



Mesa Inmunidad y vacunas

Adyuvantes: ¿por qué?

Nuria García Sánchez

Pediatra de Atención Primaria.

Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza.

Vocal del CAV-AEP

Grupo de Cooperación Internacional AEPap



Los adyuvantes: ¿por qué?

1. Necesidad según evolución de las vacunas
2. Definición
3. Ventajas y retos
4. Recuerdo histórico
5. Adyuvantes de uso clínico humano
6. Guías de regulación
7. La respuesta inmune
8. Clasificación
9. Descripción de los más comunes uso humano
10. Sombras
11. Mensajes clave

Desarrollo de las vacunas. Evolución



Se vacunaba antes de conocer la existencia de los microbios



El arte de salvar vidas

Jenner, a finales del siglo XVIII,
aplicó la primera vacuna

Alexia Sinclair
El descubrimiento de la vacuna de la
viruela

1- Las primeras vacunas:

- Virus vivo
- Microorganismos muertos enteros

2- Vacunas más purificadas

- Subunidades
- Antígenos purificados
- Recombinantes, etc.

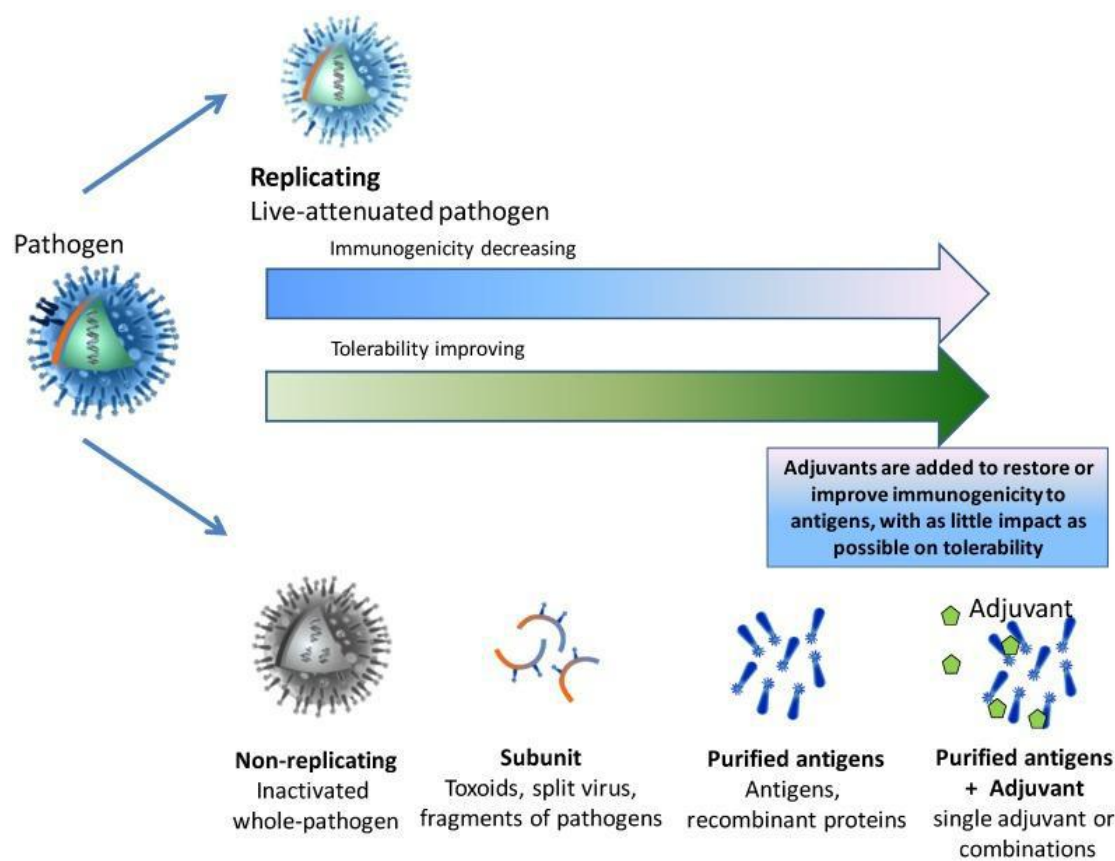


Immunogenicidad

Tolerancia

Desde el comienzo de la vacunación, pero en especial desde que aparecieron vacunas más purificadas, se vio la necesidad de potenciar la respuesta inmune de las vacunas aplicadas, mediante el empleo de los *adyuvantes*

Del latín *adjuvare*, que significa ayudar o potenciar.



Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. Di Pasquale A. Vaccine 2015



Los adyuvantes son ...

...sustancias de estructura química muy variada que se utilizan para reforzar la respuesta inmune contra un antígeno administrado simultáneamente.

- ✓ *Debe formar parte de la vacuna reconstituida que se administra*
- ✓ *Los compuestos que se administran separadamente no se consideran adyuvantes, sino inmunomoduladores.*
- ✓ *Cuando el antígeno es conjugado con una proteína transportadora para mejorar la respuesta , no se considera un adyuvante. EMEA 2005*



Objetivos de la vacunación:

- Generación de una respuesta inmune específica, potente y duradera, frente al antígeno administrado
- Con las vacunas actuales, esto solo se consigue añadiendo adyuvantes a los antígenos vacunales



Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology. Adjuvants to improve the immune response. *Vaccine*.2010;28S:C25–36.

