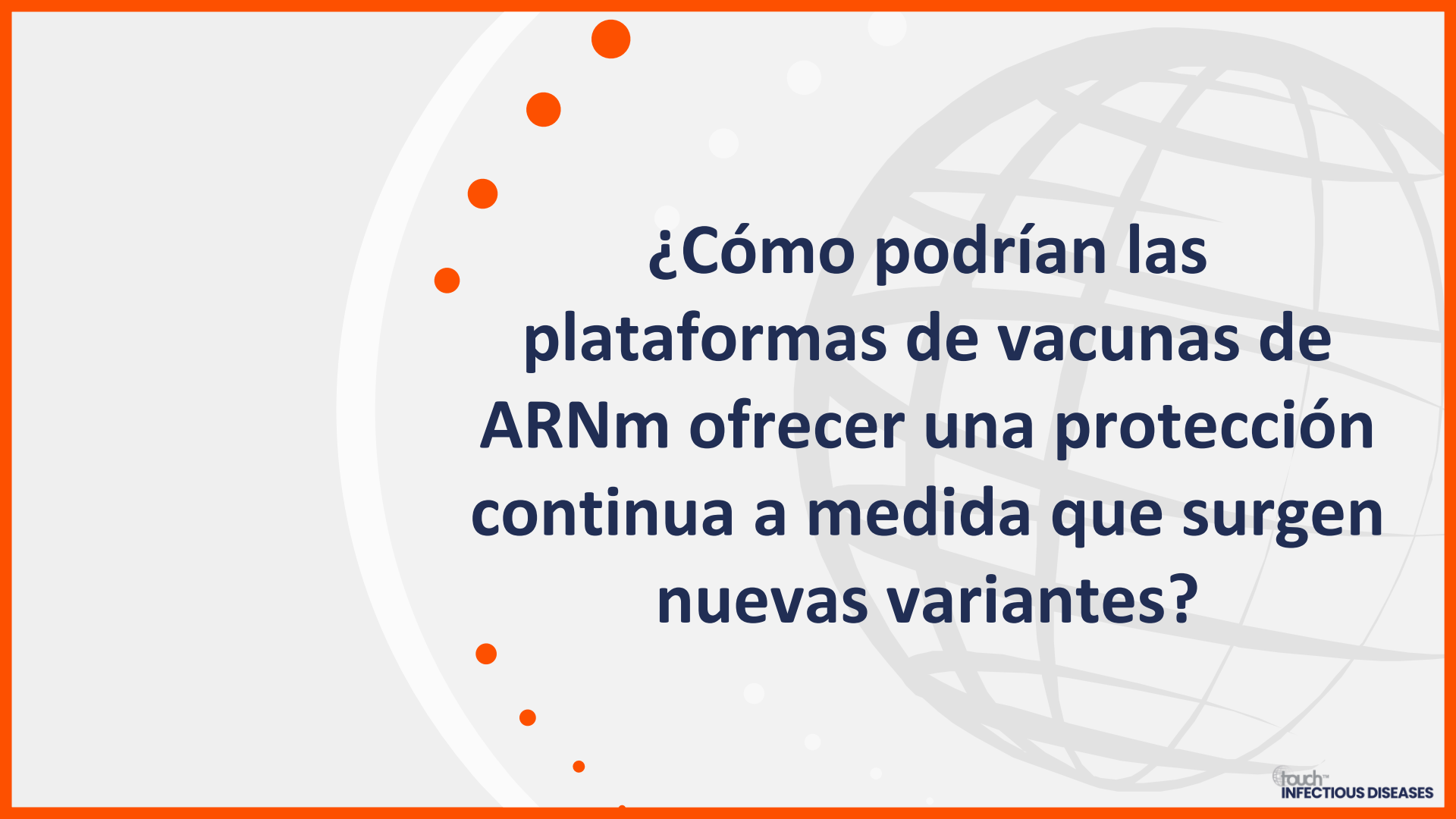
**Más allá de la COVID-19,
en su opinión, ¿cuáles son las
aplicaciones más prometedoras
de las vacunas de ARNm en
un futuro próximo?**

¿Cuáles son los ensayos clínicos actuales y las pruebas en el mundo real de las vacunas de COVID-19 basadas en ARNm?

