



Informes Anticipando

VACUNAS DE PRECISIÓN



Observatorio
de Tendencias | EN LA MEDICINA
DEL FUTURO



Informe Anticipando coordinado por:

Luis Enjuanes

Profesor de Investigación y Jefe del Laboratorio de Coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid.



Expertos colaboradores:

Mariano Esteban

Profesor de Investigación Ad Honorem y Jefe del Grupo de Poxvirus y Vacunas del Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid.

Vicente Larraga

Responsable de laboratorio de la Unidad de Vacunas y Parasitología Molecular del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, Madrid.

Marta Massanella

Investigadora Principal del Grupo de Investigación Traslacional de Inmunología y Envejecimiento del Institut de Recerca de la Sida (IrsiCaixa), Barcelona.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Subdirector Gerente del Área de Informática Médica, Estrategia Digital e Innovación del Hospital Universitario La Paz.

Nº de depósito legal: M-32543-2023

ISBN edición online: 978-84-09-56043-1

©2023 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Con la colaboración de Ascendo Sanidad&Farma.

Contenidos

PRESENTACIÓN	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN	9
Las vacunas de precisión	10
Nuevos tipos y plataformas de vacunas	10
Vías de administración	12
Adyuvantes para la vacunación de precisión	13
Estrategias para el diseño y desarrollo de vacunas de precisión	13
APLICACIONES DE LAS VACUNAS DE PRECISIÓN	15
Vacunas para agentes infecciosos	15
Vacunas para infecciones víricas.....	15
Vacunas para infecciones bacterianas.....	16
Vacunas para infecciones parasitarias.....	17
Vacunas en oncología	17
Vacunas para alergias	18
RETOS	19
Retos de investigación y diseño de vacunas de precisión	19
Retos de traslación a la práctica clínica.....	20
Retos éticos y sociales	20
CONCLUSIONES	21
Recomendaciones	21
BIBLIOGRAFÍA	23

VACUNAS DE PRECISIÓN





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas**, el **Dr. Pablo Lapunzina** y el **Dr. Fernando Martín-Sánchez**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre Vacunas de Precisión está coordinado por el **Dr. Luis Enjuanes** en su elaboración han participado como expertos el **Dr. Mariano Esteban**, el **Dr. Vicente Larraga** y la **Dra. Marta Massanella**.

El **Dr. Luis Enjuanes** es licenciado en ciencias químicas por la Universidad de Valencia y doctor en virología e inmunología por la Universidad Autónoma de Madrid. Actualmente trabaja como Profesor de Investigación y Jefe del Laboratorio de Coronavirus en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (Madrid), y es profesor de virología de la Universidad Autónoma de Madrid y del Instituto Pasteur de París. Ha trabajado en el campo de la virología durante más de 40 años, incluyendo más de 35 años en coronavirus. Su interés actual es el estudio de los mecanismos de replicación, transcripción, virulencia e interacción virus-hospedador en coronavirus. El grupo de investigación dirigido por Enjuanes ha desarrollado vacunas de nueva generación basadas en replicones RNA que dan una protección esterilizante frente a los coronavirus mortales para las personas, incluyendo el SARS-CoV-2 causante de la reciente pandemia. Además, ha sido *“Visiting Forgyat Fellow”* en los Institutos Nacionales de

Salud (NIH) en EEUU, y Científico Visitante en el Centro de Investigaciones sobre el Cáncer (FCRC) de los Institutos Nacionales de EE UU (NIH). Ha sido nombrado “Virólogo Senior Distinguido” por la Sociedad Española de Virología, Académico de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Académico de la Academia Norteamericana de Microbiología y de la Academia Nacional de Ciencias de EE UU. Por otro lado, ha recibido la Encomienda de Sanidad por sus contribuciones en este campo, la medalla al Mérito en la Investigación y en la Educación Universitaria concedido por el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Premio Nacional de Biotecnología 2022 y el Premio Nacional de Investigación en Medicina Gregorio Marañón. Por último, también es *“Expert Consultant”* de los NIH y de La Organización Mundial de la Salud.

El **Dr. Mariano Esteban** es licenciado en Farmacia y Ciencias Biológicas por la Universidad de Santiago de Compostela, donde posteriormente se doctoró en Microbiología. Actualmente, trabaja como Profesor de Investigación vinculado Ad Honorem y Jefe del grupo de Poxvirus y Vacunas del Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. A lo largo de su carrera, ha trabajado en distintos centros de investigación del Reino Unido, Bélgica y EE.UU., siendo *Full Professor* del Departamento de Bioquímica en la Facultad de Medicina de SUNY Downstate Health Sciences University, en Nueva York. En España, ha ejercido durante más de 11 años como Director del Centro Nacional de Biotecnología. El interés de sus investigaciones se ha centrado en el modo de acción de los interferones y en la biología molecular del virus vacunal, conocimientos que le han servido para el desarrollo de vacunas frente a distintos patógenos, como el VIH, hepatitis C, chikungunya, ébola, zika, malaria y leishmania, y más recientemente frente al SARS-CoV-2. Adicionalmente, cabe mencionar que ha

obtenido numerosos premios, entre otros la Medalla al Mérito en la Investigación y en la Educación Universitaria por el Gobierno de España en 2020, y el Premio Castilla y León de Investigación Científica y Técnica e Innovación en 2021. Ha sido fundador de la Fundación Europea contra el SIDA (EuroVacc) y la Asociación de Licenciados y Doctores Españoles en Estados Unidos. Es Académico de Número y Presidente de Honor de la Real Academia Nacional de Farmacia.

El **Dr. Vicente Larraga** es licenciado en Medicina y Cirugía y Licenciado y Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Realizó varias estancias post doctorales en la Facultad de Medicina de la Universidad Hebrea, el Instituto Weizmann de Ciencia de Israel y en la John's Hopkins University de Baltimore. Ha sido científico invitado en la Medical School de la Universidad de Nueva York y en la Universidad de Harvard. Ha sido Vicepresidente del CSIC y Director del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, donde actualmente ocupa el cargo de responsable del Laboratorio de Parasitología Molecular y Vacunas. Sus principales áreas de investigación son el estudio de la estructura y función de las membranas biológicas y mecanismos de activación celular en bacterias y en células eucarióticas. Desde hace treinta años, trabaja en el desarrollo de vacunas recombinantes frente a la infección por *Leishmania infantum* y en los mecanismos de protección frente al parásito en su huésped principal, el perro. Entre sus principales logros destacan el desarrollo de una vacuna frente a la leishmaniasis de ADN recombinante (NEOLEISHTM). Asimismo,

está liderando el desarrollo de una vacuna de ADN sintético frente al SARS-Cov-2. Adicionalmente cabe mencionar que es miembro activo de diversas sociedades científicas como la Academia de Ciencias de Nueva York, la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, la Sociedad Española de Parasitología o la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional. Es Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

La **Dra. Marta Massanella** es licenciada en Biología por la Universidad Pompeu Fabra, donde se doctoró en Biomedicina en 2012. Realizó sus estudios post-doctorales en la Universidad de California San Diego en EE.UU. y en el Centro de Investigación del Centro Hospitalario de la Universidad de Montreal en Canadá, donde se especializó en el reservorio del VIH. Desde 2020, es una investigadora líder emergente del Instituto de Investigación del SIDA IrsiCaixa, donde lleva a cabo su actividad traslacional para investigar la remodelación del sistema inmunitario tras las infecciones víricas y durante el proceso de envejecimiento. Desde 2022, es Investigadora Ramón y Cajal y además es miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBER-INFEC) del Instituto de Salud Carlos III. Su trabajo se centra en cuatro líneas de investigación principales: inflamación e inmunosenescencia durante la infección por VIH, estudios del impacto de la edad y metabolismo sobre la persistencia y ubicación del reservorio del VIH, respuesta inmunitaria a las vacunas en individuos de edad avanzada y estudios sobre la condición post COVID-19.





RESUMEN EJECUTIVO

Numerosas patologías de distinta naturaleza se pueden prevenir, mitigar o incluso eliminar gracias a la vacunación. Las **vacunas** se han focalizado en la **prevención de enfermedades infecciosas a través de estrategias de vacunación sistemáticas y universales** dirigidas a toda la población. Sin embargo, si bien **estas estrategias han conseguido reducir de manera importante la gravedad de determinadas enfermedades infecciosas**, la **eficacia y seguridad** de éstas se considera en muchos casos **subóptima**.

En este sentido, **los avances en el campo de la Medicina Personalizada de Precisión** y la incorporación de nuevas tecnologías han **permitido trasladar la base científica de las vacunas a la prevención, tratamiento y abordaje de patologías de distinto origen teniendo en cuenta a su vez las características específicas y diferencias entre individuos, enfermedades y agentes patógenos** dando lugar a las **vacunas de precisión**.