Los adyuvantes aportan grandes ventajas



- Incrementan la respuesta inmune. Interés lactantes, ancianos e inmunodeprimidos
- Necesarios en las vacunas purificadas actuales
- Optimización de antígenos vacunales:
 - Menos cantidad
 - Menos número de dosis, más espaciadas.
 - Mejoría coberturas.
 - Interés en pandemias, en épocas de desabastecimiento /escasez de vacunas
- Polarización a respuestas más efectivas, Th1

Retos

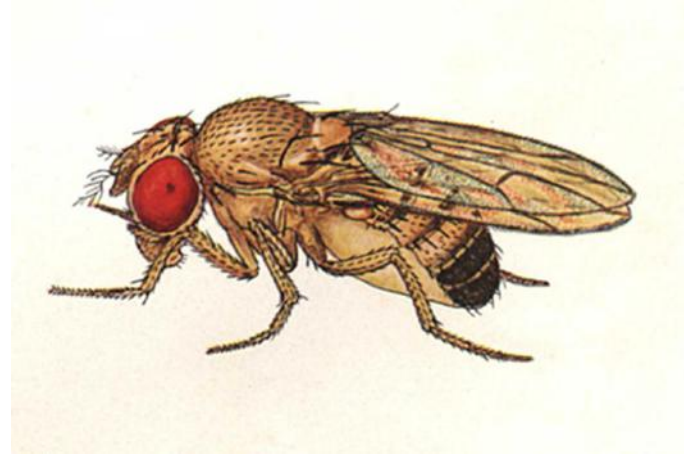
- Mejorar la eficacia sin incrementar la toxicidad
- Actuar en patógenos difíciles.
 - VIH
 - TBC
 - Paludismo



Adyuvantes en las vacunas

Del empirismo al razonamiento científico

Todo empezó por un caballo... pero continuó con una mosca



Ramon y cols. 1920s

Caballos inoculados con toxoide diftérico, incrementaban la producción de anticuerpos específicos si presentaban abscesos en el lugar de la inyección.

Se intentó generar abscesos mediante la adición de sustancias no relacionadas con el toxoide diftérico en el acto de la inoculación.

Gaston Ramon



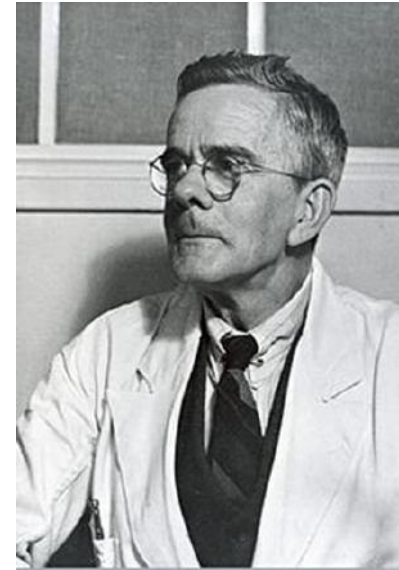
Glenny y cols.1926

Comprobaron la actividad adyuvante de los compuestos de aluminio como hidróxido o fosfato.

Desde entonces los compuestos de aluminio han sido los principales adyuvantes empleados en las vacunas de uso humano.

Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace V. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. receptors control activation of adaptive immune responses. J Pathol Bacteriol 1926; 29: 38–45.

Alexander Glenny



Descubrimientos recientes que han contribuido a la investigación en adyuvantes: Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1995 y 2011

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995



Edward B. Lewis
Prize share: 1/3



Christiane Nüsslein-Volhard



Eric F. Wieschaus
Prize share: 1/3



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011



© The Nobel Foundation
Photo: U. Montan
Bruce A. Beutler
Prize share: 1/4



© The Nobel Foundation
Photo: U. Montan
Jules A. Hoffmann
Prize share: 1/4



Photo: The Rockefeller University
Ralph M. Steinman
Prize share: 1/2

"por sus descubrimientos relacionados con el control genético precoz del desarrollo embriogénico".

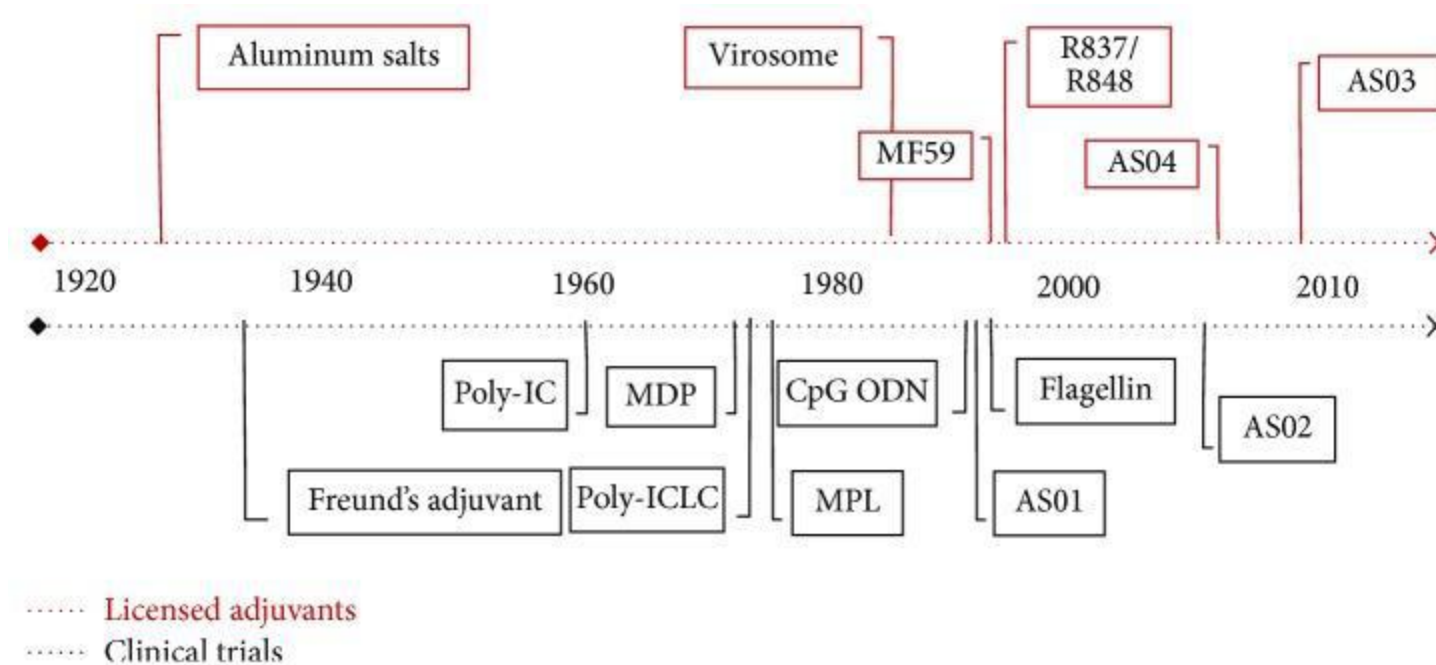
[Drosophila toll pathway](#)