Prof. Dr. med. Oliver Cornely

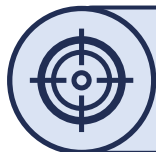
Director del Institute of Translational Research;
director científico del Clinical Trials Centre Cologne,
Universidad de Colonia y Hospital Universitario de
Colonia, Alemania



The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

¿Cómo podrían las plataformas de vacunas de ARNm ofrecer una protección continua a medida que surgen nuevas variantes?

Vacunas de ARNm actualizadas



- Ómicron y sus sublinajes son ahora las variantes circulantes dominantes en todo el mundo¹
- Los estudios muestran que la eficacia de la vacuna tiende a ser menor contra BA.2 y especialmente contra BA.4/5, en comparación con BA.1¹

BNT162b2

Bivalente: original + ómicron BA.1

- Fase III (4.ª dosis), NCT04955626²
- Edad: > 55 años
- Las vacunas ómicron monovalentes y bivalentes adaptadas a BA.1 provocaron una actividad de neutralización contra BA.1 superior a la de la vacuna original BNT162b2

Bivalente: original + ómicron BA.4/BA.5

- Fase II/III (4.ª dosis), NCT05472038³
- Edad: > 55 años
- La vacuna bivalente BA.4/BA.5 provocó mayores respuestas de neutralización contra los sublinajes BA.5- y derivados de BA.2 que la vacuna original BNT162b2

Monovalente: ómicron XBB.1.5

- Solicitudes reglamentarias presentadas a la FDA y la EMA. Disponibilidad 2023-24^{4,5}

ARNm-1273

Bivalente: original + ómicron BA.1

- Fase II/III (4.ª dosis), NCT04927065⁶
- Edad: ≥18 años
- La vacuna bivalente que contiene BA.1 provocó respuestas de anticuerpos neutralizadores contra BA.1 superiores a la vacuna original ARNm-1273

Bivalente: original + ómicron BA.4/BA.5


- Fase II/III (4.ª dosis), NCT04927065⁷
- Edad: ≥18 años
- La vacuna bivalente BA.4/BA.5 provocó respuestas de anticuerpos neutralizadores contra BA.4/BA.5 superiores a la vacuna original ARNm-1273

Monovalente: ómicron XBB.1.5

- Solicitudes reguladoras enviadas a la FDA y la EMA. Disponibilidad: 2023-24^{4,5}

Las vacunas monovalentes y bivalentes fueron eficaces contra las cepas ancestrales y las variantes emergentes estudiadas, sin diferencias de seguridad evidentes respecto a las vacunas originales

ARNm, ARN mensajero; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. 1. Feikin DR. et al. *Vacuna*. 2023;41:2329–38; 2. Winokur P. et al. *N Engl J Med*. 2023;388:214–27; 3. Zou J. et al. *N Engl J Med*. 2023;388:854–7; 4. FDA. 2023. Disponible en: www.fda.gov/media/169591/download (consultado el 11 de julio de 2023); 5. ECDC-EMA. 2023. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf (consultado el 11 de julio de 2023); 6. Chalkias S. et al. *N Engl J Med*. 2022;387:1279–91; 7. Chalkias S. et al. *medRxiv*. 2022;DOI:10.1101/2022.12.11.22283166.



- **¿Cuáles son las principales consideraciones de seguridad en torno a las vacunas COVID-19 basadas en ARNm?**

Consideraciones de seguridad respecto a las vacunas de ARNm^{1,2}



Contraindicaciones^{1,2}

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes



AA comunicados con frecuencia ($\geq 10\%$) (dosis para adultos/adolescentes)

- Dolor/hinchazón en el lugar de la inyección^{1,2}
- Eritema en el lugar de la inyección²
- Fatiga^{1,2}
- Dolor de cabeza^{1,2}
- Mialgia^{1,2}
- Escalofríos^{1,2}
- Artralgia^{1,2}
- Fiebre^{1,2}
- Diarrea¹
- Hinchazón/sensibilidad axilar²
- Náuseas/vómitos²



La incidencia de los AA varió según los rangos de edad de las cohortes del estudio^{1,2}



Advertencias y precauciones^{1,2}

↑ Riesgo de miocarditis y pericarditis

- Puede desarrollarse pocos días después de la vacunación, principalmente en 14 días
- Más frecuente tras la segunda dosis y en varones jóvenes