El término **vacunas de precisión** se refiere a **productos biológicos que inducen la respuesta inmunitaria de una manera más robusta y específica que las vacunas tradicionales** gracias a que se tienen en cuenta para su desarrollo las **características de la población diana y factores intrínsecos de los patógenos**.

Concretamente, los avances tecnológicos y computacionales, así como las ciencias ómicas, están permitiendo **explorar nuevos diseños, adyuvantes, vías de administración y plataformas para la producción de vacunas de precisión altamente adaptables y más efectivas**, partiendo de un **mayor conocimiento de las características específicas de las personas, las enfermedades y los patógenos que se relacionan con la respuesta inmunitaria**.

Todo ello, abre un **nuevo paradigma** en el abordaje preventivo y tratamiento de enfermedades de distinto origen, **mejorando la efectividad de las vacunas y realizando abordajes más precisos y personalizados**.

Informes Anticipando

VACUNAS DE PRECISIÓN



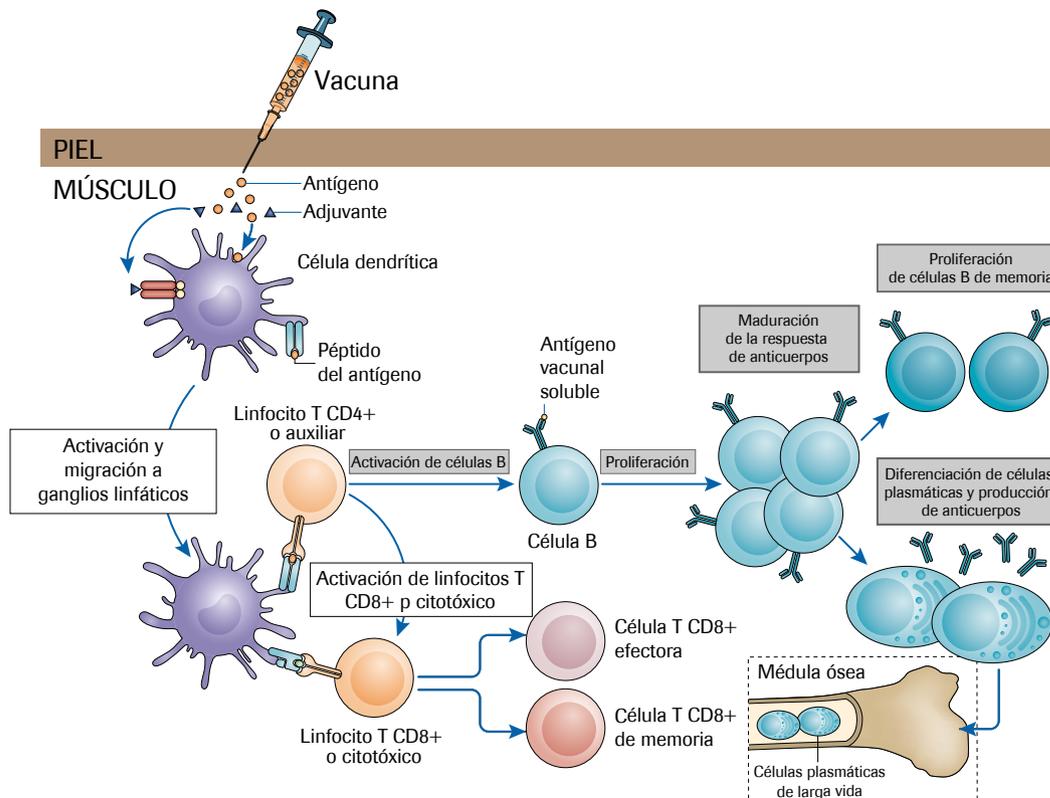


INTRODUCCIÓN

Las vacunas son productos biológicos compuestos por microorganismos inactivados^a, atenuados^b o incompletos que se administran para prevenir enfermedades infecciosas en las personas susceptibles de

padecerlas.¹ Estos productos biológicos actúan como antígenos^c que estimulan el sistema inmunitario para desarrollar las defensas necesarias por si el organismo entrara en contacto con dicho antígeno (ver Figura 1).^{1,2}

Figura 1. La respuesta inmune inducida por vacunas.



En general, cuando la vacuna se administra, el antígeno proteico es captado por las células dendríticas, un tipo de células presentadoras de antígeno que se activan y luego son transportadas al ganglio linfático. Aquí, la célula dendrítica desencadena dos tipos de respuesta inmune que parten de la activación de las células T en el ganglio. Por un lado, las células T pueden diferenciarse en células Th, CD4+ o "helper" que activan el desarrollo y maduración de los linfocitos B dando lugar a: células plasmáticas de vida corta que secretan los anticuerpos específicos frente al antígeno de manera rápida y eficaz, y a células B de memoria, que median la memoria inmunitaria. Los anticuerpos generados por las células B reconocen y neutralizan los patógenos en lo que se conoce como respuesta humoral. Por otro lado, los linfocitos T pueden diferenciarse también en T CD8+ o citotóxicos efectoras y de memoria que son capaces de proliferar rápidamente cuando se encuentran con un patógeno y eliminar de las células infectadas o tumorales, en lo que se conoce como respuesta celular. Adaptado de (7) y (9).

^a Microorganismos que han sido sometidos a tratamiento por calor, radiación o sustancias químicas obteniendo como resultado partículas del microorganismo incapaces de producir la enfermedad. ^b Microorganismos activos de reducida virulencia, conseguido a través de distintas manipulaciones de laboratorio. Su capacidad para producir la enfermedad es reducida pero no se recomiendan para personas con el sistema inmunológico comprometido. ^c Los antígenos son sustancias de distinta naturaleza que el sistema inmunitario detecta como no propias e induce una respuesta inmunitaria frente a las mismas. Los antígenos pueden ser fragmentos del interior o del exterior de agentes infecciosos, como bacterias, virus o parásitos, pero también de células cancerosas o incluso de moléculas que en condiciones normales deberían ser inocuas, como alimentos o polen.



El origen de las vacunas se remonta a 1796, cuando **Edward Jenner** descubrió que la inoculación del virus de la viruela bovina en las personas inducía **protección frente al virus de la viruela humana**,¹ y representa uno de los avances más relevantes en la historia de la medicina dado que constituyen la **estrategia más efectiva para prevenir enfermedades transmisibles**. Además, las vacunas contribuyen a reducir la **morbilidad^d y la mortalidad asociada a las enfermedades transmisibles**,³ permitiendo incluso la **erradicación** de las mismas, como es el caso de la **viruela**.^{4,5} Gracias a ellas, se ha transformado la salud pública a lo largo de los años, y se estima que con los programas de vacunación sistemática cada año se previenen entre 3,5 y 5 millones de fallecimientos por enfermedades transmisibles como, por ejemplo, la difteria, el tétanos o la gripe.⁶

Sin embargo, estos programas de vacunación se realizan de manera **sistemática y universal**, y **no tienen en cuenta factores** como, por ejemplo, **el perfil genético** de los individuos, **que puede afectar a la eficacia de inmunización^e, a la susceptibilidad o a la resistencia individual** a una determinada infección.⁷ Es por ello que algunas vacunas tienen una capacidad reducida para generar una respuesta inmunitaria específica robusta, o pueden **dar lugar a efectos adversos** en determinados grupos de población o individuos. Esto pone de manifiesto la necesidad de **generar vacunas de precisión y optimizar las estrategias de inmunización** en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión, considerando tanto **factores intrínsecos de los patógenos como factores de la población diana**.