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2011 por los “**descubrimientos sobre la activación de la inmunidad innata**” y el “**descubrimiento de la célula dendrítica y su papel en la inmunidad adaptativa**”



El desarrollo de los adyuvantes

Aunque son muchos los compuestos investigados, solo unos pocos llegan al uso humano.



Apostólico J de S et al.

Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. Journal of Immunology Research. 2016;2016:1459394.



The European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 January 2005

EMA/CHMP/VEG/134716/2004

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES FOR HUMAN USE



World Health
Organization

**FINAL
ENGLISH ONLY**

**Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants
and adjuvanted vaccines**

© World Health Organization 2013

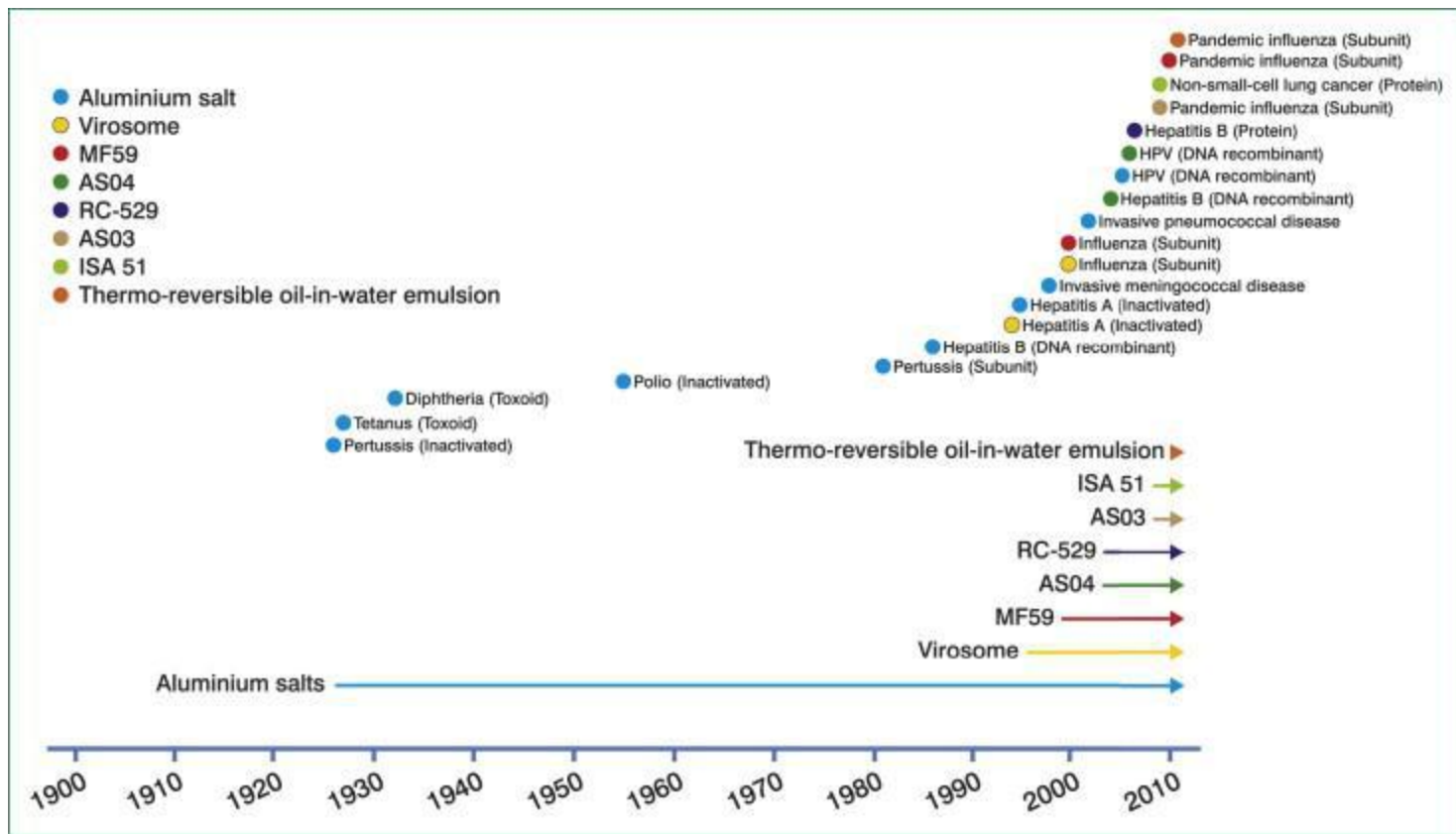
All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3294; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press at the above address (fax: +41 22 791 4805; e-mail: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf

http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf



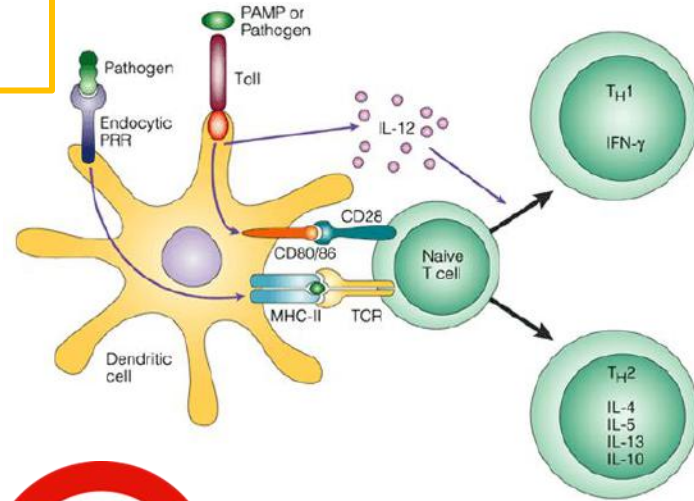


Nathalie Garçon, Geert Leroux-Roels, Wen-Fang Cheng
Vaccine adjuvants. Perspectives in Vaccinology, Volume 1, Issue 1, 2011, 89–113
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.004>

Inmunología de la infección
implicaciones en el diseño de las
vacunas.

La respuesta inmune a un agente
infeccioso o a una vacuna, se
divide, en términos generales, en
dos fases:

- ✓ la respuesta innata
- ✓ la respuesta adaptativa



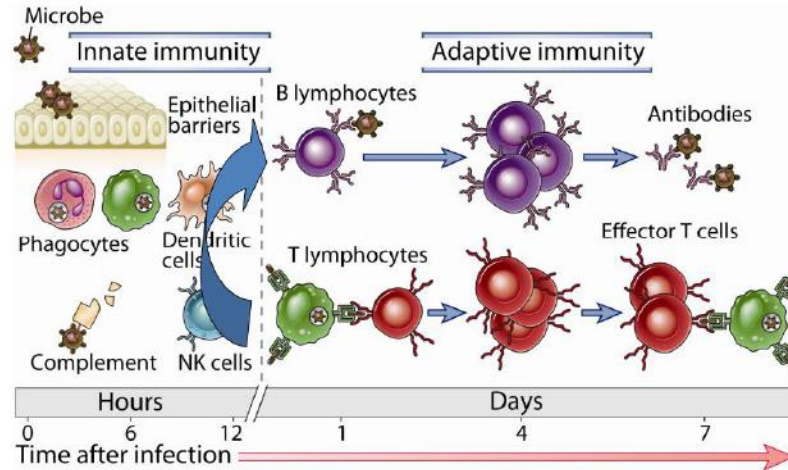
Nature Reviews | Immunology

Moser, M. Leo, O. Key concepts in immunology.
Vaccine 2010, 28, C2–C13

*Los adyuvantes facilitan la respuesta innata,
que es un prerrequisito
para que se produzca la respuesta adaptativa**

Inmunidad Innata

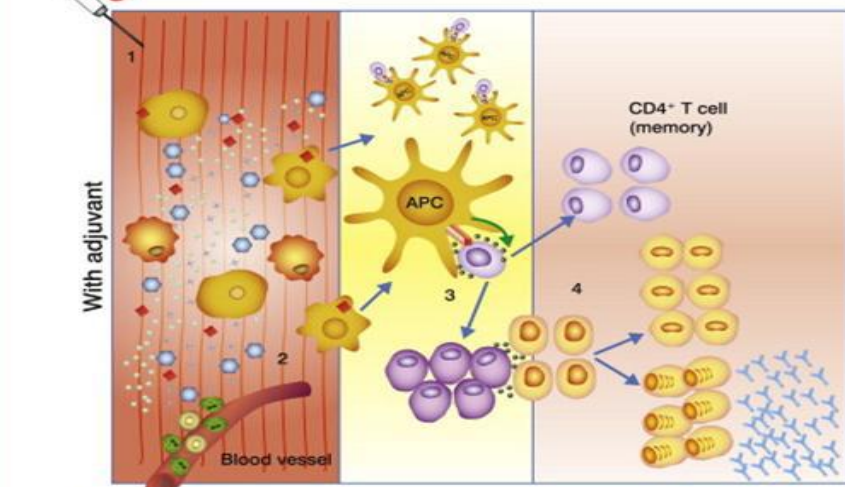
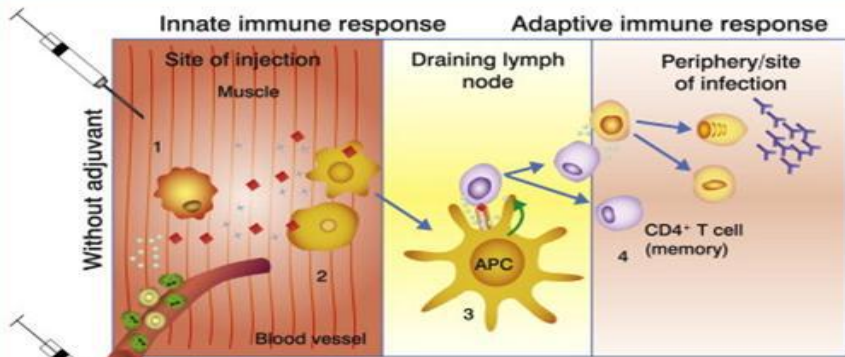
- Precoz
- No específica
- Sin memoria



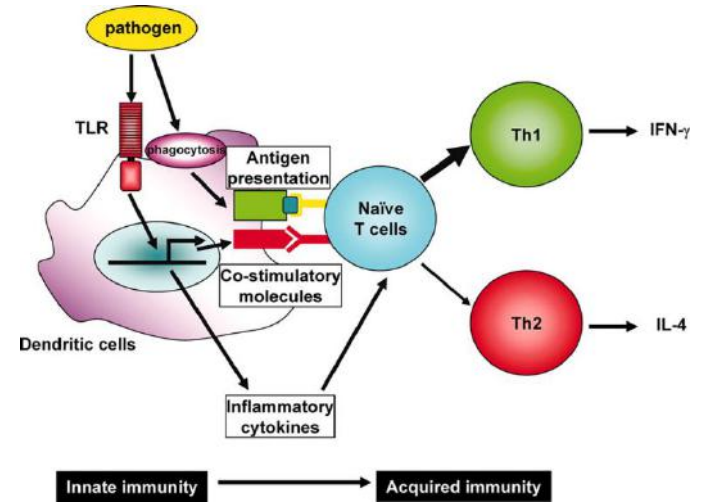
Inmunidad adaptativa

- Más tardía
- Específica
- Memoria inmunológica

* Janeway C.