Riesgo de AA graves

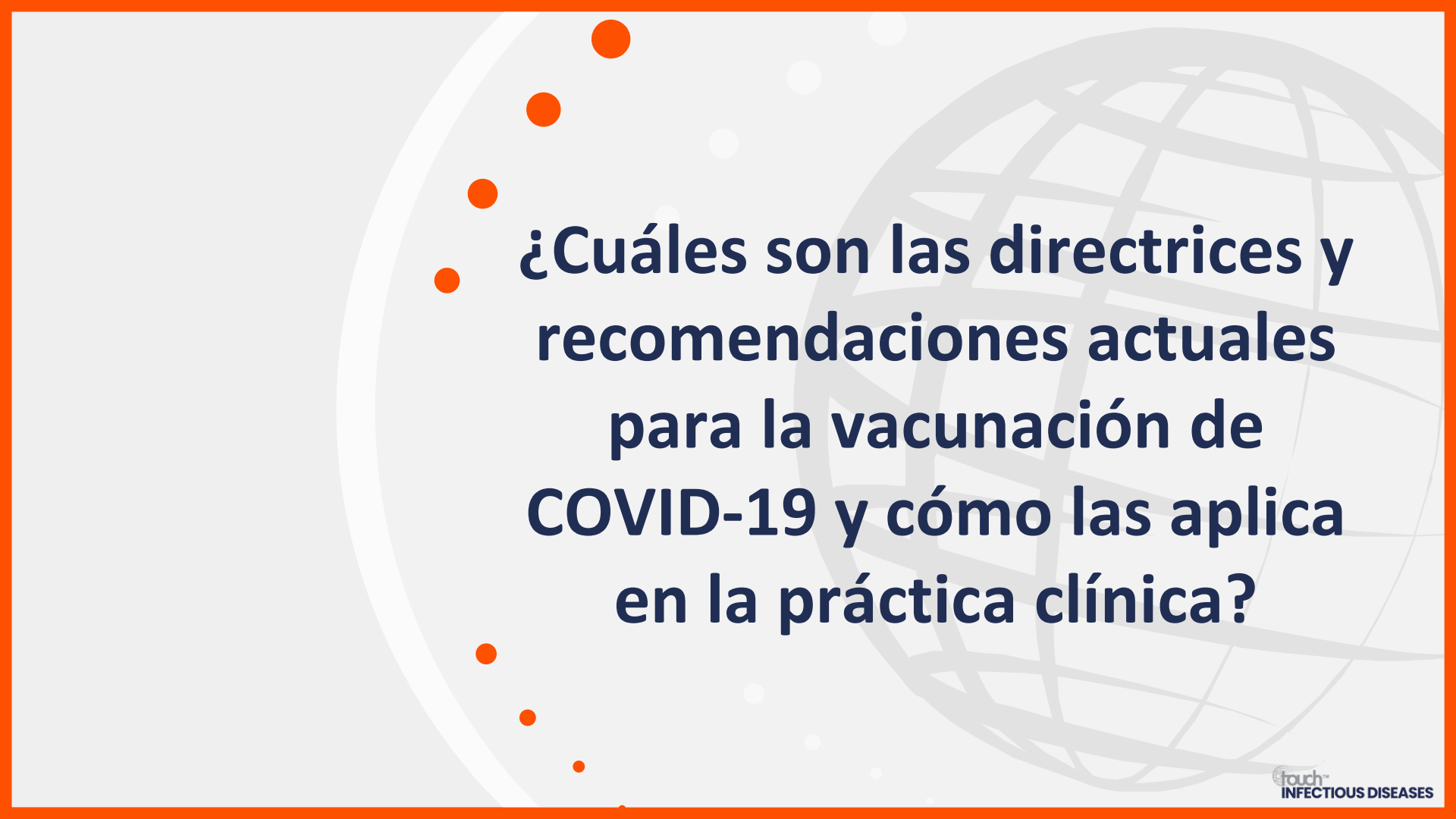
Datos provisionales de vigilancia tras 11 845 128 dosis de vacunas de ARNm³

- Eventos por 1 000 000 personas por año (RR e IC de 95 %) días 1–21 vs días 22–42 posvacunación:
 - Apoplejía isquémica: 1612 frente a 1781 (0,97; 0,87–1,08)
 - Apendicitis: 1179 frente a 1345 (0,82; 0,73–0,93)
 - Infarto agudo de miocardio: 935 frente a 1030 (1,02; 0,89–1,18)
 - Miocarditis/pericarditis: 132 frente a 107 (1,18; 0,79–1,79)

AA, acontecimiento adverso; ARNm, ARN mensajero; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; IC, intervalo de confianza; RR, cociente de tasa ajustada.