LAS VACUNAS DE PRECISIÓN

Las **vacunas de precisión** se fundamentan en los mismos conceptos de **inmunización adquirida^f** que las vacunas clásicas, pero buscan **inducir una respuesta inmunitaria más robusta y específica** teniendo en cuenta las **características de la población diana y factores intrínsecos de los patógenos**.¹¹

La capacidad de las vacunas de **prevenir las manifestaciones clínicas de infecciones o distintas enfermedades** depende del estado del sistema inmune de cada persona para generar una respuesta eficaz, por

lo que **el nivel de protección que se consigue mediante la vacunación puede variar** atendiendo a diferentes factores tales como **la edad** (que produce inmunosenescencia^g), **el sexo, la genética, la presencia de enfermedades subyacentes, tratamientos que provocan inmunosupresión o factores socioeconómicos**.^{1,3}

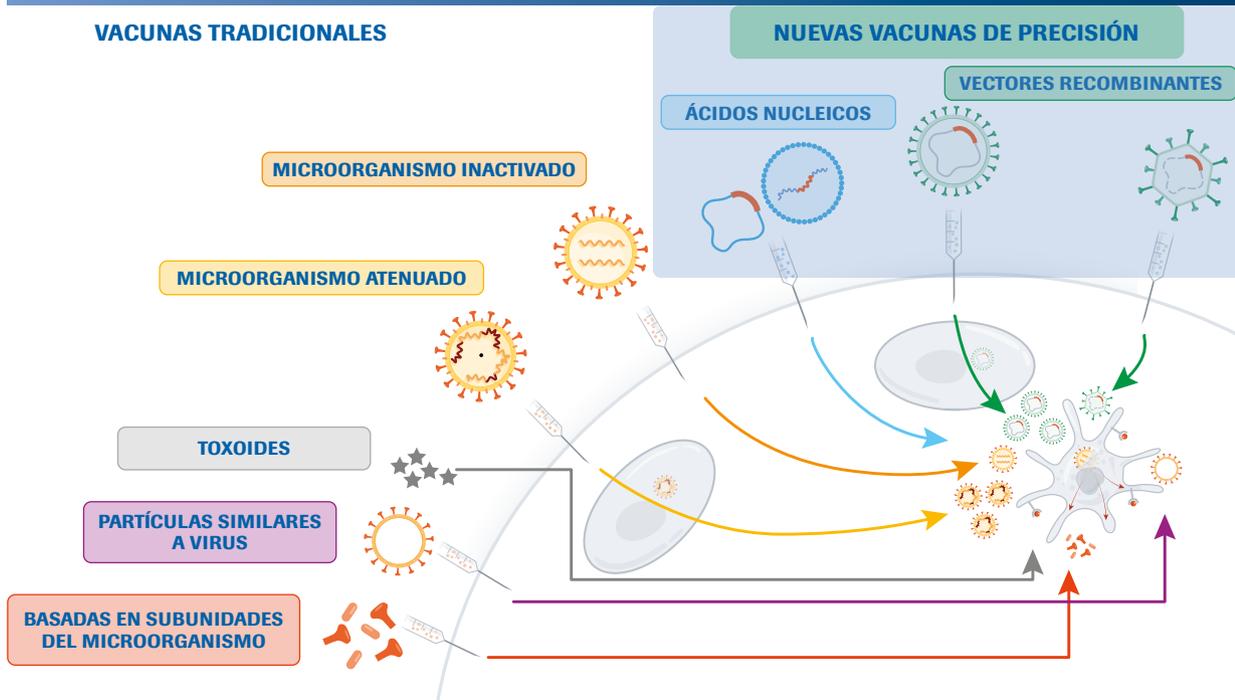
De esta manera, es posible **personalizar las vacunas en función de si se dirigen a características específicas de individuos concretos**, como es el caso de las **vacunas contra el cáncer**; o si se dirigen a características de **subgrupos poblacionales**, como por ejemplo vacunas desarrolladas para población infantil o para la población geriátrica. Gracias a un mayor **conocimiento y comprensión de los diferentes mecanismos de inmunidad**, el estudio de cómo afectan los diferentes factores a la **protección y seguridad vacunal**, y los avances de diferentes tecnologías, es posible **desarrollar nuevos tipos de vacunas y caracterizar diferentes perfiles de vulnerabilidad** para el desarrollo de vacunas de precisión, y **diseñar, adaptar y optimizar estrategias de vacunación** que permitan **mejorar el grado de respuesta inmune**, como la **dosificación**, los **intervalos y tiempos de vacunación**, el uso de **adyuvantes**, las **formulaciones**, o las **vías de administración**.⁷⁻⁹

NUEVOS TIPOS Y PLATAFORMAS DE VACUNAS

Tradicionalmente las vacunas “clásicas” se han clasificado en “**vivas**” cuando están **basadas en microorganismos atenuados**, capaces de generar una fuerte respuesta inmune, pero pueden suponer un riesgo en personas inmunocomprometidos; o en “**no vivas**”, basadas en **microorganismos inactivados**, en **subunidades de microorganismos** (como pueden ser proteínas, polisacáridos, etc.), **toxoides^h o partículas similares al virusⁱ**, que en ocasiones deben ser combinadas para **potenciar su inmunogenicidad**.¹ En los últimos años, se han desarrollado nuevas tecnologías o plataformas para el desarrollo de **vacunas precisas y personalizables basadas en ácidos nucleicos** (ADN y ARN) y en **vectores recombinantes** (Figura 2)¹, que pueden adaptarse fácilmente a los distintos antígenos que se deseen emplear, facilitando la producción de las mismas. Es importante



Figura 2. Tipos de vacunas.



Existen diferentes tipos de vacunas en función de la estrategia que empleen para poner en contacto al organismo con un antígeno e inducir una respuesta inmunitaria. Las vacunas "clásicas" se basan en microorganismos inactivados o atenuados, en subunidades de los mismos, como los toxoides, o en partículas similares a virus sintetizadas en el laboratorio. En los últimos años han surgido nuevos tipos de vacunas como las basadas en ácidos nucleicos o las basadas en vectores recombinantes. Adaptado de (1) y (10).

tener en cuenta que, además, las vacunas clásicas mencionadas, pueden adaptarse a factores intrínsecos de la población o de los patógenos, por ejemplo, gracias al desarrollo de las ómicas se puede caracterizar mejor a los microorganismos y seleccionar subunidades que puedan emplearse como antígenos en el desarrollo de vacunas más precisas.

- **Vacunas basadas en ácidos nucleicos.** Se basan en la **transferencia de material genético, que codifica para un antígeno diana, a las células** de la persona que recibe la vacuna **para que lo expresen y con ello inducir la respuesta humoral y celular.** Estas vacunas pueden ser **de ARN o de ADN**, en función del tipo de material genético que se utilice,^{1,11,12} y son fácilmente adaptables gracias al conocimiento y la gran capacidad de modificación de los ácidos nucleicos en el laboratorio.

- **Vacunas basadas en ARN.** Dentro de las vacunas de ARN, se encuentran las **vacunas de ARN mensajero (ARNm).** El estudio de estas vacunas se remonta a los años 90 y de hecho el premio Nobel de medicina en 2023 ha sido para los Dres. Katalin Karikó y Drew Weissman,^{13,14} por sus descubrimientos sobre la modificación de nucleósidos en el ARNm y la capacidad de éste para desencadenar respuestas inflamatorias publicados en 2005, 2008 y 2010,^{13,14,15,16} pero **su desarrollo ha sido limitado hasta ahora debido a la reducida estabilidad del ARNm,** que requiere unas condiciones de almacenamiento y conservación muy específicas. Además, en este tipo de vacunas la cantidad de ARNm que se administra es fija, por lo que también se están desarrollando vacunas basadas en replicones¹ de ARN para reducir la dosis que se

¹Unidad de ARN en la cual ocurre un acto individual de replicación y contiene los elementos necesarios para el control de la replicación.

administra. Por ejemplo, se han desarrollado vacunas derivadas del genoma del MERS-CoV o el SARS-CoV-2 que codifican varios antígenos y se auto-amplifican, aumentando considerablemente la cantidad de proteína inmunizante producida.¹⁷ Durante la pandemia de COVID-19, las vacunas de ARNm, fácilmente **adaptables**, entre otras cosas por el reducido número de componentes que se requieren para su fabricación, se han empleado por primera vez; y vacunas frente a otros patógenos que ya se encontraban en desarrollo, se adaptaron modificando genéticamente el ácido nucleico teniendo en cuenta las características del SARS-CoV-2 para la producción de vacunas frente al virus, lo que facilitó su desarrollo de manera acelerada. Este éxito conseguido durante la pandemia ha impulsado la generación de nuevas **plataformas^k**, especialmente basadas en ácidos nucleicos, para la producción de nuevas vacunas frente a otros patógenos emergentes.^{18,19}

- **Vacunas basadas en ADN.** Se basan en la **introducción de una molécula de ADN circular que codifica para el antígeno de interés**, que se produce *in situ* utilizando la maquinaria de replicación y transcripción de la célula de la persona que recibe la vacuna. Al igual que en el caso anterior, estas vacunas son **fácilmente adaptables** y además cuentan con la ventaja de que **no son necesarias grandes cantidades de ADN para inducir la respuesta**, lo que facilita su producción, y **con una misma molécula se pueden producir distintos antígenos**. Esto supone un avance porque, de esta manera, podría emplearse una única vacuna frente a distintos patógenos o varios componentes de un mismo patógeno, potenciando así la respuesta inmune generada. Sin embargo, este tipo de vacunas presentan la limitación de que deben ser introducidas directamente en las células con dispositivos de inyección especiales, electroporación o a través de una molécula transportadora.
- **Vacunas basadas en vectores recombinantes.** Estas están basadas en el uso de **virus o bacterias cuyo genoma se altera para que expresen el antígeno patogénico diana**, lo que simula una infección natural e induce una fuerte respuesta inmune tanto

celular como humoral sin necesidad de adyuvantes!. Sin embargo, una de sus **limitaciones** es la **posibilidad de que determinadas personas estén inmunizadas de manera previa a los vectores** que se utilizan y, por tanto, el sistema inmune identifique el vector y desencadene una respuesta contra él.¹

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Existe una gran variedad de agentes infecciosos que acceden a nuestro organismo **por distintas vías de entrada y afectan a diferentes tejidos del organismo**, que no tienen por qué coincidir necesariamente, desencadenando una respuesta inmune que presenta mecanismos físicos, químicos e inmunológicos específicos.