- Granulocyte
- Macrophage
- Monocyte
- APC
- CD4⁺ T cell
- CD4⁺ T cell (diversity impacted)
- B cell (naïve)
- Plasma cell
- B cell (memory)
- Antibody
- Antibody (wider profile)
- Antigen
- Proinflammatory signals
- Cytokines
- Cytokines (improved pattern)
- Adjuvant
- Major histocompatibility complex



Kiyoshi Takeda, and Shizuo Akira *Int. Immunol.* 2005;17:1-14



Existen muchas clasificaciones de los adyuvantes.

Ninguna del todo satisfactoria.

Edelman R. 1992. Hoy en desuso

1. Inmunoestimuladores activos
2. Proteínas portadoras
3. Adyuvantes tipo vehículo

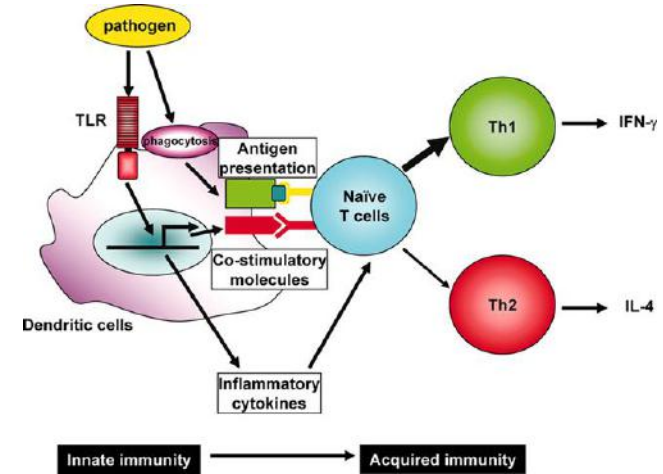
Apostólico J de S et al.

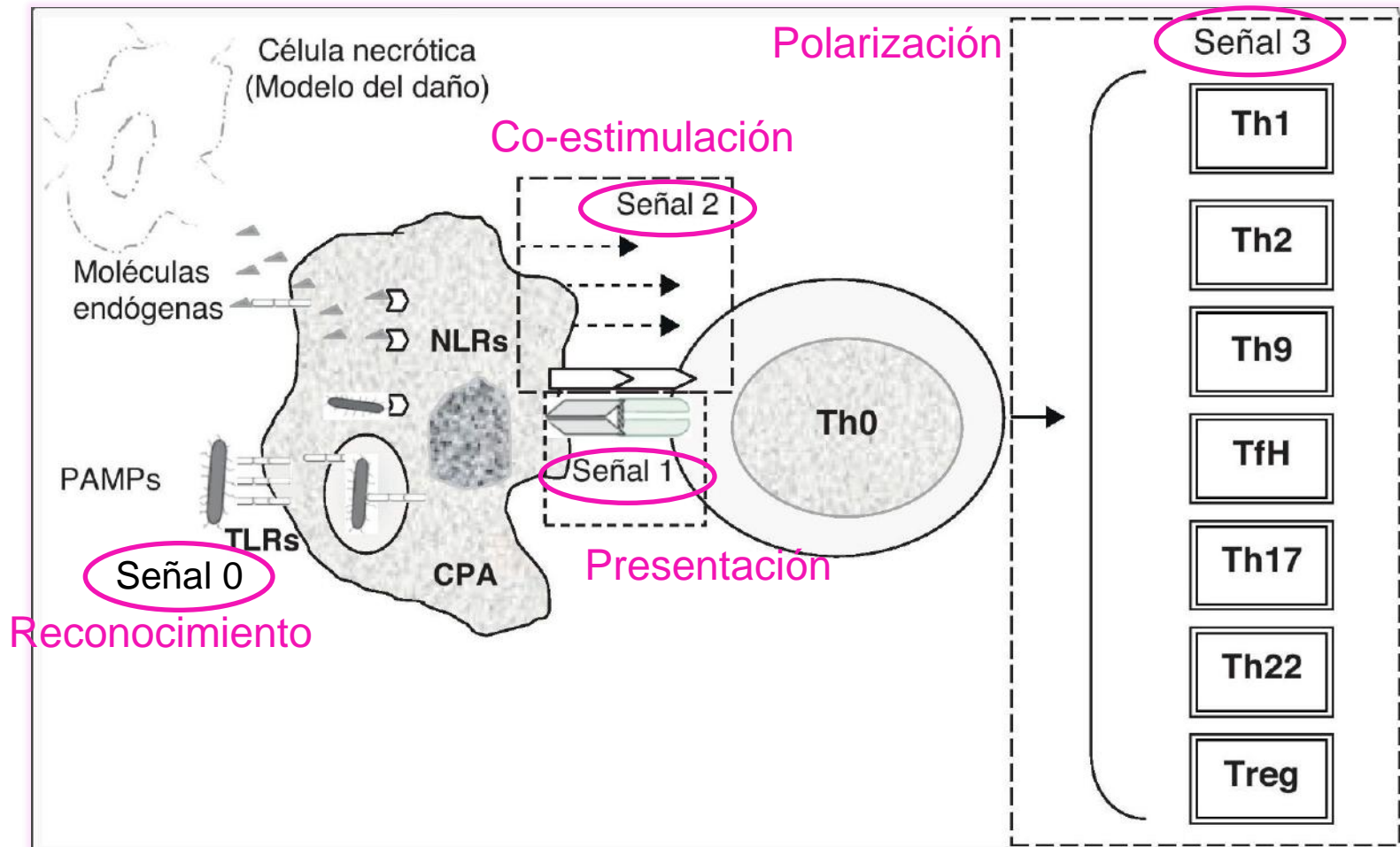
Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing.
Journal of Immunology Research. 2016;2016:1459394