1. EMA. Elosmeran SmPC. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines/human (consultado el 11 de julio de 2023);

2. EMA. Tozinameran SmPC. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines/human (consultado el 11 de julio de 2023); 3. Klein NP, et al. *JAMA*. 2021;326:1390–9.

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

¿Cuáles son las directrices y recomendaciones actuales para la vacunación de COVID-19 y cómo las aplica en la práctica clínica?

Guía SAGE de la OMS: actualizaciones de la hoja de ruta de marzo de 2023



Recomendaciones provisionales para las pautas iniciales y las dosis de refuerzo actualizadas en base a las últimas evidencias de la actual circulación dominante de ómicron y de la elevada inmunidad de la población



Nuevas agrupaciones de uso prioritario

Reducido de 4 a 3 estratos



Orientación específica por grupo de uso prioritario

Recomendaciones ajustadas para las pautas iniciales y los refuerzos



Durante el embarazo

Refuerzo adicional: si la última dosis se administró hace > 6 meses, lo ideal es que se administre a mediados del segundo trimestre



Trabajadores sanitarios de primera línea

Refuerzo adicional 12 meses después de la última dosis



Niños y adolescentes sanos

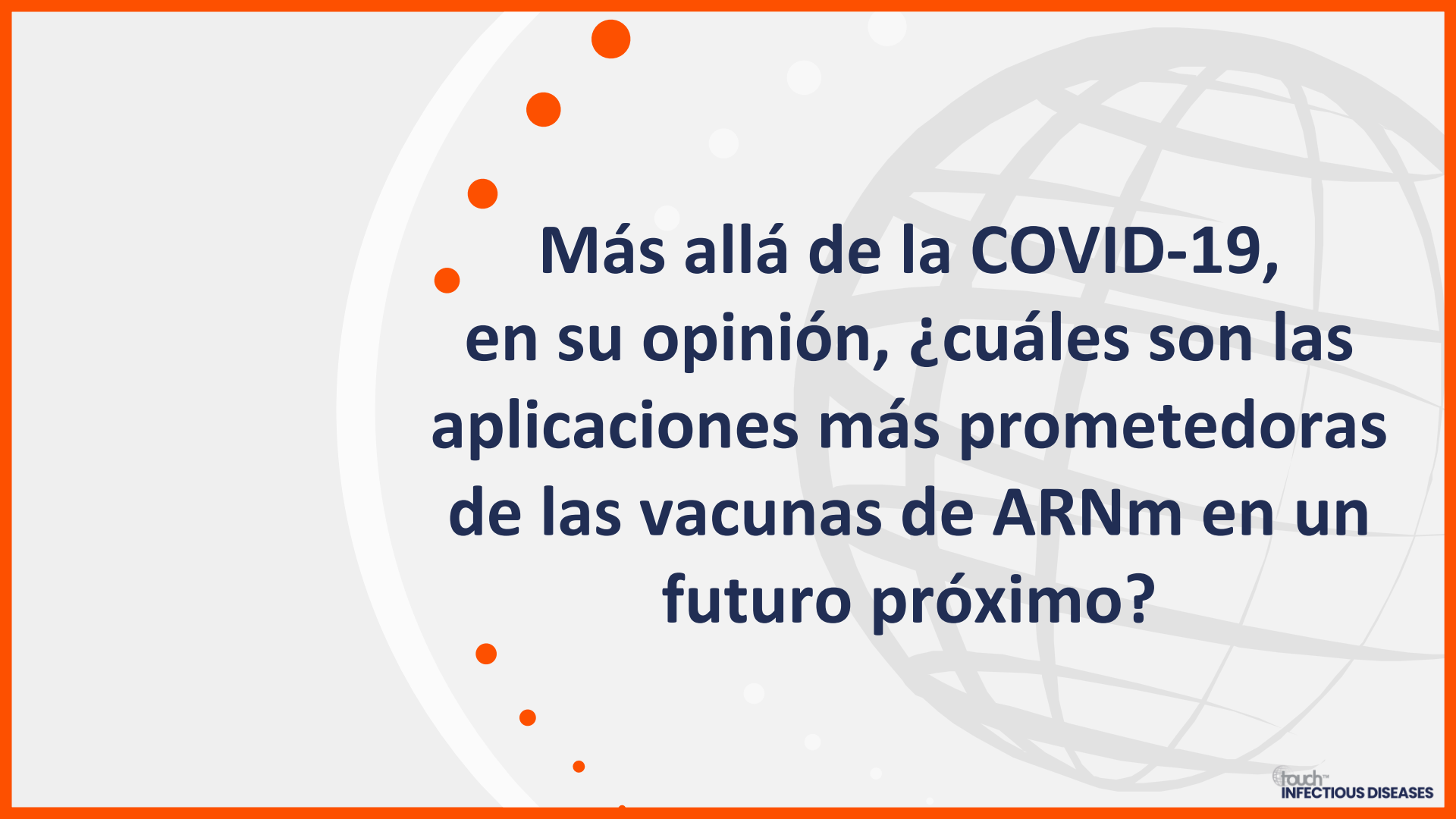
Considerar pautas iniciales basadas en el contexto específico del país (carga de morbilidad, costes, otras prioridades de los programas sanitarios)

