



INDICE

1. Introducción
 2. Las vacunas
 - 2.1 Conceptos generales
 - 2.2 Vacunas en fase de descubrimiento de antígenos
 - 2.3 Vacunas en fase pre-clínica
 - 2.4 Vacunas en fase clínica
 - 2.5 Otras vacunas
 3. Aspectos clave para el desarrollo de futuras vacunas
 4. Conclusiones
- Referencias

1. INTRODUCCION

Los Virus Herpes Simplex (VHS), VHS-1 y VHS-2 son virus que infectan al ser humano y que han co-evolucionado con él desde tiempo inmemorial, probablemente, ¿desde hace cientos de miles, o millones de años? La infección inicialmente puede hacerse evidente o pasar inadvertida para la persona, aunque no para su organismo que tratará de luchar por medio de su sistema inmunológico. Tras la infección primaria el virus persiste en el organismo, mediante dos estados que se denominan estado de latencia (infección latente y que no produce virus infeccioso) y estado de reactivación (o infección productiva), el paso de un estado a otro puede variar mucho entre los seres humanos.

Aparentemente la infección puede ser sintomática o asintomática, es decir que produzca síntomas y lesiones evidentes, o que haya ausencia de lesiones y no produzca síntomas, (o estos no se relacionen con la infección del virus). El estado latente y el de reactivación, parece que no están perfectamente delimitados, ni tampoco los estados en los que el virus puede transmitirse de una persona a otra. Además en el caso del VHS una parte del virus puede permanecer latente, y otra reactivarse.

El virus es neurotrópico, es decir, tiene la capacidad de infectar células del sistema nervioso. Durante el estado de latencia, el virus permanece en el núcleo de las células neuronales (ganglios sensitivos normalmente de la raíz dorsal, aunque también puede alcanzar los ganglios del sistema nervioso

simpático)(1), evitando o minimizando el ataque del sistema inmunológico, lo que garantiza su “supervivencia” o persistencia en el organismo.

La infección por VHS afecta e incide en una gran parte de la población, siendo una preocupación para la sociedad y para las organizaciones que controlan la salud mundial, como es la Organización Mundial de la Salud OMS. La OMS dentro del Proyecto de estrategia mundial contra las ITS Infecciones de Transmisión Sexual 2016-2021(2), determina como innovaciones prioritarias conseguir una mayor variedad de vacunas para prevenir la adquisición de estas enfermedades y especialmente el virus del herpes simple.

Es una necesidad el controlar la expansión de la infección del VHS y reducir su incidencia. El riesgo de contraer el virus, cada vez es más elevado, se produce a una edad más temprana y si finalmente se produce podrá afectar a la salud y especialmente a la salud sexual, de las personas, en caso de infección genital. También existe un riesgo de transferencia del virus al gestante o recién nacido, desde una madre infectada, siendo el parto el momento más probable, y en el peor de los casos pudiendo llegar a ocasionar enfermedad neurológica grave.

Además la infección por el VHS aumenta también el riesgo de contraer otras infecciones, como por ejemplo el VIH, virus que puede ocasionar el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Este hecho hace aumentar también la incidencia de infección por VIH (3).

Paralelamente reducir la enfermedad de las personas infectadas con VHS es otra de las cuestiones importantes.

Un aspecto alentador a tener en cuenta, es el éxito de la vacuna contra la varicela, un virus herpes perteneciente a la misma subfamilia que el VHS, y que ha permitido disminuir la transmisión del virus y proteger contra la enfermedad.

2. LAS VACUNAS

2.1 CONCEPTOS GENERALES

Las vacunas son preparados biológicos diseñados para proporcionar, una vez administrados, inmunidad ante una determinada enfermedad, en el caso que nos ocupa, en el ser humano. Y es el método más empleado para prevenir enfermedades infecciosas.

Las vacunas pueden ser profilácticas o “preventivas” y terapéuticas o “curativas”. Es decir, en el caso de enfermedades infecciosas prevenir o evitar la infección de una persona sana, y curar o mejorar la enfermedad en el caso de una persona infectada, respectivamente.



El campo de las vacunas, es uno de los más importantes y que más están evolucionando, en la investigación biomédica actual (4).

Existen diferentes estrategias para adquirir o potenciar la inmunidad y concretamente la **inmunogenicidad**, o capacidad que tiene el sistema inmunológico, (que es nuestro sistema de defensa natural para mantener el equilibrio ante agresiones externas o internas), de reaccionar ante un **antígeno** (elemento o molécula extraña del virus, normalmente una proteína, que reconoce el sistema inmune), sí porque también existen proteínas del virus no inmunogénicas para el sistema inmune. La parte del antígeno a la que se unen las moléculas o células del sistema inmune, se denomina **epítipo**.

El antígeno, por tanto, es el componente activo de la vacuna. Algunas veces el antígeno se acompaña de otro componente, un **adyuvante**, sustancia que aumenta o potencia el antígeno, al mantenerlo más tiempo en el lugar de la infección, y hace que se estimulen con mayor intensidad nuestras defensas y mejoren su eficacia. La vacuna por último puede contener pequeñas cantidades de otras sustancias, como por ejemplo **estabilizantes** que aseguran que la vacuna seguirá siendo efectiva hasta su uso.

Por tanto el objetivo de la vacuna es administrar antígenos que provoquen inmunogenicidad, y la potencien de manera que ayude a nuestro sistema inmunológico a combatir el virus y la infección. Una vacuna terapéutica efectiva debe inducir una inmunidad mejor y más potente que la provocada por la infección natural, que no consigue prevenir las recurrencias. En cualquier caso se especula que una vacuna terapéutica que no resulte efectiva, puede llegar a resultar útil como vacuna profiláctica (preventiva).

El objetivo ideal de una vacuna es la erradicación del virus, pero esta seguramente será difícil de lograr, por lo que los objetivos clínicos de la vacuna se centran en conseguir reducir la enfermedad o las lesiones, reducir las recurrencias, reducir la diseminación del virus, y paralelamente mejorar las respuestas del sistema inmune, generando anticuerpos neutralizantes y mejorando las respuestas de células T.