En este sentido, la **mayoría de las vacunas** desarrolladas hasta el momento **se administran por vía parenteral** (intramuscular, intradérmica o subcutánea) e inducen inmunidad de forma robusta a nivel sistémico, pero no inducen una **protección robusta a nivel de las mucosas**, que constituyen **la principal vía de entrada de la mayoría de patógenos**. Por ello, el uso de otras **vías de administración** que pueden ser utilizadas en el desarrollo de vacunas clásicas, puede utilizarse también **para mejorar la eficacia de las vacunas de precisión**. Entre ellas, se pueden distinguir las siguientes vías de administración:

- **Vía oral.** La administración de vacunas por **vía oral** estimula el sistema inmune en el **tracto gastrointestinal y las glándulas mamarias**, siendo de gran importancia para aquellos patógenos que dan lugar a enfermedades con afectación gastrointestinal como por ejemplo el *Rotavirus* o la *Salmonella Typhi*, que ya cuentan con vacunas orales aprobadas. Así, la posibilidad de **generar inmunidad directamente en el sitio de contacto con el patógeno es prometedor de cara a prevenir el avance de la infección** de manera más rápida y mejorar el grado de respuesta inmune. Además, **la administración de vacunas a nivel de las mucosas es capaz de generar una respuesta humoral y celular robusta tanto a nivel local como sistémico.**²⁰
- **Vía intranasal.** Es importante tener en cuenta que **la inmunización en las mucosas no se limita únicamente a la localización en la que se administra**, sino que también **genera inmunidad en otras mucosas y a nivel sistémico**. Es por esto que la **vía**



intranasal se está explorando no sólo por su importancia en infecciones respiratorias sino también porque induce inmunidad en el **tracto respiratorio inferior y superior, y en glándulas salivales y la mucosa genital**, planteándose como una vía de administración de vacunas que puedan tener su diana en dichas localizaciones. Por último, otra vía interesante es la **sublingual**, que genera inmunidad a nivel del **tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal**.²⁰

ADYUVANTES PARA LA VACUNACIÓN DE PRECISIÓN

Los **adyuvantes** son compuestos de diferente naturaleza que **se incorporan a las vacunas para modular la respuesta inmunitaria** que desencadenan, **potenciar su eficacia** y contribuir a **mejorar la estabilidad de la vacuna**.^{1,20} Si bien el uso de adyuvantes no es exclusivo de las vacunas de precisión y también se emplean en vacunas clásicas, pueden emplearse para personalizar las vacunas en función a las características de las personas y los patógenos, y mejorar su eficacia en personas concretas o poblaciones. Así, aunque los adyuvantes constituyen un grupo de compuestos muy heterogéneo, se pueden clasificar principalmente en dos tipos que pueden combinarse:²⁰

- **Inmunoestimulantes:** compuestos que activan mecanismos moleculares complementarios de la respuesta inmune, como citoquinas e interleuquinas.
- **Sistemas de liberación:** estos pueden ser microesferas, polímeros, nanopartículas, emulsiones, liposomas o complejos inmunoestimulantes. Estos son de especial relevancia en las vacunas dirigidas a las mucosas, como las orales o intranasales, ya que mejoran el transporte del antígeno a través de la mucosa y previenen su degradación.

ESTRATEGIAS PARA EL DISEÑO Y DESARROLLO DE VACUNAS DE PRECISIÓN

Gracias a los recientes avances en inmunología, bioinformática, microbiología, ingeniería genética, biología de

sistemas, bioquímica sintética, nanotecnología, y en las ciencias ómicas, como la inmunogenética^m, se ha cambiado el paradigma de desarrollo de las vacunas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión, pasando del “aisla-inactiva/atenua-inocula” de la **vacunologíaⁿ clásica** al “descubre-valida-caracteriza-aplica”.¹¹ En este sentido, las principales estrategias para el diseño y desarrollo de las vacunas de precisión son:²¹

- **Vacunología inversa.** Esta estrategia consiste en la identificación de **nuevos antígenos que puedan emplearse en vacunas de precisión mediante un análisis *in silico*** de las estructuras del agente frente al que se desea inmunizar a una persona o población. Para ello, **se emplea la bioinformática para evaluar si son inocuas, la antigenicidad^o, el potencial de protección cruzada por similitudes con otras proteínas, etc.**, y se seleccionan **virtualmente moléculas que potencialmente pueden servir como antígenos**. Después, es necesario realizar una **caracterización experimental**, que consiste en la expresión y purificación de las moléculas seleccionadas con el objetivo de **comprobar la capacidad inmunogénica *in vivo***.
- **Vacunología estructural.** Se basa en el uso de la **cristalografía y la bioinformática para modelar tridimensionalmente proteínas que puedan ser consideradas como antígenos con el objetivo identificar las regiones o epítomos^p que sean más inmunogénicos**.
- **Vacunómica.** Se refiere al estudio de la **genómica, epigenómica y otras ómicas** en los individuos para entender **cómo afectan diferentes factores a las variaciones en la respuesta inmunitaria a las vacunas**. Esta estrategia establece un marco para la **comprensión y predicción de la respuesta inmune y efectos adversos a las vacunas actuales**, así como para el desarrollo de futuras vacunas personalizadas que tengan en cuenta aspectos individuales (como, por ejemplo, los polimorfismos genéticos), así como, vacunas terapéuticas para patologías no infecciosas (como, por ejemplo, el cáncer). Así, de cara al descubrimiento de nuevos antígenos, técnicas como el *Next Generation Sequencing* han generado mucho conocimiento que está permitiendo avanzar en el desarrollo de vacunas más precisas. En el campo

^mEstudio de las variaciones genéticas individuales del huésped asociadas a diferencias individuales en la respuesta inmunitaria a un mismo antígeno. Se habla de inmunogenómica cuando las variables de estudio son a nivel poblacional asociadas a diferencias poblacionales en las respuestas inmunitarias. ⁿCiencia multidisciplinar dedicada al estudio de las vacunas incluyendo desde los componentes antigénicos hasta el impacto de las estrategias de vacunación en la población. ^oCapacidad de una sustancia para actuar como antígeno. ^pRegión molecular en la superficie de un antígeno que es reconocida y se une a los anticuerpos desencadenando la respuesta inmune.

de la oncología, es posible emplear esta técnica para desarrollar una vacuna de precisión específica para un paciente concreto. Para ello, se extraen células tumorales y no tumorales del paciente y se estudia el genoma de ambas de cara a identificar las diferencias a nivel genómico o del patrón de expresión para poder seleccionar los antígenos óptimos.

- **Vacunología de sistemas.** Se trata de una estrategia que se basa en la **biología de sistemas** (para más información ver [Informe Anticipando sobre Biología de Sistemas](#)) para **identificar los diferentes factores y mecanismos moleculares subyacentes a la inmunidad y predecir las respuestas a las vacunas**. Esta estrategia abarca una visión amplia y **complementaria a las aportaciones de la vacunómica**, que permitirá explorar nuevos adyuvantes, nuevos tipos de vacunas y nuevos enfoques para la inmunización frente a patologías infecciosas y no infecciosas.