Principales actualizaciones*

*Las recomendaciones de esta hoja de ruta se actualizarán en caso de que cambien la epidemiología o las características de la vacuna.

OMS, Organización Mundial de la Salud; SAGE, Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización.

OMS. 2023. Disponible en: www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap (consultado el 7 de julio de 2023).



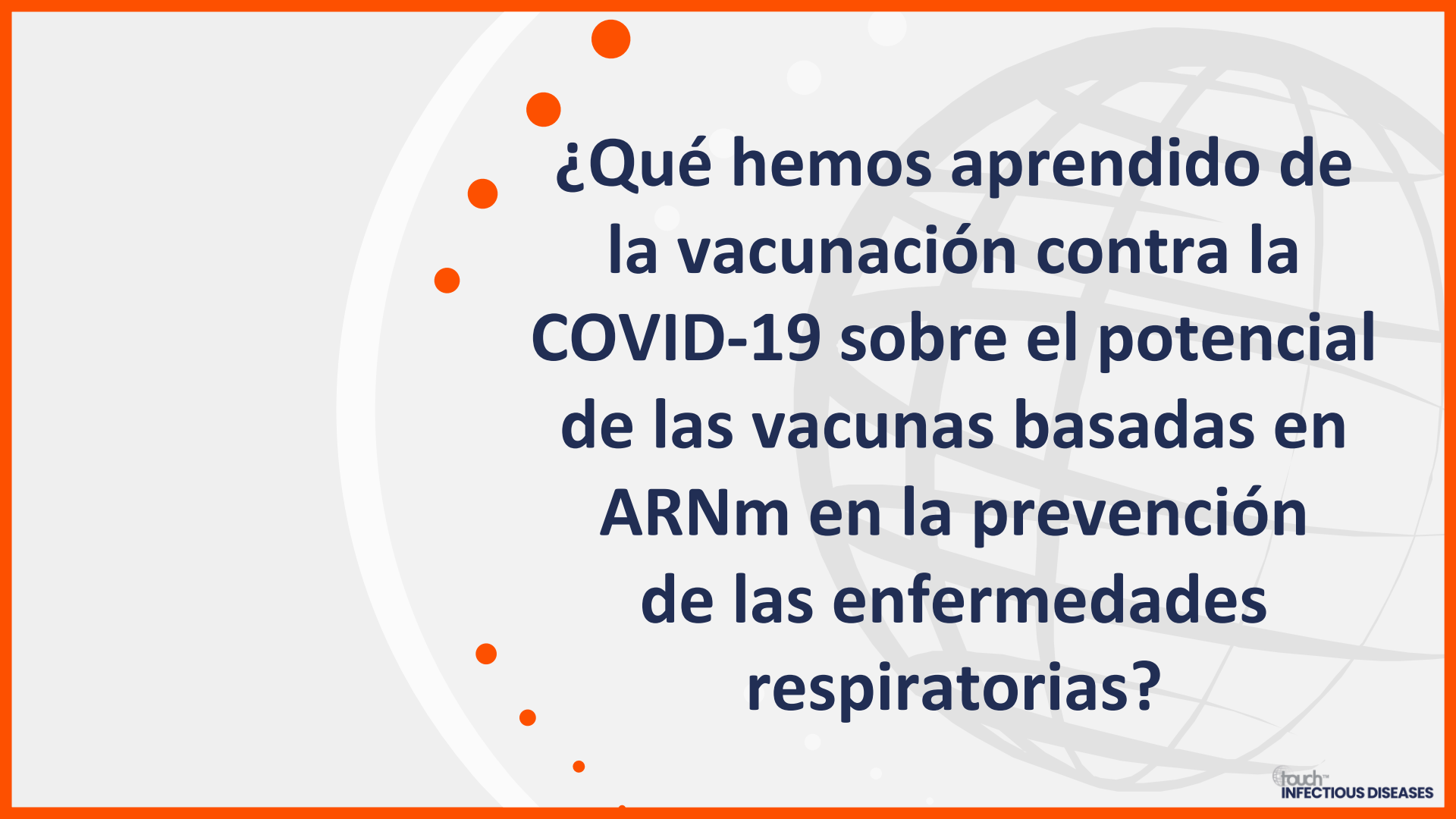
**Más allá de la COVID-19,
en su opinión, ¿cuáles son las
aplicaciones más prometedoras
de las vacunas de ARNm en un
futuro próximo?**