Los tipos de vacunas en desarrollo utilizadas para combatir el VHS, principalmente son:

-**vacunas con virus vivos atenuados**. Son una forma debilitada del virus, producido en el laboratorio, virus con delección o eliminación de algunas proteínas (virus mutante), garantizando que no inducirá enfermedad. Ofrece protección a largo plazo.

-**vacunas con virus inactivados.** Vacunas formadas por una versión del virus inerte. Este se inactiva con productos químicos, calor o radiación. Estas son más seguras que las anteriores.

-**vacuna de subunidades.** Utiliza proteínas específicas del virus y ofrece una respuesta inmunitaria fuerte dirigida a esas proteínas específicas. Es posible que se requieran dosis de refuerzo para tener una protección continua.

-**vacuna de ADN.** Inyección directa del ADN viral que codifica la proteína antigénica que se quiere conseguir. Son fáciles y económicas de diseñar y producir.

-**vacuna de péptidos.** Vacuna producida en laboratorio, mediante la secuenciación previa de la porción localizada del ADN del genoma del virus.

-**vacuna recombinante.** Una porción del genoma, responsable de la elaboración del antígeno que se quiere producir, se inserta en otro microorganismo de forma que fabrique el antígeno en grandes cantidades, y posteriormente se recoge y purifica para obtener la vacuna.

Vías de administración. Las vacunas se administran principalmente por vía intramuscular, vía subcutánea o vía intranasal.

Fases de desarrollo de las vacunas.



Fase de investigación de antígenos. Es la fase inicial del proceso, se seleccionan varias posibles proteínas del virus y se analizan para la elección de los antígenos de la vacuna. La selección se realiza mediante computadora (“in silico”) de una lista de genes responsables de la producción de las proteínas que pudieran servir de antígenos (vacunología inversa), o mediante la producción directa de determinados epítomos (vacunología estructural). Otra estrategia esta encaminada al descubrimiento de los epítomos que se unen ávidamente a los receptores de los linfocitos, con el propósito de estimular su respuesta (inmunómica)(4).



Fase pre-clínica. Estudios que se deben realizar en sistemas biológicos diferentes del ser humano. El objeto es caracterizar la eficacia y la seguridad de la vacuna administrándola a animales y empleando también sistemas “in vitro”.

Fase clínica. Estudios que se realizan en el ser humano. El paso de la fase preclínica a la clínica está sujeto a la obtención de la aprobación por parte de las autoridades regulatorias de fármacos correspondientes,

(cómo por ejemplo la FDA en USA, o la EMA en Europa). En estos ensayos normalmente se emplean dos grupos paralelos de participantes, que se forman de manera aleatoria, al azar; se administra a un grupo la vacuna en estudio, y al otro grupo se administra un placebo, o sustancia inocua sin ningún compuesto activo. Estos ensayos son casi siempre “doble ciego”, es decir con los

participantes y el investigador “cegados”, ninguno sabe a quién se le administra la vacuna y a quién el placebo, hasta el final del ensayo.

El criterio de valoración del ensayo clínico tiene en cuenta, por un lado la eficacia de la vacuna, y por otro lado la seguridad del tratamiento en estudio, documentando las reacciones o efectos adversos negativos en los participantes.

La fase I es la primera etapa de pruebas en seres humanos, los grupos son de pequeño tamaño. En la fase II, tras haber completado con éxito la fase I, la vacuna pasa a ser evaluada en un grupo mayor de participantes. También se busca calcular la dosis más apropiada para emplear en los estudios subsiguientes o establecer el programa de vacunación si se requieren varias dosis, entre otras cuestiones. Por último en la fase III, el ensayo implica a un número considerable de participantes. El objetivo principal en esta fase es demostrar o confirmar para las vacunas, el beneficio terapéutico a través del uso de criterios de valoración clínicos importantes.

Una vez superada la fase III, la vacuna esta lista para ser aprobada, proceder a su registro, y comercializarse posteriormente.

Todo este proceso, desde la fase de descubrimiento del antígeno, hasta la aprobación, registro y comercialización de la vacuna, puede necesitar un tiempo de entre 10 a 12 años.

La única vacuna contra VHS que llegó hasta la fase clínica III, no la superó. Fue una vacuna de subunidades dirigida contra la proteína gD. La vacuna no protegió del herpes genital contra VHS-2, pero sí contra VHS-1. Las respuestas inmunes provocadas se limitaron a unos pocos epítomos, la respuesta de anticuerpos neutralizantes fue transitoria y la vacuna no indujo células CD8+ específicas del virus (5). Por eso ahora hay partidarios de cambiar el enfoque, y de desarrollar vacunas con virus vivos atenuados, que contienen una gran variedad de antígenos diferentes del virus y pueden generar respuestas inmunes a múltiples epítomos (6).

2.2 VACUNAS EN FASE DE DESCUBRIMIENTO DE ANTIGENOS

La empresa norteamericana PROTECTUS BIOSCINECES está desarrollando la vacuna terapéutica “GeneVax® prime/VesiculoVax™”, vacuna contra el VHS-2, que se encuentra actualmente en la fase de descubrimiento de antígenos (7).

2.3 VACUNAS EN FASE PRE-CLINICA.

Uno de los aspectos importantes a destacar es que los experimentos de vacunas en animales usan epítomos de células T humanas, pero uno de los problemas al infectar ratones con el VHS es que no se produce la reactivación genital espontánea posteriormente, además de que existe una alta mortalidad por la infección inicial. En cambio los conejillos de indias si experimentan recurrencias espontáneas de herpes genital y sirven como modelo útil para evaluar si las vacunas profilácticas pueden prevenir la enfermedad y si las vacunas terapéuticas pueden reducir las recurrencias (5).