Schijns V.E. 2000 Clasificación más funcional

Se basa en el mecanismo de acción.
Facilitadores de las señales:

1. Señal 1 (presentación)
2. Señal 2 (coestimulación)
3. Señal 3 (polarización a Th1/Th2)





Reconocimiento. Señal 0

Agonistas de Receptores. TLRs y otros

- MPL A,
- CpG (oligonucleótidos de secuencias no metiladas)

Presentación. Señal 1

- Geles de aluminio
- Soluciones oleosas

Co-estimulación. Señal 2

- Saponinas
- Emulsiones, algunas...
- Hidróxido de aluminio

Polarización. Señal 3

Th1 MPLa,

Th2 Hidróxido de aluminio, MF59





O'Hagan D.T. 2003

Basada en el mecanismo de acción

1. Sistemas de liberación.
2. Inmunopotenciadores
3. Adyuvantes mucosales

Sistemas adyuvantes. Combinaciones

Apostólico J de S et al.

Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. Journal of Immunology Research. 2016;2016:1459394.



O'Hagan 2003. Basada en el mecanismo de acción

1. Sistemas de deliberación.

- Sales minerales. Aluminio, Fosfato cálcico
- Emulsiones adyuvantes.
 - Adyuvante Completo de Freund (ACF)
 - MF59*
 - AS03
- Micropartículas
 - Virosomas

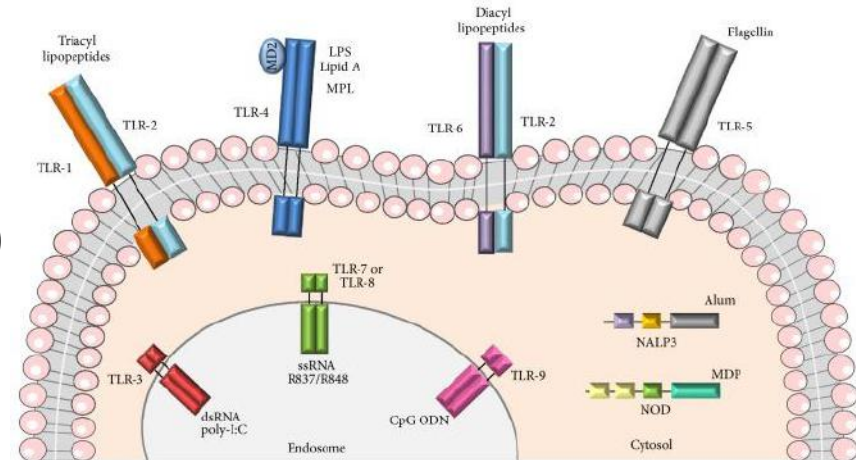
*Nakaya H. I., Clutterbuck E., Kazmin D., et al. Systems biology of immunity to MF59-adjuvanted versus nonadjuvanted trivalent seasonal influenza vaccines in early childhood. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016;113(7):1853–1858.



O'Hagan 2003. Basada en el mecanismo de acción

2. Inmunopotenciadores. Acción inmunoestimuladora

- Monofosforil lípido A (MPL) Agonista TLR-4
- LPS
- Flagelina, TLR-5
- Imidazolininas. Imiquimod. TLR-7/8
- CpG oligodesoxinucleótidos. TLR-9
- Muramil dipéptido (MDP) NOD2
- Saponinas (QS21)



Apostólico J de S et al.
Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing.
Journal of Immunology Research. 2016;2016:1459394.



O'Hagan 2003. Basada en el mecanismo de acción

3. Adyuvantes mucosales

Podrían encajar en cualquiera de los 2 grupos anteriores

- Toxina colérica
- Enterotoxina termolábil de *E. coli*
- Chitosan

PubMed
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Published | Advanced

Format: Abstract | Send to

[23139363](#)
[COMPARATIVE IMMUNOGENICITY STUDIES OF ADJUVANTS FROM VARIOUS SOURCES AND WITH DIFFERENT MECHANISMS OF ACTION FOR INACTIVATED INFLUENZA VACCINES].
[Article in Russian]
[Chemistry of substances. Vsesoyuznyy](#)

Abstract
AIM: Direct immunogenicity comparison of adjuvants from various sources and with different mechanisms of action for inactivated influenza vaccines.

MATERIALS AND METHODS: Groups of mice were immunized intranasally twice with an inactivated whole-virion influenza vaccine based on A/California/7/2009 (X-179A (H1N1)) strain. The following adjuvants were added to the vaccine (10 ml total): aluminum hydroxide, organosulfonate CpG, complete Freund's adjuvant, poly(lactide-co-glycolide) microspheres, monocholesteryl lipid A and polyoxadonium, as well as 2 adjuvants based on characterized chitosan substances with different physicochemical properties and 2 experimental complex formulations (a multi-component adjuvant and an oil-in-water emulsion based on squalene and tocopherol). Immunogenicity was determined by HI and MN (MDCK) sera antibodies.

RESULTS: Different adjuvants increased immunogenicity of the vaccine against the homologous strain in varying patterns. Experimental complex formulations were the most immunogenic (antibody titer increase reached 48 - 90 times compared with unadjuvanted vaccine). Chitosan based adjuvants showed high immunogenicity. Not all the adjuvants significantly increased immunogenicity, and in some cases even an immunogenicity decrease was noted with the addition of certain adjuvants.