¿Cuál es el futuro de las vacunas basadas en ARNm para la protección contra las infecciones respiratorias?

Prof. Ann R Falsey

Profesora de Medicina,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Rochester,
Nueva York, EE. UU.





¿Qué hemos aprendido de la vacunación contra la COVID-19 sobre el potencial de las vacunas basadas en ARNm en la prevención de las enfermedades respiratorias?

Vacunas de ARNm: Ventajas y advertencias

Ventajas



Eficacia confirmada para personas vulnerables y en un amplio rango de edades



Plataforma modificable que permite adaptaciones a las variantes emergentes



Ampio conjunto de datos del mundo real



Perfil de seguridad aceptable



Advertencias



AA raros pero graves



Duración limitada de la protección

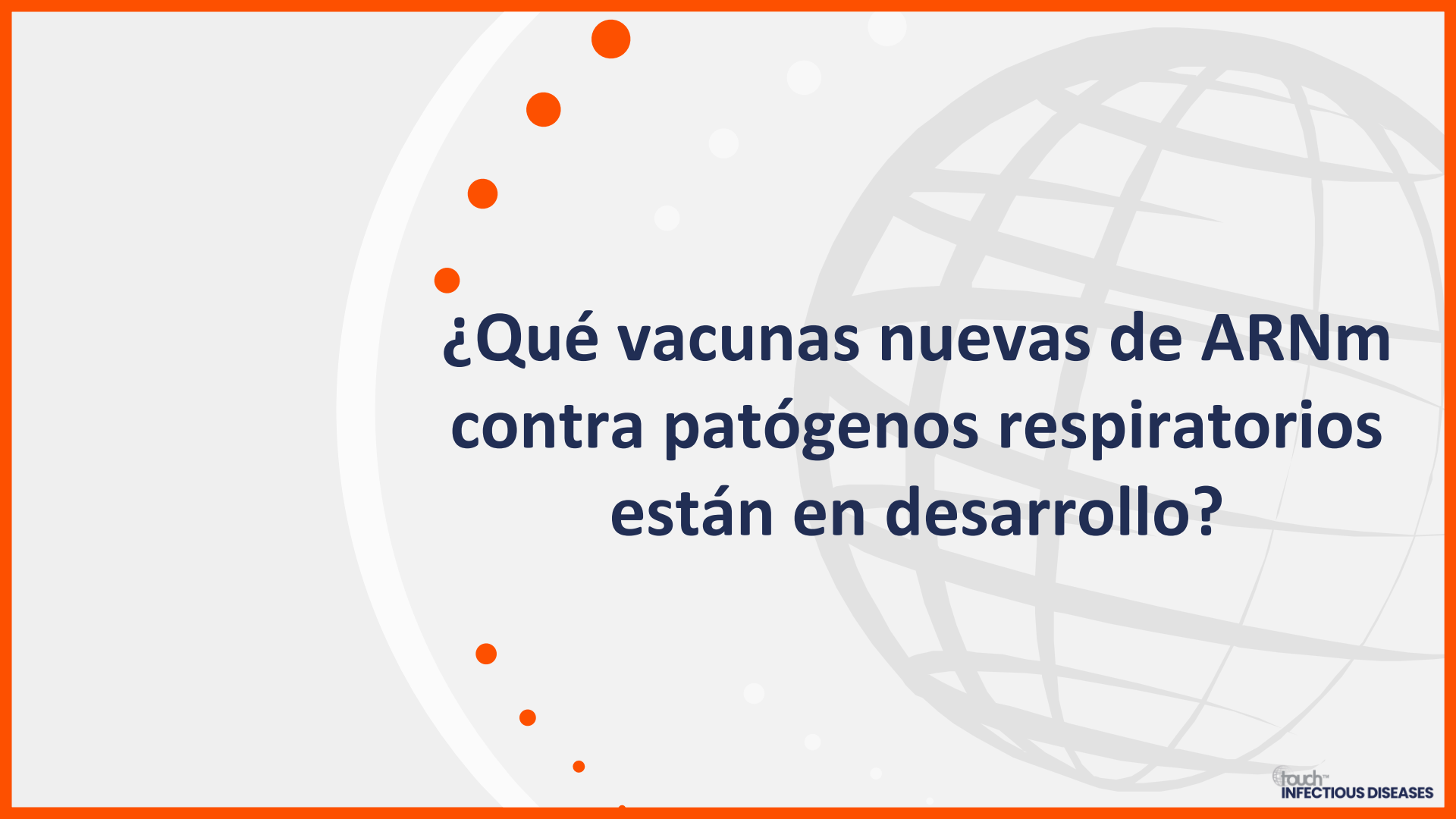


Eficacia reducida contra las variantes emergentes preocupantes



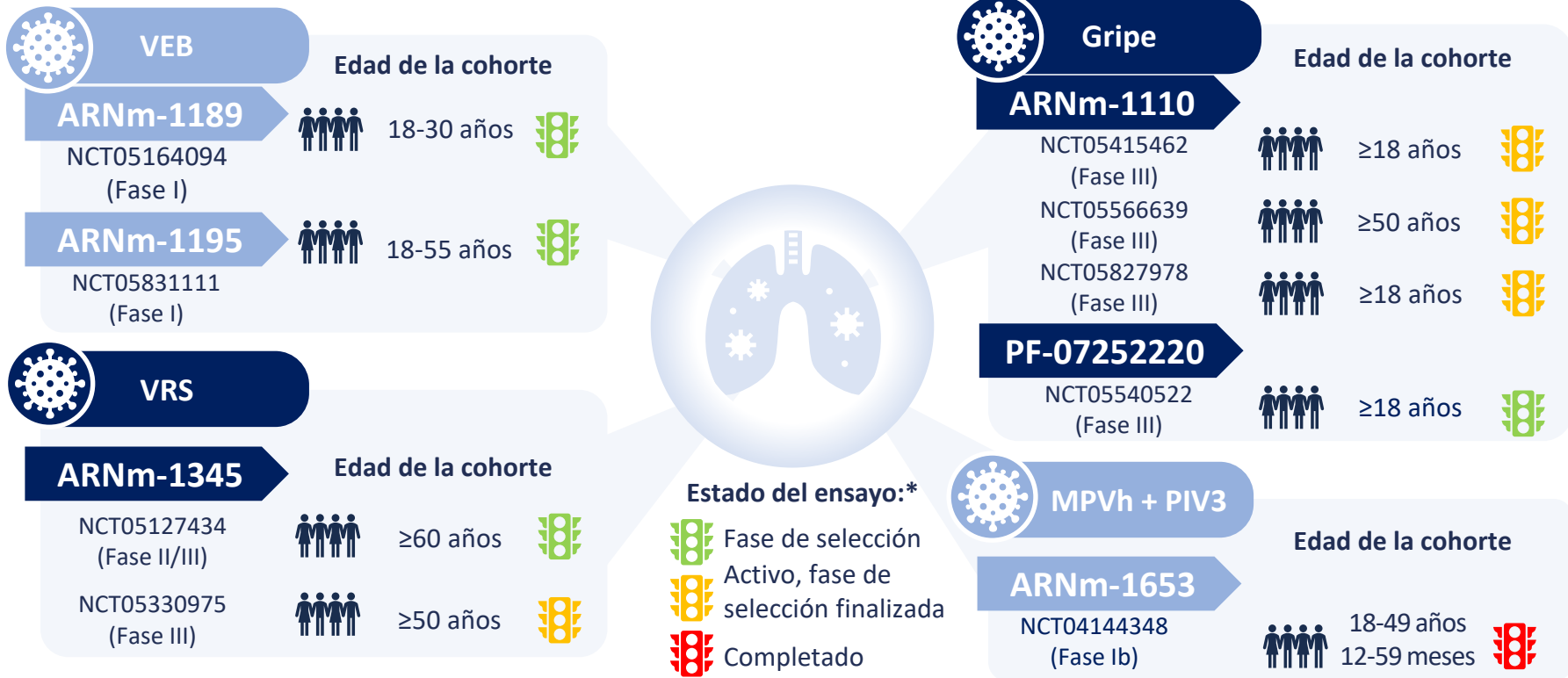
Retos logísticos

Los requisitos de termoestabilidad y almacenamiento ultrafrío presentan retos para el suministro de la cadena de frío, sobre todo en las regiones de bajos ingresos



**¿Qué vacunas nuevas de ARNm
contra patógenos respiratorios
están en desarrollo?**

Nuevas vacunas de ARNm contra patógenos respiratorios



*Estado del ensayo a 27 de junio de 2023.