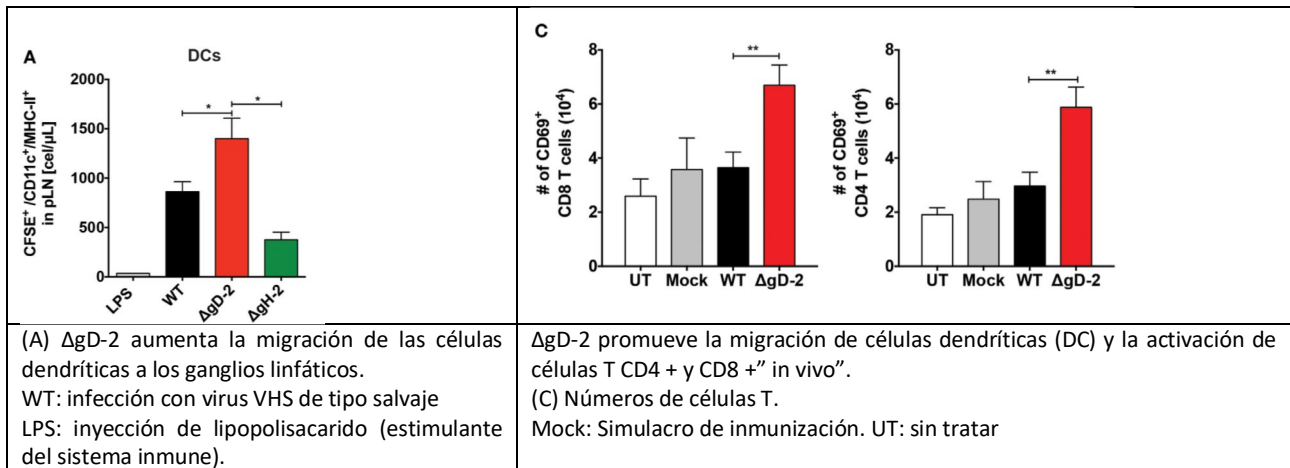
A continuación, las vacunas en fase preclínica de las que hemos encontrado información:

Vacuna Δ gD2 (8), es una vacuna viva atenuada, con delección o eliminación de la glicoproteína del virus gD2. El hecho de que el virus interfiere con la función de las células dendríticas y promueve su muerte, es una información valiosa que se ha tenido en cuenta en este estudio. La vacuna objeto

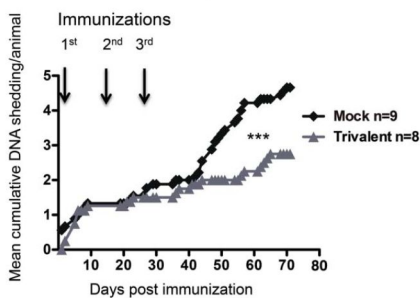
de estudio no induce la muerte celular de las células dendríticas a diferencia del virus de tipo salvaje que si lo hace.

La inyección subcutánea de la vacuna promovió la migración de células dendríticas a los ganglios linfáticos y resultó en una activación temprana incrementada de células T CD4+ y CD8+.

Se realizó un estudio en la que los ratones recibieron células dendríticas que habían sido inoculadas "in vitro" con ΔgD2, y se evidenció que estos ratones después de una infección genital con una dosis letal de VHS-2, manifestaron una patología reducida y una disminución de las cargas virales, en lavados vaginales y en los ganglios de la raíz dorsal.



B. Days with recurrent vaginal shedding of HSV-2 DNA



Days with recurrent vaginal shedding of HSV-2 DNA

Group	No. animals with HSV-2 DNA shedding	Days with HSV-2 DNA shedding from 1 st immunization to end of experiment	Days with HSV-2 DNA shedding from 2 nd immunization to end of experiment	Days with HSV-2 DNA shedding from 3 rd immunization to end of experiment
Mock (n=9)	8/9 (88.9%)	41/378 (10.8%)	30/315 (9.5%)	26/252 (10.3%)
Trivalent (n=8)	7/8 (87.5%)	23/336 (6.8%)	13/280 (4.6%)	11/224 (4.9%)

Mock: simulacro de inmunización

Otra vacuna en fase pre-clinica, la **vacuna gD2/gC2/gE2 (9)**.

El ensayo se realizó en conejillos de indias, la vacuna trivalente redujo el número de días con recurrencia de lesiones genitales y excreción vaginal de ADN de VHS-2 en aproximadamente un 50% desde la segunda vacunación hasta el final del experimento.

Vacuna NE adyuvada con nanoemulsión intranasal (10).

Se realizó un estudio (profiláctico) en conejillos de indias, la vacuna intranasal NE HSV-2 prevenía la infección y la latencia viral en el 92% de los animales vacunados, frente al 8% en un grupo sin tratamiento. En un

estudio terapéutico separado, los animales con infección recurrente por HSV-2 fueron vacunados con la vacuna NE intranasal. Durante el período de observación posterior a la vacunación, la vacuna NE HSV2 redujo las lesiones recurrentes y la diseminación del virus en más del 50 por ciento en comparación con los animales que no recibieron tratamiento, y no se observaron eventos adversos en ninguno de los animales que recibieron la vacuna.

Vacuna VC2 (11).

Se demostró que la cepa VHS-1 VC2 viva atenuada con mutaciones en la glucoproteína K (gK) y la proteína de membrana UL20, no puede establecer la latencia en animales vacunados y produce una respuesta inmune robusta capaz de proteger por completo a los ratones contra VHS-1 vaginal letal o infecciones de VHS-2. Para comprender mejor la respuesta inmune generada por la vacunación con VC2, se probó su capacidad de provocar respuestas inmunes en macacos. La vacuna fue capaz de inducir respuestas de células T y B y las respuestas de las células B fueron sorprendentemente duraderas.

Los animales vacunados fueron capaces de generar fuertes respuestas de anticuerpos neutralizantes y además la vacunación intramuscular estimuló la expansión de células T CD4+ y CD8+ vaginales.

Vacuna “prime-pull” estrategia (terapéutica)(12).

Es este estudio se demuestra que CD8+ TRM media la protección contra la infección genital por HSV-2 en ratones que recibieron la vacuna, incluso en ausencia de inflamación.

Se inmunizaron los ratones con una cepa atenuada de HSV-2 por vía subcutánea. Con el fin de reclutar o “tirar” de la células T activadas CD8 específicas del virus, se aplicaron quimiocinas tópicamente en la cavidad vaginal de los ratones inmunizados. Posteriormente, cuatro semanas después, los ratones se infectaron con una dosis letal del virus salvaje y se monitorizaron para determinar la enfermedad y la supervivencia. La tasa de supervivencia fue del 100% y los ratones tratados tenían una cantidad de virus significativamente más bajo dentro de los ganglios de la raíz dorsal que los ratones no inmunizados. Parece que las células T pueden controlar la entrada del virus en las terminaciones neuronales, o promover el bloqueo de la replicación una vez dentro de las neuronas.