CONCLUSION: Research and development of chitosan based adjuvants with characterization and standardization issues addressed, as well as complex adjuvants, both multi-component and emulsion based, are the most promising approaches that could lead to next generation vaccines against influenza and other human and animal infectious diseases.

Organización Mundial de la Salud

Centro de prensa | Publicaciones | Países | Programas y proyectos | Gobiernos | Acerca de la OMS

Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas

Vacunas intranasales

En octubre de 2000, fue registrada en Suiza una vacuna antigripal intranasal inactivada (formulación rinosoral con un adyuvante que contiene una enterotoxina termolábil de *Escherichia coli*). Los resultados arrojados por un estudio de controles y el análisis de una serie de casos, pusieron de manifiesto un aumento significativo del riesgo de parálisis facial, que afecta a los músculos de un lado de la cara, tras la vacunación intranasal con la vacuna. Además la aparición de casos de parálisis facial, el fabricante decidió no continuar.

Contactar
Global Advisory Committee
World Health Organization
29 Avenue Appia
1211 Ginebra 27
Suiza
[Más información](#)



O'Hagan 2003. Basada en el mecanismo de acción

4. Sistyemas adyuvantes.

La combinación de varias de estas moléculas con adyuvantes clásicos (aluminio, liposomas y emulsiones aceite en agua) constituye los Sistemas Adyuvantes

ASO1, ASO2, ASO3, ASO4 etc.

ADYUVANTES DE SALES DE ALUMINIO

- Geles de sales de aluminio mezclados con el antígeno (adsorción)
- Los adyuvantes más utilizados durante >90 años
 - Perfil de seguridad bien establecido
 - Beneficio indirecto sobre la estabilidad del antígeno
 - Mecanismo de acción todavía discutido, inmunidad innata
 - Sales de aluminio de nueva generación: AAHS: Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo
 - **Efectos beneficiosos no esperados***: Papel en infecciones persistentes (VHB), tumores

*Wen Y, Shi Y. Alum: an old dog with new tricks. Emerg Microbes Infect. 2016 Mar 23;5:e25.



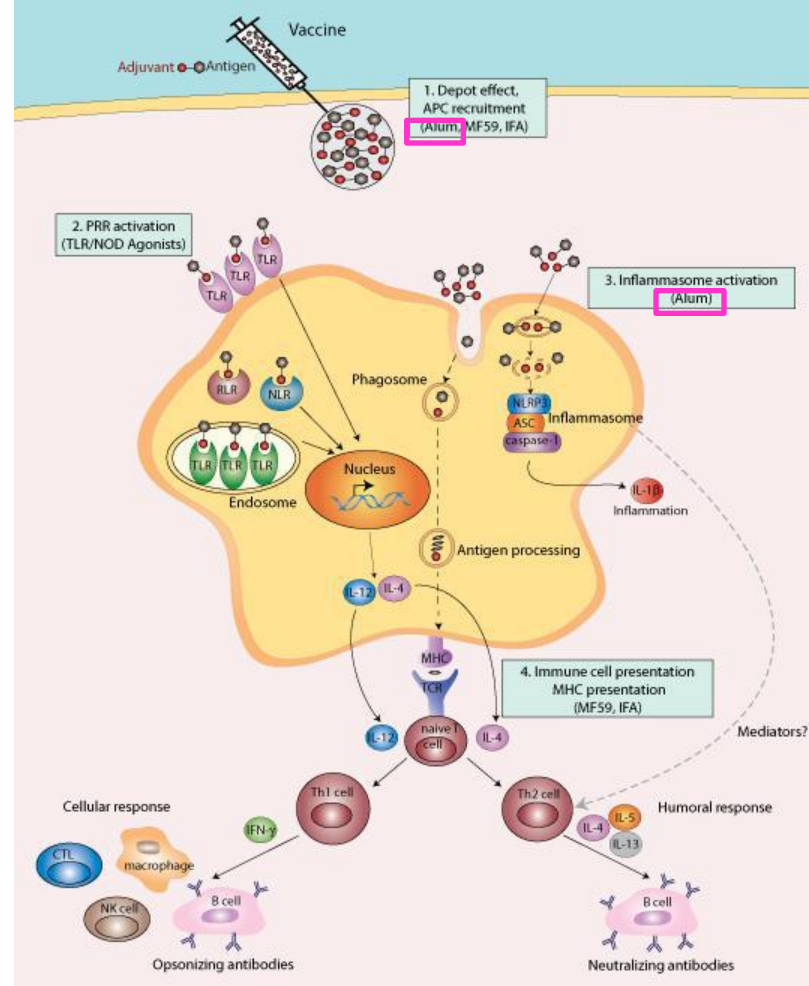
SALES DE ALUMINIO

Mecanismo de acción todavía discutido

- Efecto de depósito (persistencia del antígeno)
- Efecto citolítico.
 - Irritación/inflamación local.
 - Acido. Úrico.
 - Inflamasoma. Caspasa

Resultados:

- Mejor captación del antígeno por la CPA
- Maduración de células dendríticas.
- Polarización respuesta inmune Th2



Ejemplos de adyuvantes en vacunas

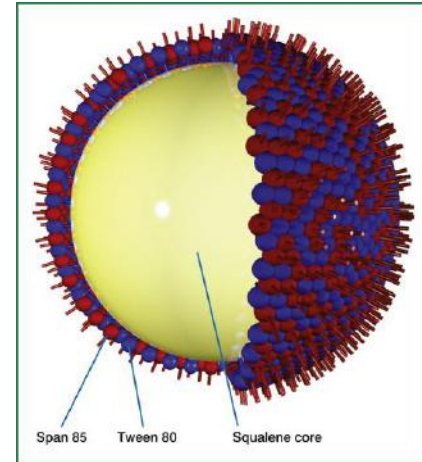
Adyuvante	Vacuna	Producto
Sales de aluminio	DTaP /Tdpa DTaP, polio and Hib DTwP, Hib and hepatitis B	Boostrix Infanrix
	DTaP, polio, Hib and hepatitis B Hepatitis B	Infanrix hexa. Hexyon Engerix Recombivax
	Hepatitis A	Havrix Vaqta
	HPV-6/11/16/18 Influenza (H5N1)	Gardasil
	Pneumococcus (conjugated) Meningococo C	Prevenar. Synflorix Meningitec. Menjugate, NeissVac
	Meningococo B	Bexsero

EMULSIONES ADYUVANTES. EL ADYUVANTE MF59

Compuesto por una emulsión aceite en agua.