ARNm, ARN mensajero; m, mes; MPVh, metapneumovirus humano; PIV3, virus de la parainfluenza tipo 3; VEB, virus de Epstein-Barr; VRS, virus respiratorio sincitial. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> según el número de ensayo específico (consultado el 27 de junio de 2023).

- **¿Qué avances en el diseño de las vacunas de ARNm podrían optimizar la eficacia y la seguridad?**

Posibles avances en el diseño de vacunas de ARNm



Otros avances en el diseño del ARNm¹

ARN autoamplificante

- Mayor expresión del antígeno a dosis más bajas
- Duración a largo plazo de la inmunidad



Vacunas multivalentes^{2,3}

Vacunas universales

- Podrían proporcionar protección contra virus antigénicamente variables²

Vacunas combinadas contra distintos patógenos³



Mejoras en las necesidades de almacenamiento⁴

Liofilización

- Podría permitir el almacenamiento a temperaturas más altas durante un periodo prolongado



Nuevas vías de administración⁵


Administración intranasal

- Podría conducir potencialmente a una respuesta inmunitaria protectora de las mucosas más fuerte

ARNm, ARN mensajero.

1. Fang E, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:94; 2. Arevalo CP, et al. *Science.* 2022;378:899–904; 3. August A, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac206;

4. Meulewaeter S, et al. *J Control Release.* 2023;357:149–60; 5. Rzymiski P, et al. *J Med Virol.* 2023;95:e28572.

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

En su opinión, ¿cuáles son las aplicaciones más prometedoras de las vacunas de ARNm en un futuro próximo?

Abordar los retos de la atención sanitaria en el VRS en adultos



Cada vez se reconocen más los retos sanitarios asociados al VRS en los adultos mayores¹



- Morbilidad y mortalidad importantes^{1,2}
- Deterioro funcional agudo que puede prolongarse³



Factores de riesgo de enfermedad grave por VRS:

- Comorbilidades crónicas (por ejemplo, pulmonares, CV)²
- Estado inmunocomprometido²
- Debilidad²
- Edad avanzada²
- Residencia CLE^{2,4}



Vacunas aprobadas por la FDA para la prevención de ETRI asociado a VRS en adultos de ≥ 60 años^{2,5,6}

- RSVPreF3
 - RSVPreF
- } Proteína F recombinante de prefusión



Vacunas contra VRS en ensayos de fase III en adultos⁷

ARNm-1345	Basada en ARNm	NCT05330975 NCT05127434
Ad26.RSV.preF	Vector vírico (AdV)	NCT04908683
MVA-BN-RSV	Vector vírico (MVA-BN)	NCT05238025



La vacunación profiláctica contra el VRS puede prevenir la morbilidad en adultos mayores con riesgo de enfermedad grave²

AdV, adenovirus; ARNm, ARN mensajero; CLE, centro de larga estancia; CV, cardiovascular; ETRI, enfermedad del tracto respiratorio inferior; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; FT, ficha técnica; MVA-BN, vacuna contra la viruela y la viruela del mono con virus de la vaccinia modificado Ankara-Bavarian Nordic; preF, proteína F de prefusión; VRS, virus respiratorio sincitial (RSV).

1. Hill-Ricciuti A, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44:433–9; 2. Melgar M, et al. *MMWR.* 2023;72:793–801; 3. Branche AR, et al. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16:1151–60; 4. Pérez SN, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad111; 5. FDA. RSV vaccine, adjuvanted PI. Disponible en: www.fda.gov/media/167805/download (consultado el 24 de julio de 2023); 6. FDA. RSV vaccine PI. Disponible en: www.fda.gov/media/168889/download (consultado el 24 de julio de 2023); 7. ClinicalTrials.gov. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ según el número de ensayo específico (consultado el 26 de julio de 2023).