Vacuna G103 (Profiláctica/terapéutica)(13).

La vacunación de ratones con G103 provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes específicos de antígenos, así como robustas células T de memoria y efectores CD4 y CD8. Las respuestas de las células T se reforzaron aún más mediante la exposición posterior con virus vivos. La inmunización profiláctica está completamente protegida contra la infección intravaginal letal por HSV-2 en ratones, con solo la replicación transitoria del virus en la mucosa genital y la inmunidad de esterilización en los ganglios de la raíz dorsal. En el uso terapéutico de G103, la vacuna expandió las células T CD4 y CD8 inducidas en ratones por infección previa con VHS-2. En el modelo de conejillo de indias de infección recurrente por VHS-2, la inmunización terapéutica con G103 fue aproximadamente un 50% efectiva en la reducción de lesiones.

Otras vacunas menos actualizadas, son gB1s-NISV, FI-HSV2, HF10 y AD472, entre otras. Podemos ver un breve detalle en el cuadro (fig.2) y también encontrar otras de más antigüedad en la página web de VIOLIN (www.violinet.org).

2.4 VACUNAS EN FASE CLINICA



Encontramos 6 vacunas en fase clínica. La primera vacuna la ha estado desarrollando la empresa VICAL contra VHS-2, se denomina **VCL-HB01** (14), se trata de una vacuna de ADN, bivalente, que codifica los genes, de la glicoproteína gD y UL46, más “Vaxfectin” un adyuvante. La compañía ha anunciado recientemente que abandonará el programa de desarrollo, que ha llegado hasta la fase 2. Los resultados de la tasa de

recurrencia anual durante el ensayo en el grupo de placebo, fueron mucho menores de lo esperado, así como otros resultados inesperados obtenidos a los 3 meses, por lo que estos datos han actuado en contra del resultado del efecto de la vacuna.

La segunda, **GEN-003** (15) que desarrolla GENOCEA, es una vacuna de subunidades, contra VHS-2 que contiene las proteínas gD Δ TRM y ICP4.2, con el adyuvante Matrix-M2. La vacuna ha finalizado la fase clínica II, no se atribuyen efectos adversos graves y los resultados de la vacuna reducen las recurrencias y las lesiones ocasionadas en un 50%. También reduce la excreción o diseminación viral en un 40%. La vacuna ha superado la fase 2 y está a punto de iniciar la fase 3 de desarrollo, aunque puede retrasarse su inicio.

La tercera vacuna llamada **COR-1** (16) de la empresa ADMEDUS, en fase 2 de desarrollo contra VHS-2, es una vacuna de ADN, cuyos resultados mejoran aproximadamente la reducción en la diseminación viral, en un 18%, respecto al grupo de placebo. También mejora la ausencia de recurrencias o brotes después de 12 meses, obteniéndose un resultado de 20% mayor aproximadamente de número de pacientes sin brotes, en comparación con el grupo de placebo. También produce un aumento de células T CD4+ y CD8+ específicas.

La cuarta vacuna, **HerpV** (17), está en fase 1 de desarrollo, es una vacuna de péptidos con adyuvante, que según la compañía desarrolladora AGENUS, produce una reducción en la diseminación viral de un 14% en comparación con el grupo placebo y también una reducción en la carga viral.

La quinta vacuna, **HSV529** (18), la desarrolla la compañía SANOFI PASTEUR, se encuentra en la fase 1 de desarrollo, es una vacuna viva atenuada, que se ha ensayado en 3 grupos. Un primer grupo de pacientes VHS-2 positivo y VHS-1 positivo o negativo, un segundo grupo de pacientes VHS-1 positivo y VHS-2 negativo y un tercer grupo VHS-1 y 2 negativos. La vacuna produce un aumento de las células T CD4+ y CD8+ respecto al grupo de placebo. Los resultados son aumento de CD4+ del 46%, 27% y 36% respectivamente para cada uno de los tres grupos; y así mismo aumento de CD8+ del 8%, 18% y 14% respectivamente.

Seguidamente, añadimos un cuadro comparativo con algunos de los resultados más significativos de las vacunas en fase clínica de desarrollo:

VACUNA	PACIENTES QUE RECIBEN LA VACUNA		DISEMINACION VIRAL		TASA DE LESION		AUMENTO CELULAS T CD4 Y CD8 ESPECIFICAS		RECURRENCIAS / TIEMPO DURACION	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
GEN-003 (HSV-2)	115	28	reduce el 40,2 % sobre la base inicial, durante 1 mes después (dosis 60/50)	aumenta un 5,5% sobre la base inicial, durante 1 mes después	2,7% (6 meses después)	5,6% (6 meses después)	aumento, que se mantiene a los 12 meses	no aumenta	1 / 2,81 días (6 meses después)	2 / 4,17 días (6 meses después)
COR-1 (HSV-2)	34	10	reduce el 51,60% (días detectado/año) sobre la base inicial, a los 12 meses	reduce el 34,20% (días detectado/año) sobre la base inicial, a los 12 meses	x	x	23,1% (12 meses después)	0%	29,4% pacientes sin brotes (12 meses después)	10% pacientes sin brotes (12 meses después)
VCL-HB01 (HSV-2)	56	21	reduce el 19,5% sobre la base inicial, a los 3 meses	reduce el 45% sobre la base inicial, a los 3 meses	reduce 49% sobre la base inicial, a los 3 meses	reduce 47% sobre la base inicial, a los 3 meses	Incremento significativo a los 2 meses	No significativo a los 2 meses	-14% respecto al placebo, a los 3 meses / primera recurrencia a los 166 días	Primera recurrencia a los 111 días
HerpV (HSV-2)	70	10	reduce 14%		x	x	x	x	x	x
HSV529 (HSV-2)	20+20+20	5	x	x	x	x	aumento 46% CD4 y 8% CD8, respecto al grupo de placebo		x	x

Fig.1: Comparativo entre los candidatos en fase clínica

Por último cabe mencionar la vacuna **Theravax** (19), una vacuna viva atenuada, en fase 1 de desarrollo contra el VHS-2. La compañía desarrolladora RATIONAL VACCINES, todavía no ha informado sobre los resultados, que se sabe se iniciaron fuera del control de la autoridad regulatoria, la FDA. En los ensayos pre-clínicos, se informó que la vacuna ofrecía una amplitud de presentación de antígenos, hasta unas 100 veces superior que la vacuna de subunidades gD2 y que también ofrecía hasta 100 veces más protección contra la diseminación viral, después de la infección vaginal en ratones.