Todas las estrategias mencionadas permiten el diseño y desarrollo de estrategias de vacunación de precisión, contribuyendo por lo tanto a avanzar en la Medicina Personalizada de Precisión con vacunas más eficaces y precisas, pero también adaptables a las características de los pacientes. Además, los recientes avances tecnológicos y el mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos e inmunes están permitiendo explorar nuevos campos, más allá de las enfermedades infecciosas, donde podrían ser una estrategia efectiva como, por ejemplo, en oncología o alergología. A continuación, se abordarán aquellas áreas en las que la aplicación de las nuevas vacunas de precisión contribuirá a configurar la medicina del futuro.^{7,22,23}



APLICACIONES DE LAS VACUNAS DE PRECISIÓN

Los múltiples avances que están teniendo lugar en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión están revolucionando la investigación y la práctica clínica en muchos ámbitos de la medicina, gracias a una mejor comprensión de las enfermedades y de los factores que afectan a su desarrollo y evolución. En el campo de la inmunología y las vacunas, los avances están permitiendo generar un mayor conocimiento en torno a los mecanismos del sistema inmunitario y una mejor caracterización de los agentes patógenos y de la fisiopatología de distintas enfermedades. Todo ello, está guiando un cambio de paradigma desde la perspectiva “one size fits all” de la vacunología clásica, hacia una vacunación de precisión.⁷

Así, las nuevas aproximaciones en el desarrollo de vacunas y la optimización de las estrategias de vacunación actuales atendiendo a las características individuales de la población, están contribuyendo al desarrollo de vacunas para patologías infecciosas emergentes y reemergentes, vacunas para agentes infecciosos cuyo abordaje ha sido un reto (como, por ejemplo, el VIH), así como vacunas para patologías no infecciosas, como el cáncer o las alergias.

VACUNAS PARA AGENTES INFECCIOSOS

Como se ha mencionado anteriormente, las vacunas, junto con las medidas de higiene, son la principal

estrategia para la prevención y reducción de la morbi-mortalidad de enfermedades infecciosas, es decir, causadas por agentes infecciosos (virus, bacterias o parásitos).³ Sin embargo, las enfermedades infecciosas siguen siendo uno de los principales problemas de salud pública.^{17,18,19,20} A pesar de las múltiples vacunas aprobadas a nivel mundial, existen algunos agentes infecciosos para los cuales el desarrollo de la vacuna continúa siendo un reto como es el caso del VIH, la tuberculosis o la malaria, que se posicionan entre las principales causas de mortalidad en países de bajos y medianos ingresos.^{24,25}

VACUNAS PARA INFECCIONES VÍRICAS

En los últimos años, la degradación del medioambiente, los movimientos poblacionales y las aglomeraciones en áreas urbanas están favoreciendo la distribución de vectores de transmisión.^{3,23} A esto se le suma el hecho de que en los últimos años están apareciendo agentes infecciosos emergentes^s y reemergentes^t, como es el caso del brote de ébola (2014-2016),^{4,26} de la pandemia de COVID-19 (2020-2023), o el brote de viruela símica (2022), que, si bien han sido devastadoras, han puesto el foco en la necesidad del desarrollo de vacunas y estrategias de contención de forma rápida y eficaz.

El desarrollo estándar de las vacunas es un proceso largo (una media de 4-7 años) que precisa de la realización de numerosos estudios. El desarrollo de

^qExpresión que significa “una talla única para todo el mundo” y suele emplearse para hacer referencia a la visión clásica de la medicina en la que se busca una misma solución que pueda servir para todo el mundo en contraposición con el objetivo de la Medicina Personalizada de Precisión. ^oOrganismo vivo capaz de transmitir agentes infecciosos de un animal a otro o a un humano. Generalmente son artrópodos tales como, mosquitos, garrapatas, moscas, pulgas y piojos. ^pProvocada por un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial. ^rResurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida.

nuevas plataformas de vacunas de precisión supone una oportunidad para anticiparse a posibles brotes epidémicos y acelerar la generación de vacunas eficaces en posibles situaciones de emergencia sanitaria por patógenos emergentes o reemergentes.

Un ejemplo de ello ha sido el **desarrollo de la vacuna para el SARS-CoV-2**, que se aceleró enormemente gracias a los esfuerzos internacionales de investigación, y fue **aprobada** en menos de un año después de la identificación del virus.^{27,28} A raíz de este trabajo, se han desarrollado **nuevas plataformas de vacunas de precisión basadas en ARNm o adenovirus recombinantes** que permiten **manipular y adaptar el material genético de manera rápida para inducir la expresión de las proteínas inmunogénicas en los individuos, desencadenando la respuesta inmune**. Concretamente, **la primera vacuna basada en ARNm inició los ensayos clínicos justo dos meses tras la secuenciación del genoma del virus**, a partir de la cual se identificaron las 4 proteínas estructurales del virus entre las cuales, **la proteína S o espícula** se observó que jugaba un papel crítico en la infección y patogénesis, estableciéndose como **diana principal**.^{1,29}

Además, ante la incertidumbre generada durante la pandemia por SARS-CoV-2, se crearon grandes bases de datos con información de pacientes que ha permitido estudiar la variabilidad entre diferentes grupos poblacionales. Esto ha permitido definir diferentes factores de riesgo asociados con una mayor vulnerabilidad para padecer formas graves de la enfermedad, y establecer así **estrategias de vacunación personalizadas en función de las características de cada grupo poblacional**. De este modo, las primeras personas en vacunarse, además de colectivos profesionales esenciales y personas mayores de 80, 70 y 60 años, fueron las personas entre 16-18 y 60 con factores de riesgo, como personas inmunodeprimidas, o diabéticas.³⁰

Por otro lado, se ha planteado que la personalización de las vacunas frente a virus puede realizarse teniendo en cuenta la variabilidad en genes que pueden modular la respuesta inmune, y por lo tanto ayudar a desarrollar estrategias de inmunización individualizadas y más efectivas. Por ejemplo, se ha visto en un estudio poblacional que **la variabilidad en la respuesta inmune desencadenada por el virus de la rubeola puede deberse a**

polimorfismos genéticos en los genes del antígeno de linfocitos humanos (HLA) de clase I, ya que se han identificado alelos de este gen asociados con un aumento y otras con la disminución de la respuesta.⁷ Sin embargo, de momento no existen estudios clínicos destinados a mejorar las respuestas inmunitarias de las vacunas basadas en polimorfismos genéticos de las personas, si bien estos descubrimientos abren la puerta a un amplio abanico de posibilidades en el desarrollo de vacunas de precisión en el futuro.

VACUNAS PARA INFECCIONES BACTERIANAS

Si bien hay bacterias que son necesarias para el correcto funcionamiento del organismo, por lo general se trata de microorganismos patogénicos que se tratan con antibióticos.³¹ Sin embargo, el uso descontrolado de los mismos está provocando la aparición de **resistencias a los antibióticos (RAM)**, una de las principales amenazas para la salud pública global ya que dificultan el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes.^{32,29,30} En este sentido, **el desarrollo de vacunas de precisión que prevengan las infecciones bacterianas puede constituir una estrategia que contribuya a reducir el uso de antibióticos en el futuro**.³³

Por otro lado, el diseño de vacunas de precisión frente a antígenos de distintas cepas de bacterias permitirá en el futuro disponer de vacunas que cubran todo el espectro de cepas patogénicas de bacterias existentes ya que, en ocasiones, **las vacunas desarrolladas frente a una cepa pueden no ser efectivas frente a otras**. Por ello, es necesario **favorecer el desarrollo y adaptación de las vacunas para que sean efectivas frente a dichas cepas** dado que las vacunas frente a bacterias aprobadas hasta el momento **están basadas en plataformas clásicas**.^{30,31}

Un ejemplo de **vacuna basada en ARNm** que se encuentra aún en desarrollo es la vacuna **frente a la tuberculosis** causada por la bacteria *Mycobacterium Tuberculosis*.^{33,34} **La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que provoca neumonías graves y cuenta con la mayor tasa de mortalidad a nivel mundial**, por delante del VIH y el SIDA.³⁵ Si bien existe la **vacuna BCG** (*Bacilo de Calmette y Guérin*) para prevenir la infección y un **tratamiento antibiótico**, la creciente incidencia de tuberculosis



resistente a fármacos plantea la necesidad de desarrollar nuevas vacunas que permitan reducir la incidencia de la infección y las formas graves de la enfermedad.^{33,36}

Los esfuerzos para el desarrollo de vacunas de precisión frente a la tuberculosis están dirigidos a la **búsqueda de nuevos antígenos, adyuvantes y sistemas de liberación de antígenos**. Por ejemplo, **existen candidatos vacunales frente a la tuberculosis que se encuentran en estudios preliminares, como es el caso de la administración intravenosa o intranasal del ARNm que codifican el antígeno MPT83 o la proteína Hsp65 respectivamente**. De hecho, recientemente ha comenzado **un ensayo clínico en fase I para evaluar la eficacia de dos candidatos vacunales frente a la tuberculosis basados en ARNm en personas previamente vacunadas con BCG**.^{34,37}

VACUNAS PARA INFECCIONES PARASITARIAS

Las **enfermedades parasitarias** tienen un **gran impacto** especialmente en países **donde las condiciones climatológicas favorecen la propagación de vectores transmisores** de parásitos y las enfermedades que causan, como la **malaria** o la **leishmaniasis**.³⁸

La **malaria**, también conocida como **paludismo**, está causada por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten por la picadura de mosquitos y **es la enfermedad parasitaria más frecuente en humanos**. Esta enfermedad es **prevenible** si se hace un **control de los vectores o se somete a quimioprofilaxis a las personas que puedan estar expuestas a su picadura**, y existen **tratamientos destinados a evitar las formas graves de la enfermedad**.^{39,40} Sin embargo, las resistencias a los fármacos antipalúdicos, la distribución de mosquitos transmisores y su resistencia a insecticidas, hacen indispensable el desarrollo de nuevas estrategias de prevención de la enfermedad. En este sentido, **se ha desarrollado una vacuna que se administra a población pediátrica de áreas donde la malaria es endémica basada en proteínas y epítomos específicos del parásito**, pero ha demostrado un nivel de protección limitado a la infección por la especie *Plasmodium falciparum*. En este contexto, **se están desarrollando nuevas aproximaciones para generar mejores vacunas frente a antígenos de la superficie del parásito o de diferentes fases del ciclo parasitario**.