2.5 OTRAS VACUNAS

Herpovax y **Vitaherpavac**, son dos vacunas terapéuticas inactivadas con formalina, contra VHS 1/ 2. Las vacunas han sido fabricadas por el “Instituto de Investigación de Vacunas y Sueros de San Petersburgo”. Vitaherpavac está registrada en la Federación Rusa y está permitido su uso para aplicaciones médicas en este país. No tenemos información respecto a su efectividad (20).

La compañía suiza REDBIOTEC está desarrollando una vacuna de subunidades contra VHS-2. Han probado diferentes antígenos en conejillos de indias con infección genital. La compañía informa que la vacuna produce una reducción en la tasa de lesiones de más del 90%, comparándolo con el 50% de reducción que produce la vacuna GEN-003 (21).

Científicos de la Universidad de Northwestern de Chicago, de la Universidad de Nebraska y de la Universidad de Tufts, han desarrollado un virus mutante **R2**, que puede infectar células epiteliales pero no puede transportarse por el axón para invadir el sistema nervioso. Este virus puede utilizarse como vacuna viva atenuada, para evitar la infección del sistema nervioso periférico, pudiendo así proteger contra el VHS-1 y VHS-2 y reducir la incidencia de enfermedades graves (queratitis, encefalitis o infecciones neonatales potencialmente mortales)(22).

A continuación, incluimos un cuadro resumen con todas las vacunas en fase de desarrollo:

Nº	VACUNA	TIPO - ANTIGENO	FASE DE DESARROLLO	RESULTADOS DEL ESTUDIO O ENSAYO	FECHA ULTIMO ARTICULO PUBLICADO	FECHA ULTIMA COMUNICACIÓN -PRESENTACION	GRUPO INVESTIGADOR (1)	EMPRESA DE DESARROLLO	OBSERVACIONES	REFERENCIA
1	VCL-HB01 (HSV-2)	Vacuna ADN: gD2/UL46	2 (completado)	Reducción de lesiones, no significativa reducción de diseminación viral y significativo incremento IFN- γ	19/11/2012	11/06/2018	R.L. Veselenak	VICAL	Finalización del programa	[14]
2	GEN-003 (HSV-2)	Vacuna subunidad: gD2 Δ TRM/ICP4 con adyuvante Matrix-M2	2 (completado)	Reducción de lesiones y reducción de la diseminación viral, desde la vacunación hasta 6 meses después.	30/01/2017	Octubre-2017	D.I. Bernstein (A. Wald)	GENOCEA	A punto de iniciar fase 3	[15][30]
3	COR-1 (HSV-2)	Vacuna ADN: codón optimizado gD2 / ubiquitinado	2	Reducción de la diseminación viral y valores elevados de CD4 y CD8 en tejidos epiteliales	31/08/2016	08/05/2017	J.L. Dutton (I.H. Frazer)	ADMEDUS		[16][31]
4	HerpV (HSV-2)	Vacuna peptidos con adyuvante QS-21	2	Reducción significativa de la diseminación viral y reducción en la carga viral (Según comunicado de la compañía)	03/11/2011	26/06/2014	A. Mo y A. Wald	AGENUS	Busca socios potenciales para seguir el programa y continuar con la siguiente fase	[17]
5	HSV529 (HSV-2)	Vacuna viva atenuada, replicación deficiente: con delección de UL5 y UL29	1	Aumento de anticuerpos neutralizantes y niveles significativos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos específicos, hasta 6 meses después de la vacunación	04/10/2017	-	L. Dropulic	SANOPI PASTEUR		[18]
6	THERAVAX (HSV-2)	Vacuna viva atenuada, replicación competente: con delección de ICP0	1	Pendiente informe resultados	11/03/2011	-	W.P. Halford	RATIONAL VACCINES	Se realizó ensayo fase 1 fuera del control de la FDA	[19]
7	Δ gD2 (HSV-2)	Vacuna viva atenuada, con delección de gD2	Pre-clínica	Reducción de lesiones y cargas virales en el tracto genital y en los tejidos neurales. Capacidad de promover la viabilidad de células dendríticas y su migración a ganglios linfáticos permitiendo la efectividad de CD4 y CD8	10/11/2017	-	A. Retamal-Díaz (P.A. Gonzalez)	-		[8]
8	gD2/gC2/gE2 (HSV-2)	Vacuna subunidades: gD2/gC2/gE2	Pre-clínica	Reducción número de días de diseminación del virus. Reducción número de días con lesiones genitales recurrentes. Aumento de anticuerpos neutralizantes	08/05/2017	-	S. Awasthi (H.M. Friedman)	-		[9]
9	NE (HSV-2)	Vacuna adyuvada con nanoemulsión intranasal	Pre-clínica	Reduce las lesiones recurrentes y la diseminación viral. Protección sistémica y en los tejidos de la mucosa	-	06/03/2017	-	BLUEWILLOW BIOLOGICS		[10]
10	VC2 (HSV-1/2)	Vacuna viva atenuada HSV-1 con mutaciones en gK y UL20	Pre-clínica	Produce anticuerpos neutralizantes y proliferación de CD4 y CD8 y expansión vaginal de estos	23/01/2017	-	B.A. Stanfield	-	Publicación 11/05/2018. Produce una respuesta Th17 en la mucosa	[11]
11	"Prime-pull" estrategia	Vacuna viva atenuada + quimiocinas	Pre-clínica	Reduce la propagación del virus infeccioso a las neuronas sensoriales y previene el desarrollo de la enfermedad clínica. Aumento TRM CD8 en los tejidos de la mucosa infectados	09/11/2016	-	H. Shin	-		[12]
12	G103 (HSV-2)	Vacuna de subunidades trivalente: gD, UL19 y UL25 con adyuvante TLR4	Pre-clínica	Respuestas de anticuerpos neutralizantes. Respuestas robustas de células T de memoria y efectoras CD4 y CD8. Reducción del número de lesiones	Enero-2016	-	J.M. Odegard	IMMUNE DESIGN		[13]
13	CJ2-gD2 (HSV-2)	Vacuna recombinante no replicante: gD2 dominante	Pre-clínica	Protección casi total contra lesiones genitales. Reducción de la enfermedad recurrente. No se detectó ADN viral latente en ganglios de la raíz dorsal	30/06/2014	-	P. Zhang	-		
14	gB1s-NISV	Inmunización intranasal con vesículas surfactantes no iónicas conteniendo gB1	Pre-clínica	Respuestas Th1 con aumento de anticuerpos en plasma y producción de IFN	20/01/2013	-	R. Cortesi	-		
15	FI-HSV2	Vacuna inactivada con formalina	Pre-clínica	Reducción de lesiones recurrentes. Menor carga viral en los ganglios de la raíz dorsal	12/10/2012	-	C.S. Morello	-		
16	HF10	Vacuna viva atenuada replicación competente mutada para UL43, UL49.5, UL55, UL56 y LAT	Pre-clínica	Inhibición de la replicación del virus y producción de IFN- γ . Rápida acumulación de CD4 y CD8 en los tejidos infectados	30/04/2012	-	C. Luo	-		
17	AD472	Vacuna viva atenuada mutada para γ 34.S, UL55-56, UL43.S, US10-12	Pre-clínica	Produce baja neurovirulencia. Reducción de la replicación viral vaginal y no se detectó el virus en los ganglios	16/11/2005	-	M.N. Prichard	-		

Fig.2: Cuadro de vacunas en desarrollo.

(1) Investigador que aparece en primer lugar en el estudio. Entre paréntesis aparecen algunos otros miembros del equipo investigador.

3. ASPECTOS CLAVE PARA EL DESARROLLO DE FUTURAS VACUNAS



Las moléculas MHC, también denominadas HLA en humanos, participan en la presentación de antígenos en la superficie de las células infectadas, a los linfocitos T. La **variación genética** dentro de la población mundial es un factor importante que influye en la inmunidad producida por estas células T, ya que los genes que codifican las moléculas

HLA, dada la variabilidad genética, pueden codificar diversas formas de moléculas HLA (alelos), lo que se traduce en que estas moléculas presenten unos epítopos y no otros (parte del antígeno al que se unen las células T).

Por tanto parece que un buen candidato para una vacuna universal, en una población heterogénea genéticamente, sería la que incluyera epítopos restringidos a los alelos más frecuentes, (dentro de los grupos de población principales) como por ejemplo los alelos HLA-A*24, HLA-B*35 y HLA-C*07 (23). Otra posibilidad sería la de crear diversas vacunas adaptadas a los diferentes grupos de población. Incluso la comparación de los perfiles inmunogenéticos de personas infectadas con VHS podría conducir a estrategias terapéuticas personalizadas (23), o vacunas personalizadas (vacunómica)(4); aunque presuponemos que esto último encarecerá mucho el producto final.

Se ha documentado que las células T de personas seropositivas VHS sintomáticas o asintomáticas, reconocen diferentes epítopos del virus. Por tanto un objetivo para una vacuna debería incluir epítopos “asintomáticos” que produjera una inmunidad protectora a la enfermedad, evitando respuestas inmunopatogénicas (24). Aunque podría darse el caso de conseguir una vacuna que eliminara la enfermedad o las lesiones, pero no la **diseminación viral**, manteniéndose el riesgo de transmisión del virus, y esto sería un grave problema para el control de la infección. Por tanto reducir la excreción o diseminación asintomática del virus y su frecuencia tiene que ser un objetivo primordial. Estudios con modelos matemáticos sugieren que existe un umbral infeccioso de la diseminación viral asociado con la transmisión sexual (3), e incluso se ha llegado a

determinar este umbral cuantitativamente. La investigadora Anna Wald, en sus estudios, nos indica que los episodios de diseminación viral subclínica corresponden con un nivel mínimo de 1000 copias de ADN por mL en las muestras genitales obtenidas, y que la transmisión es poco probable con cargas virales inferiores a 10.000 copias de ADN por mL. Un aspecto importante, en esta cuestión es que resulta prácticamente imposible conocer la carga viral en el momento de la transmisión, la toma de muestras antes de la actividad sexual resulta difícil y la medición al día siguiente no resulta útil, ya que la carga viral en el tracto genital puede variar mucho en cuestión de pocas horas (25).



La cantidad de virus excretado durante las recurrencias subclínicas, en pacientes sintomáticos o asintomáticos, por otro lado, parece que es muy parecida. Estudios utilizando modelos matemáticos

sugieren que la reactivación del virus sea clínica o subclínica puede depender de pequeñas fluctuaciones en los niveles de células T de memoria de tejido residente TRM (26). Y además que la excreción o diseminación viral es un “goteo” lento de viriones que se liberan en los axones. (26)

Aunque la utilización de modelos animales transgénicos “humanizados” en los ensayos pre-clínicos es una práctica habitual, esta ya puede complementarse con otros sistemas “in vitro”, como el co-cultivo de células humanas o la técnica de **organoides** (mini-órganos o tejidos humanos producidos “in vitro”), herramientas factibles para el análisis y que pueden representar de forma más precisa la fisiología de la infección latente en humanos, y puede minimizar el uso de animales en la investigación (27).

Con la creciente incidencia del herpes VHS-1 genital, una vacuna efectiva debería proteger contra VHS-1 y VHS-2. Aunque la prioridad en el desarrollo de vacunas es el VHS-2, y puede que estas tengan también beneficios para prevenir o tratar la infección por VHS-1, dada la homología entre ambos virus. La inmunización debería así mismo poder ser eficaz contra diferentes cepas de ambos virus (5).