Por ejemplo, se están evaluando en fases preclínicas y en estudios fase I, diferentes **vacunas basadas en ARNm asociadas a nanopartículas lipídicas** que codifican proteínas esenciales en el desarrollo de *Plasmodium falciparum* (PfCSP y Pfs25) lo que permite bloquear el ciclo de vida del parásito en diferentes fases.³⁷

VACUNAS EN ONCOLOGÍA

La mejor comprensión de los mecanismos moleculares en la respuesta inmune frente a procesos no infecciosos ha permitido plantear la **posibilidad de diseñar vacunas para el tratamiento de enfermedades oncológicas**. Las células cancerosas sufren mutaciones genéticas que **alteran la expresión normal de proteínas** y presentan en su membrana celular **antígenos característicos o neoantígenos** que pueden ser reconocidos por los linfocitos T y activar al sistema inmune.²² Sin embargo, las células cancerosas también desarrollan mecanismos que les permiten evadir o incluso silenciar al sistema inmune, por lo que este “reconocimiento” no suele darse en la mayoría de los casos.^{15,39} Esto presenta una **gran oportunidad para el desarrollo de vacunas de precisión en el área de la oncología** que permitan **inducir en los pacientes una respuesta inmune frente a antígenos específicos de su tumor**.⁴¹

Además, **la gran mayoría de las mutaciones que presentan las células cancerosas son específicas de cada tumor**, por lo que **es posible desarrollar vacunas de precisión personalizadas para cada paciente**.^{22,42} En este sentido, las **tecnologías de secuenciación masiva o NGS** (por sus siglas en inglés, *Next Generation Sequencing*), permiten **identificar el mutanoma**, es decir, **todas las mutaciones** que presentan las células de un tumor de un paciente con cáncer. Con técnicas computacionales y el conocimiento de la biología de sistemas, es posible **predecir qué neoantígenos presentarán estas células** en su membrana o cuáles resultarán **más fácilmente reconocibles por el sistema inmune y producirlos** mediante técnicas de **ingeniería genética**. Por último, estas moléculas se introducen en **nanopartículas lipídicas** para ser administradas como vacunas de precisión a los pacientes.^{22,43}

La **eficacia, seguridad e inmunogenicidad** de esta aproximación se está evaluando en **ensayos clínicos en**

fase I para el tratamiento del melanoma con vacunas de precisión donde, en algunos casos, se observó la remisión completa del cáncer.⁴²

Estos resultados del uso de vacunas de precisión en melanoma son prometedores, posicionándolas como una **estrategia factible y segura para el abordaje del cáncer, capaz de inducir una respuesta inmune específica robusta en los pacientes**. De hecho, se ha planteado el desarrollo de vacunas de precisión basadas en neoantígenos para otros tipos de tumores como, por ejemplo, el **glioblastoma, el cáncer de mama, el cáncer de páncreas y los carcinomas hepatocelulares**, que ya cuentan con ensayos clínicos específicos.⁴⁴

De hecho, es destacable que **existen varios proyectos y consorcios nacidos con el objetivo de promover la generación de vacunas de precisión en cáncer** como el Consorcio para la Vacuna Activamente Personalizada contra el Glioma o GAPVAC (por sus siglas en inglés, *Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium*) y el Consorcio para el desarrollo de una vacuna contra el Carcinoma Hepatocelular o HEPAVAC (por sus siglas en inglés, *Cancer Vaccine development for Hepatocellular Carcinoma Consortium*).³⁶ Este tipo de consorcios surgen con el objetivo de aplicar **el creciente conocimiento en genómica y biología de sistemas en la identificación de mutaciones presentes en tumores de grupos de pacientes para el desarrollo de vacunas de precisión** específicas para determinados grupos poblacionales.⁴²

VACUNAS PARA ALERGIAS

La **alergia** es una **reacción de hipersensibilidad en la que las células de nuestro sistema inmune responden frente a antígenos que, en principio**, son inoos, desencadenando una reacción inflamatoria de diferentes niveles de gravedad y afectando considerablemente a la calidad de vida de las personas.^{45,46}

La **vacunación terapéutica con alérgenos, o terapia alérgeno-específica**, consiste en la **administración de dosis pequeñas y controladas del alérgeno** a la persona que padece la alergia durante largos periodos de tiempo. En este caso, con las vacunas no se busca desencadenar una respuesta, sino evitar la exacerbación de la misma y se ha visto que **reduce la inflamación y previene la progresión de síntomas**.^{46,47}

Sin embargo, a pesar de que **la vacunación terapéutica** frente a alergias es una medida **eficaz y segura para la prevención de formas graves de las alergias**, está limitada a la **capacidad de obtener extractos de calidad de los alérgenos**. En este contexto, la **caracterización molecular de los alérgenos que causan enfermedad en los distintos individuos** está permitiendo desarrollar nuevas vacunas basadas en ADN que codifica el alérgeno envuelto en una partícula similar a virus, o vacunas basadas en alérgenos recombinantes unidos a distintos tipos de portadores, **que han obtenido resultados prometedores para la vacunación profiláctica frente a las alergias, actuando de una manera mucho más específica en modelos preclínicos y clínicos**.⁴⁷



RETOS

A pesar del papel fundamental que han jugado **las vacunas** a lo largo de los años **en términos de prevención de enfermedades** y los numerosos **avances producidos en los últimos años en torno al desarrollo de nuevas vacunas y estrategias para la vacunación de precisión**, es necesario afrontar **retos y limitaciones**. Las vacunas de precisión se encuentran en etapas tempranas de desarrollo y aún no están implantadas en la práctica clínica, por lo que se han identificado **retos relacionados fundamentalmente con la investigación y su diseño**. Sin embargo, es posible anticipar otros **retos relacionados con su traslación a la práctica clínica y retos éticos y sociales** que es importante tener en consideración de cara a mejorar el grado de **protección de las personas frente a distintas patologías**, contribuyendo a su vez a una **mejor protección de la población en la medicina del futuro**.^{1,41}

RETOS DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DE VACUNAS DE PRECISIÓN

Los avances tecnológicos han permitido profundizar en el conocimiento sobre el sistema inmunitario y los factores que condicionan la respuesta inmune, contribuyendo al desarrollo de las vacunas de precisión. Sin embargo, a pesar de los años de **investigación y desarrollo de nuevas vacunas y estrategias de vacunación en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión**, se identifican retos que son necesario abordar.^{1,41}

- **El limitado conocimiento de la influencia de los factores individuales a la respuesta inmune.** El sistema inmune se caracteriza por ser uno de los más complejos del organismo y en el que existe una gran variabilidad, no sólo entre individuos, sino

también entre las respuestas producidas por un mismo individuo ante distintos antígenos. Sin embargo, aunque se han identificado algunos factores, tales como la edad o el sexo, relacionados con el grado de respuesta inmune que generan, es necesario investigar en otros que puedan afectar a la eficacia de las vacunas de precisión, como puede ser la variabilidad genética de los individuos.⁷