La persistencia del virus VHS en una persona infectada es una característica principal debido al tendente equilibrio entre la replicación del virus y la respuesta inmune, llegando a ocasionar infección crónica.

En los ganglios, las células T CD8 de memoria, que persisten debido a su prolongada supervivencia, probablemente responden a los antígenos producidos a partir de un nivel muy bajo de reactivación frecuente del virus que se prevé ocurre en las neuronas.

La respuesta inmune de la persona infectada se puede ver afectada, debido a una reducción en la respuesta inmune adaptativa y al **agotamiento crónico de las células T**, presentando las células CD8+ un potencial de memoria perdido y una función efectora deficiente. Esto puede depender de la duración crónica de la infección y estar relacionado con la edad, y podría dar como resultado un acortamiento progresivo de los telómeros (regiones en el ADN que limitan la repetición en la división celular), además de una disminución en las respuestas de las células T como ya hemos comentado. Entonces, ¿podrá depender el envejecimiento de nuestro sistema inmune, de la cronicidad en la infección por VHS?; al menos parece que puede influir. Una preocupación es, si las células T totalmente agotadas pueden reactivarse o puede requerirse telomerasa (enzima que permite el alargamiento de los telómeros) para restablecer la capacidad proliferativa de nuevas células T efectivas.

Por tanto, aliviar el agotamiento de las células T también debería ser una prioridad terapéutica (28)(33). Por otro lado, a pesar de todo, algunos estudios en ratones, demuestran que las células T residentes en los ganglios permanecen efectivas de manera prolongada en el control del virus (29).

El mundo de la biología es apasionante pero muy complejo, y no se comprenden muchos aspectos que hace que haya todavía muchas preguntas sin respuesta. En un futuro próximo la tecnología debe ayudarnos a desenmascarar ciertos enigmas o resolver estas preguntas; y la **Inteligencia Artificial** es una de las herramientas que pueden ayudarnos en ello.



Un área de la inteligencia artificial es el “aprendizaje automático”, el cuál mediante el uso de algoritmos complejos para analizar grandes cantidades de datos, por ejemplo de genómica y proteómica, entre otras. Utilizando un conjunto de algoritmos de “aprendizaje automático” podríamos descartar previamente muchos falsos candidatos de vacunas contra VHS, en la fase de descubrimiento de antígenos, ahorrando tiempo y dinero en la validación posterior en laboratorio (32).

Y más allá, con la informática de los ordenadores cuánticos mucho más potentes y el denominado “aprendizaje profundo” que utiliza redes neuronales complejas, ante un exceso de datos a veces difíciles de interpretar, permite clasificarlos y encontrar conexiones entre ellos; algo que puede permitir a los investigadores entender aspectos clave de la biología de los virus herpes y de su interferencia con nuestro organismo, que todavía desconocemos. Y así mismo ayudarnos a diseñar una vacuna u otros tratamientos eficaces contra la infección por VHS.

Estaremos atentos por si llega ese momento.

4. CONCLUSIONES

Parece que estamos cerca de desarrollar una vacuna efectiva contra el VHS. Aunque una vacuna ideal debería poder evitar la infección latente o el transporte del virus por el axón, uno de los objetivos de la vacuna en este momento es la reducción significativa de la diseminación del virus, aspecto este último importante dado que hace aumentar la incidencia del VHS entre la población. Y hay que recordar que más de la mitad de la población mundial está infectada con estos virus.

La actual terapia antiviral, mediante fármacos como el Aciclovir, necesita aplicarse prolongadamente para que sea efectiva. Mediante la futura vacunación, que se realiza de una sola vez, o en varias dosis si necesita refuerzo, se obtendrá un resultado mucho mejor en la relación coste/eficacia.

Estaremos atentos al inicio de la fase 3 de la vacuna GEN-003, y a la espera de los ensayos clínicos en dos vacunas que parece han mostrado unos resultados esperanzadores en su etapa pre-clínica, como son la vacuna ΔgD2 y la vacuna gD2/gC2/gE2. También esperamos la publicación de los resultados de fase 1 de la vacuna viva atenuada Theravax.

Esto es todo por el momento, mantendremos actualizada la información con todo lo que vaya aconteciendo en el desarrollo de los candidatos a la tan esperada vacuna contra el virus herpes simple VHS.

Hasta pronto.

Barcelona, agosto de 2018. Última revisión 08-2019

NOTAS:

Artículo elaborado por la asociación ASAFHE.

ASAFHE declara que no existe ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- (1) "Frequency and abundance of alphaherpesvirus DNA in human thoracic sympathetic ganglia". M.A. Nagel, A. Rempel, J. Huntington, F. Kim, A. Choe, D. Gilden. JVI.01070-14
- (2) "Estrategia mundial del sector salud contra las Infecciones de Transmisión Sexual 2016-2021. Hacia el fin de las ITS". Organización Mundial de la Salud OMS.
- (3) "Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus". C. Johnston, S.L. Gottlieb, A. Wald. J.VACCINE.2015.06.013
- (4) "El desarrollo de nuevas vacunas". Fernando González-Romo y Juan J. Picazo. J.EIMC.2015.06.013
- (5) "The challenge of developing a herpes simplex virus 2 vaccine". L.K. Dropulic y J.I. Cohen. ERV.12.129
- (6) "Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2) Infected Cell Proteins Are among the Most Dominant Antigens of a Live-Attenuated HSV-2 Vaccine". J.J. Geltz, E. Gershburg, W.P. Halford. PLOS ONE 2015/journal.pone.0116091
- (7) PBS Vax™ Therapeutic Vaccines for Chronic Infectious Diseases.
- (8) "US6 Gene Deletion in Herpes Simplex Virus Type 2 Enhances Dendritic Cell Function and T Cell Activation". A. Retamal-Díaz, K.A. Weiss, E.I. Tognarelli, M. Freire, S.M. Bueno, B.C. Herold, W.R. Jacobs Jr., P.A. González. Frontiers in immunology/fimmu.2017.01523
- (9) "A trivalent subunit antigen glycoprotein vaccine as immunotherapy for genital herpes in the guinea pig genital infection model". S. Awathi, L.M. Hook, C.E. Shaw, H.M. Friedman. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2017, vol.13, nº12
- (10) NanoBio Receives SBIR Grant For Genital Herpes Vaccine.
- (11) "Vaccination of Rhesus macaques with the live-attenuated HSV-1 vaccine VC2 stimulates the proliferation of mucosal T cells and germinal center responses resulting in sustained production of highly neutralizing antibodies". B.A. Stanfield, B. Pahar, V.N. Chouljenko, R. Veazey, K.G. Kousoulas. J.Vaccine.2016.12.018
- (12) "CD301b+ dendritic cells stimulate tissue-resident memory CD8+ T cells to protect against genital HSV-2". H. Shin, Y. Kumamoto, S. Gopinath, A. Iwasaki. Nature Communications/ncomms13346
- (13) "A novel HSV-2 subunit vaccine induces GLA-dependent CD4 and CD8 T cell responses and protective immunity in mice and guinea pigs". J.M. Odegard, P.A. Flynn, D.J. Campbell, S.H. Robbins, L. Dong, K. Wang, J. Ter Meulen, J.I. Cohen, D.M. Koelle. J.Vaccine.2015.10.137
- (14) VICAL Therapeutic DNA Vaccine for Genital Herpes.
- (15) "Therapeutic Vaccine for Genital Herpes Simplex Virus-2 Infection: Finding From a Randomized Trial". D.I. Bernstein, A. Wald, T. Warren, K. Fife, S. Tyring, P. Lee, N. Van Wagoner, A. Margaret, J.B. Flechtner, S. Tasker, J. Chan, A. Morris, S. Hetherington. The Journal of Infectious Diseases/jid2017:215
- (16) "An escalating dose study to Assess the safety, tolerability and immunogenicity of a Herpes Simplex Virus DNA vaccine, COR-1". J.L. Dutton, W-P Woo, J. Chandra, Y. Xu, B. Li, N. Finlayson, P. Griffin, I.H. Frazer. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016, vol.12, nº12

- (17) Agenus Vaccine Shows Significant Reduction in Viral Burden after HerpV Generated Immune Activation.
- (18) "A replication-Defective Herpes Simplex Virus (HSV)-2 Vaccine, HSV529, is Safe and Well-Tolerated in Adults with or without HSV Infection and Induces Significant HSV-2 Specific Antibody Responses in HSV Seronegative Individuals". L. Dropulic, K. Wang, M. Oestreich, H. Pietz, D. Garabedian, S. Jegaskanda, K. Dowdell, H. Nguyen, K. Laing, D. Koelle, A. Azose, S. Hunsberger, K. Lombard, A. Chen, L-J Chang, S. Phogat, J. Cohen. SANOFI PASTEUR
- (19) "A Live-Attenuated HSV-2 ICPO- Virus Elicits 10 to 100 Times Greater Protection against Genital Herpes than a Glycoprotein D Subunit Vaccine". W.P. Haldford, R. Püschel, E. Gershburg, A. Wilber, S. Gershburg, B. Rakowski. PLOS ONE 2011/journal.pone.0017748
- (20) "VitaHerpavac is the first Russian herpes simplex virus vaccine obtained on the Vero B continuous cell line". O.A. Barkhaleva, I.P. Ladyzhenskaia, N.V. Shalunova, R. Podcherniaeva, G.R. Mikhailova, T.V. Khorosheva, I.F. Barinski. Vopr Virusol 2009 54(5):33-7
- (21) REDBIOTEC HSV-2 therapeutic vaccine program.
- (22) "The pUL37 tegument protein guides alphaherpesvirus retrograde axonal transport to promote neuroinvasion". A.L. Richards, P.J. Sollars, J.D. Pitts, A.M. Stults, E.E. Heldwein, G.E. Pickard, G.A. Smith. PLOS PATHOGENS 2017/journal.ppat.1006741
- (23) "Associations of HLA-A, HLA-B and HLA-C Alleles Frequency with Prevalence of Herpes Simplex Virus Infections and Diseases Across Global Populations: Implication for the Development of an Universal CD8+ T-Cell Epitope-Based Vaccine". S. Samandary, H. Kridane-Miledi, J.S. Sandoval, Z. Choudhury, F. Langa-Vives, D. Spencer, A.A. Chentoufi, F.A. Lemonnier, L. BenMohamed. J.Humimm.2014.04.016
- (24) "The Challenges and Opportunities for Development of a T-Cell Epitope-Based Herpes Simplex Vaccine". T. Kuo, C. Wang, T. Badakhshan, S. Chilukuri, L. BenMohamed. J.Vaccine.2014.10.002
- (25) "Herpes simplex virus-2 transmission probability estimates based on quantity of viral shedding". J.T. Schiffer, B.T. Mayers, Y. Fong, D. Swan, A. Wald. The Royal Society Interface/rsif.2014.0160
- (26) "Current status and prospects for development of an HSV vaccine". C. Johnston, D.M. Koelle, A. Wald. J.Vaccine.2013.08.066
- (27) "Humans in a Dish: The Potential of Organoids in Modeling Immunity and Infectious Diseases". N. Iakobachvili, P.J. Peters. Frontiers in Microbiology/fmicb.2017.02402
- (28) "Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection". M. Bellon, C. Nicot. Journal Viruses 2017.9100289
- (29) "Maintenance of T cell function in the face of chronic antigen stimulation and repeated reactivation for a latent virus infection". L.K. Mackay, L. Wakim, C.J. Van Vliet, C.M. Jones, S.N. Mueller, O. Bannard, D.T. Fearon, W.R. Heath, F.R. Carbone. J.Immunol.1102719(2012)
- (30) GENOCEA. Comunicación resultados estudio fase 2B de la vacuna GEN-003.
- (31) ADMEDUS HSV-2 Phase IIa Results – May.2017
- (32) "A novel strategy for classifying the output from an in silico vaccine Discovery pipeline for eukaryotic pathogens using machine learning algorithms". S.J. Goodswen, P.J. Kennedy, J.T. Ellis. BMC Bioinformatics 2013.14:315
- (33) "Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection". J. Zhang, H. Liu, B. Wei. Journal of Zhejiang University-SCIENCE (Biomed&Biotechnol)2017 18(4):277-288