- **La variabilidad de los agentes frente a los que se dirigen las vacunas de precisión.** A los factores individuales se les suma la elevada variabilidad que pueden presentar algunos patógenos, como el virus de la Hepatitis C o el virus de la gripe, del que incluso surgen cepas nuevas periódicamente. Esto dificulta el desarrollo de una vacuna de precisión que prevenga de infecciones futuras por estos agentes, y requiere de un constante estudio y adaptación de las estrategias de prevención con vacunas disponibles.^{1,48}
- **Las dificultades para identificar y definir los antígenos específicos asociados al desarrollo de la patología.** Como se ha visto previamente, es fundamental para el diseño y desarrollo de vacunas identificar y definir los antígenos que desencadenen la respuesta inmune más precisa en cada caso. El desarrollo de las ciencias ómicas está contribuyendo a la identificación de estos antígenos, pero la elevada variabilidad de algunos patógenos y la complejidad de enfermedades como el cáncer, dificultan la caracterización a nivel molecular y con ello, la selección de los antígenos.^{1,22,42}
- **Los mecanismos de evasión de la respuesta inmune de los agentes frente a los que se dirige la vacuna.** Los agentes infecciosos y las células cancerosas han desarrollado mecanismos que les

permiten evadir o incluso modular la respuesta inmune, dificultando la generación de inmunidad con vacunas de precisión. Por ejemplo, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus de ARN que infecta los linfocitos T CD4 y se integra en el ADN de la célula infectada. Una vez integrado, pueden generarse nuevas copias del virus para infectar nuevas células, o bien puede mantenerse en estado latente dando lugar a un reservorio del virus inactivo que permanece invisible tanto al sistema inmune como a los fármacos antivirales, lo que ha dificultado a lo largo de los años tanto el desarrollo de tratamientos como de vacunas eficaces.^{49,50}

- **Los tiempos prolongados de estudio y desarrollo de las vacunas de precisión.** El diseño y desarrollo de las vacunas de precisión es un proceso complejo que requiere tiempo para su ejecución. Si bien se está trabajando en este sentido, actualmente es necesario reducir los plazos desde que se inicia el desarrollo de una vacuna de precisión hasta que está disponible para administrar a la población.

RETOS DE TRASLACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las vacunas de precisión se encuentran en vías de investigación y desarrollo, por lo que en general su implantación en la práctica clínica no es todavía una realidad. Sin embargo, es posible plantear **retos para la implementación y traslación a la práctica clínica de los nuevos descubrimientos en este sentido.**^{1,41}

- **Los elevados costes de las estrategias de vacunación personalizadas.** Aunque se están reduciendo los costes de algunas tecnologías, el análisis y la caracterización personalizada de los individuos, la identificación de antígenos específicos, así como la adaptación de las vacunas a dichas características supone un coste más elevado que las estrategias de vacunación clásicas, lo que puede suponer un reto de cara a la traslación a la práctica clínica de las vacunas de precisión.

- **La reducida estabilidad de las vacunas basadas en ARNm.** Las vacunas basadas en ARNm han supuesto una revolución tras la pandemia de COVID-19, fomentando la investigación y el desarrollo de vacunas basadas en esta tecnología. Sin embargo, a pesar de la facilidad para manipular el ARNm, su estabilidad es muy limitada, y requiere unas condiciones muy estrictas que garanticen que se mantiene la cadena de frío durante el almacenamiento y transporte, lo que supone un reto para la práctica clínica con vacunas basadas en ARNm.

RETOS ÉTICOS Y SOCIALES

De cara a avanzar en la configuración de la medicina del futuro, es fundamental **abordar retos éticos y sociales de las vacunas de precisión** de cara a garantizar que estas innovadoras vacunas beneficien a toda la sociedad de manera justa y segura.

- **La inequidad de acceso a las vacunas.** Hoy en día, el acceso a las vacunas sigue siendo un reto en determinadas zonas del mundo. Generalmente, la falta de infraestructuras sanitarias, la falta de recursos económicos para la compra de vacunas y la marginalización de comunidades necesitadas es uno de los principales problemas a nivel de salud pública mundial.¹ Esto tiene implicaciones éticas y supone un compromiso social, ya que muchas enfermedades transmisibles son endémicas en países con escasez de recursos.
- **La desconfianza por parte de la población.** El acceso a información procedente de fuentes no contrastadas está provocando olas de desinformación en cuanto a salud, lo que supone un problema para la misma. En el caso de las vacunas, en los últimos años se ha despertado un “movimiento antivacunas” que ha provocado un descenso del número de personas vacunadas frente a distintos patógenos en todo el mundo, poniendo en riesgo la salud pública global, ya que se han desencadenado brotes de enfermedades infecciosas graves que podrían haberse evitado con la vacunación.¹



CONCLUSIONES

Las vacunas han supuesto uno de los mayores avances en la historia de la medicina reduciendo la morbi-mortalidad de algunas enfermedades e incluso, en algunos casos, contribuyendo a su eliminación y erradicación. Tradicionalmente, las vacunas se han desarrollado para la prevención de enfermedades infecciosas mediante la inducción de la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos y células T, si bien, partiendo de esta base científica, el estudio de las vacunas se ha ido ampliando a otras áreas tales como la oncología o las alergias. Sin embargo, la elevada diversidad de la constitución genética de las personas y de los agentes infecciosos hace que la efectividad de las vacunas varíe.

En este contexto, **los avances tecnológicos y las ciencias ómicas han permitido estudiar y comprender estas diferencias y aplicarlas al estudio de las vacunas con el objetivo de generar vacunas más efectivas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.** Todo ello ha cambiado el paradigma del diseño y desarrollo de vacunas evolucionando hacia las vacunas de precisión.

Las **vacunas de precisión tienen en cuenta** distintos factores como son, las **características genéticas de la enfermedad o del patógeno** en cuestión, **la edad, las patologías asociadas con inmunodeficiencias, las vías de administración o los agentes potenciadores de la respuesta inmune** que pueden ser utilizados como adyuvantes, con el fin último de optimizar y personalizar todo lo posible la vacuna a cada individuo. De este modo, se prevé que las vacunas de precisión cambiarán el paradigma de la prevención y el abordaje de las enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica es todavía limitada y, de cara a avanzar en su implementación se deben tener en cuenta una serie de recomendaciones.

RECOMENDACIONES

- **Generar información que permita estratificar a la población.** Con el objetivo de avanzar en vacunación de precisión y partiendo de la experiencia obtenida durante la pandemia por COVID-19, la estratificación de la población según su vulnerabilidad y respuesta a las vacunas es clave para investigar y establecer estrategias para el desarrollo vacunas de precisión. De esta manera, es posible tener en cuenta grupos de población con características similares de cara a la personalización de las vacunas, pero también para contener el coste que supondría el desarrollo de vacunas a nivel individual.
- **Evaluar a los pacientes antes de administrar vacunas.** Cada vez es mayor el conocimiento en torno a los factores que afectan al sistema inmune y la respuesta a las vacunas, por tanto, antes de administrar vacunas de manera generalizada es necesario evaluar al paciente a fin de realizar las adaptaciones que sean necesarias de acuerdo a su perfil para conseguir una respuesta inmune óptima.
- **Incorporar e integrar nuevas tecnologías que permitan la ampliación del repertorio de vacunas para incrementar la precisión y adecuación de las vacunas a cada caso.** Por ejemplo, la aplicación de las ciencias ómicas permite estudiar la variabilidad genética de las enfermedades y de los patógenos permitiendo hacer una selección más fina de los antígenos que inducen la inmunidad. Otro ejemplo, es el uso de nuevos diseños de vacunas de precisión que permiten abordar la variabilidad antigénica pudiendo seleccionar e incluir varios antígenos que sean relevantes para inducir la protección dentro de una misma vacuna que cubran distintas cepas del patógeno.

VACUNAS DE PRECISIÓN

Por otro lado, está también el uso de nuevas vías de administración o adyuvantes que permitan mejorar la respuesta inmunitaria.

- **Favorecer el diseño de vacunas con una composición sencilla que facilite el desarrollo y adaptación de nuevas vacunas.** Por ejemplo, la generación de vacunas modernas basadas en ácidos nucleicos que facilitan la adaptación, o las basadas en replicones de ARN que se auto amplifican para reducir la dosis que se administra.
- **Aplicar el conocimiento generado en vacunas de precisión a la mejora de vacunas ya disponibles.** Por ejemplo, las vacunas para infecciones como la gripe, el virus respiratorio sincitial son vacunas con muchos años de experiencia en la práctica que, si bien se han mejorado levemente, su efectividad es todavía subóptima, lo cual es especialmente relevante para pacientes más vulnerables.
- **Concienciar sobre las vacunas y su importancia para la prevención y control de enfermedades y epidemias a diferentes niveles.** La necesidad de concienciar a la población sobre la importancia de las vacunas es clara, sobre todo, porque en el caso de enfermedades infecciosas la vacunación de la población es esencial para prevenir la expansión de los patógenos. Sin embargo, es necesario también concienciar a la comunidad científica y a la industria para fomentar la investigación y desarrollo de vacunas de precisión que sean más efectivas y que, además, permitan estar preparados frente a posibles epidemias.
- **Aumentar la inversión en I+D para generar vacunas de precisión.** Para generar vacunas de precisión, es necesario invertir en recursos que permitan fortalecer las capacidades de la industria dedicada al desarrollo de vacunas, así como, al propio sistema sanitario para la creación de laboratorios y unidades de investigación que permitan avanzar en la investigación, desarrollo y, en última instancia para favorecer la implementación de vacunas de precisión.

1. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(2):83-100. doi:10.1038/s41577-020-00479-7.
2. Forcada JA. Generalidades de las vacunas. Asociación Española de Vacunología. Published online January 7, 2019.
3. Borriello F, van Haren SD, Levy O. First International Precision Vaccines Conference: Multidisciplinary Approaches to Next-Generation Vaccines. *mSphere.* 2018;3(4). doi:10.1128/msphere.00214-18.
4. Bragazzi NL, Gianfredi V, Villarini M, et al. Vaccines meet big data: State-of-the-Art and future prospects. From the classical 3is ("isolate-inactivate-inject") vaccinology 1.0 to vaccinology 3.0, vaccinomics, and Beyond: A historical overview. *Front Public Health.* 2018;6. doi:10.3389/fpubh.2018.00062.
5. 33a Asamblea Mundial de La Salud.; 1980. Accessed May 25, 2023. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/196176/WHA33_1980-REC-1_spa.pdf
6. Vacunas e Inmunización. Organización Mundial de la Salud (OMS). Accessed May 24, 2023. https://www.who.int/es/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
7. Jia S, Li J, Liu Y, Zhu F. Precision immunization: a new trend in human vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(3):513-522. doi:10.1080/21645515.2019.1670123.
8. Soni D, Van Haren SD, Idoko OT, et al. Towards Precision Vaccines: Lessons From the Second International Precision Vaccines Conference. *Front Immunol.* 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.590373.
9. Barman S, Soni D, Brook B, Nanishi E, Dowling DJ. Precision Vaccine Development: Cues From Natural Immunity. *Front Immunol.* 2022;12. doi:10.3389/fimmu.2021.662218.
10. Callaway E. The race for Coronavirus vaccines. *Nature.* 2020;580. doi:10.1038/d41586-020-01221-y.
11. Gebre MS, Brito LA, Tostanoski LH, Edwards DK, Carfi A, Barouch DH. Novel approaches for vaccine development. *Cell.* 2021;184(6):1589-1603. doi:10.1016/j.cell.2021.02.030.
12. Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine.* 2021;39(16):2190-2200. doi:10.1016/j.vaccine.2021.03.038.
13. Vaccines before the pandemic. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. Published online 2023. Accessed October 9, 2023. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>
14. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(17):5884-5892. doi:10.1093/nar/gkq347.
15. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Molecular Therapy.* 2008;16(11):1833-1840. doi:10.1038/mt.2008.200.
16. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity.* 2005;23(2):165-175. doi:10.1016/j.immuni.2005.06.008.
17. Gutiérrez-Álvarez J, Honrubia JM, Sanz-Bravo A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccine based on a propagation-defective RNA replicon elicited sterilizing immunity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(43). doi:10.1073/pnas.2111075118.
18. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020;19(8):810-812. doi:10.1038/s41563-020-0746-0.
19. COV20-00237 Plataformas de desarrollo de vacunas bioseguras contra SARS-CoV-2. NavarraBiomed. Centro de Investigación Biomédica. Published 2020. Accessed September 5, 2023. <https://www.navarrabiomed.es/es/investigacion/proyectos/cov20-00237-plataformas-de-desarrollo-de-vacunas-bioseguras-contrasars-cov>
20. Correa VA, Portilho AI, De Gaspari E. Vaccines, adjuvants and key factors for mucosal immune

- response. *Immunology*. 2022;167(2):124-138. doi:10.1111/imm.13526.
21. González-Romo F, Picazo JJ. Development of new vaccines. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(8): 557-568. doi:10.1016/j.eimc.2015.06.013.
 22. Sahin U, Türeci Ö. Personalized Vaccines for Cancer Immunotherapy. <http://science.sciencemag.org/>
 23. Tulaeva I, Kratzer B, Campana R, et al. Preventive Allergen-Specific Vaccination Against Allergy: Mission Possible? *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01368.
 24. Las 10 principales causas de defunción. Organización Mundial de la Salud. Published December 9, 2020. Accessed June 5, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
 25. Infectious Diseases and Vaccines. The World Bank. Published 2023. Accessed June 5, 2023. <https://www.worldbank.org/en/topic/infectiousdiseases>
 26. Arsuaga M, de la Calle-Prieto F, Negrodo Antón A, Vázquez González A. Emerging viral infections and hepatotropic virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(8):508-515. doi:10.1016/j.eimc.2016.04.005.
 27. Desarrollo de Vacunas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. Published 2020. Accessed June 5, 2023. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%E2%80%9119/desarrollo-de-vacunas/>
 28. Cronología: actuaciones del Consejo en relación con la COVID-19. Consejo Europeo. Published May 2, 2023. Accessed June 5, 2023. <https://www.consilium.europa.eu/es/policias/coronavirus/timeline/>
 29. Shi J, Wang G, Zheng J, et al. Effective vaccination strategy using SARS-CoV-2 spike cocktail against Omicron and other variants of concern. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41541-022-00580-z.
 30. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la P de P y R de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación Frente a COVID-19 En España.; 2020.
 31. Bacteria. National Human Genome Research Institute (NHGRI). Published June 2, 2023. Accessed June 6, 2023. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Bacteria#:~:text=Las%20bacterias%20son%20organismos%20procariotas,extremas%20de%20temperatura%20y%20presi%C3%B3n>
 32. AEMPS. PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS 2022-2024.; 2022. Accessed June 6, 2023. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
 33. Frost I, Sati H, Garcia-Vello P, et al. The role of bacterial vaccines in the fight against antimicrobial resistance: an analysis of the preclinical and clinical development pipeline. *Lancet Microbe*. 2023;4(2):e113-e125. doi:10.1016/S2666-5247(22)00303-2.
 34. Bacterial Vaccines in Clinical and Preclinical Development 2021; 2022. <http://apps.who.int/bookorders>
 35. Tuberculosis. Published online April 21, 2023. Accessed September 7, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
 36. BCG Vaccines: WHO Position Paper; 2018.
 37. Matarazzo L, Bettencourt PJG. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1172691.
 38. About Parasites. Centers for Disease Control and Prevention.
 39. Estrategia Técnica Mundial Contra La Malaria 2016 - 2030.; 2016. Accessed June 6, 2023. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240031357>
 40. Paludismo. Organización Mundial de la Salud. Published March 29, 2023. Accessed June 6, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
 41. Brisse M, Vrba SM, Kirk N, Liang Y, Ly H. Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.583077.
 42. Hu Z, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(3):168-182. doi:10.1038/nri.2017.131.



43. Sahin U, Derhovanesian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222-226. doi:10.1038/nature23003.
44. Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):e450-e458. doi:10.1016/S1470-2045(22)00372-2.
45. Agache I, Alonso Lebrero E, Álvarez-Perea A, et al. *El Libro de Las Enfermedades Alérgicas*. 2nd ed. (Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jaúregui I, Senent CJ, eds.). Fundación BBVA; 2021.
46. Martín-Cruz L, Sevilla-Ortega C, Angelina A, et al. From trained immunity in allergy to trained immunity-based allergen vaccines. *Clinical and Experimental Allergy*. 2023;53(2):145-155. doi:10.1111/cea.14261.
47. Tulaeva I, Kratzer B, Campana R, et al. Preventive Allergen-Specific Vaccination Against Allergy: Mission Possible? *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01368.
48. Hepatitis C. Organización Mundial de la Salud (OMS). Published June 24, 2022. Accessed June 7, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
49. Desafíos Globales. SIDA. Naciones Unidas. Accessed June 7, 2023. <https://www.un.org/es/global-issues/aids#:~:text=Desde%20el%20inicio%20de%20la,VIH%20son%20mujeres%20y%20ni%C3%B1as>
50. VIH y SIDA. Organización Mundial de la Salud. Published April 19, 2023. Accessed June 7, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

VACUNAS DE PRECISIÓN





Informe Anticipando
Microbioma



Informe Anticipando
Medicina Preventiva Personalizada



Informe Anticipando
Biología de sistemas

2018



Informe Anticipando
Bioimpresión



Informe Anticipando
Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión



Informe Anticipando
Ciencias ómicas

2019



Informe Anticipando
Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia Génica



Informe Anticipando
Inteligencia Artificial: retos éticos y legales



Informe Anticipando
Exposoma

2020



Informe Anticipando
Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento



Informe Anticipando
Nanomedicina



Informe Anticipando
Epigenómica

2021



Informe Anticipando
Nucleoma 4D



Informe Anticipando
Radiómica



Informe Anticipando
Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la Medicina Personalizada de Precisión

2022



2023

Informe Anticipando
**Aplicaciones de la Inteligencia
Artificial en Medicina
Personalizada de Precisión**