Escualeno y dos surfactantes Tween 80 y Span 85

Utilizado en vacunas de gripe en ancianos (Chiromas[®], Fluad[®])



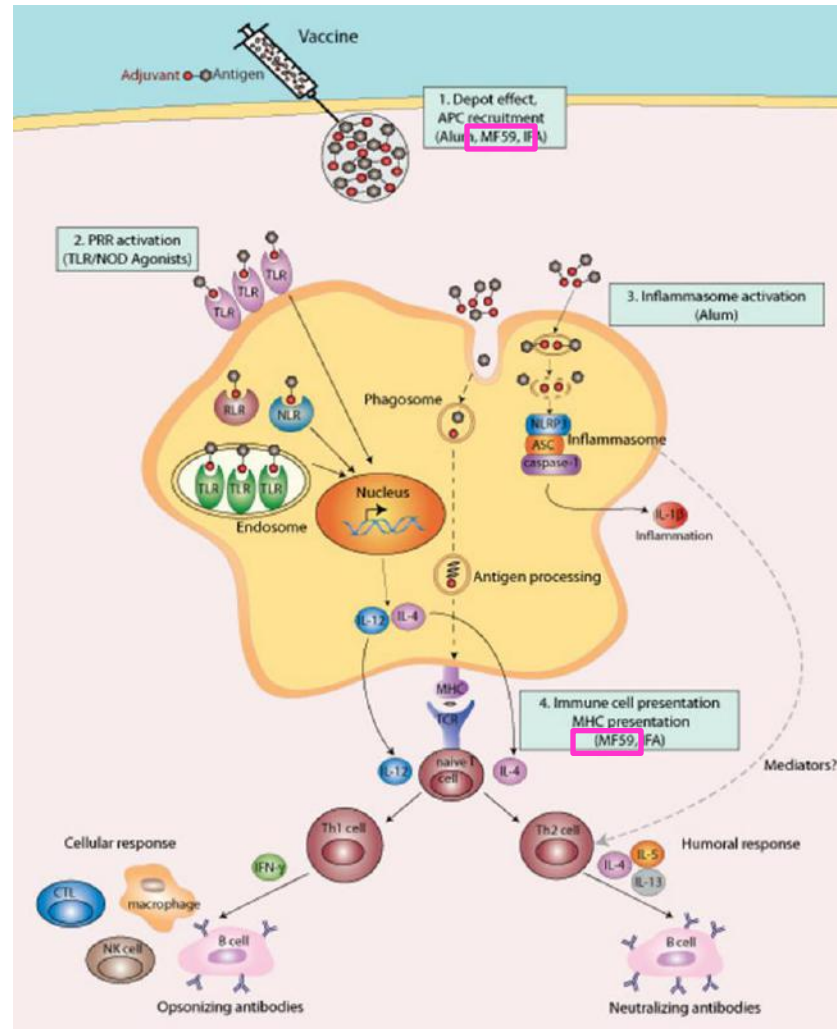
MF59

Células Presentadoras de Antígeno (CPA)

- Reclutamiento
- Activación hacia el lugar de inyección

Efecto

- Aumento de la captación de antígeno
- Maduración y migración de las APC hacia los ganglios linfáticos de drenaje locales.





Ejemplos de adyuvantes en vacunas		
Adyuvante	Vacuna	Producto
Oil-in-wáter emulsion (MF59)	Gripe A (H1N1) H5N1 Estacional	Focetria Aflunov Fluad® Chiromas®

Fuente Garçon N. 2011

Nakaya H. I., Clutterbuck E., Kazmin D., et al. Systems biology of immunity to MF59-adjuvanted versus nonadjuvanted trivalent seasonal influenza vaccines in early childhood. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016;113(7):1853–1858.

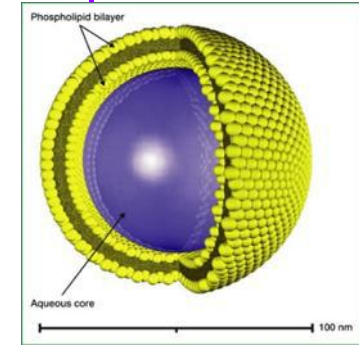
MICROPARTÍCULAS. LIPOSOMAS / VIROSOMAS.

Liposomas capas de lípidos que encapsulan antígenos. Actúan como sistemas liberadores de antígeno. Los productos en uso no contienen liposomas, pero sí virosomas

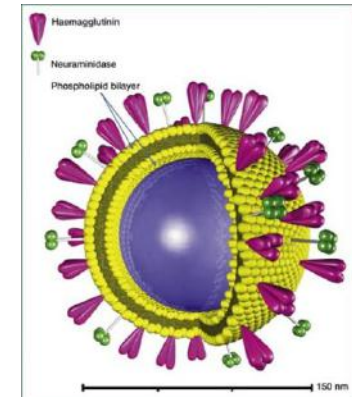
Virosomas vesículas esféricas que contienen glicoproteínas virales hemaglutinina y neuraminidas del virus gripal. Liberación del antígeno
Facilitan la absorción del antígeno por las **APCs** (células presentadoras de antígeno)

N. Garçon. 2011

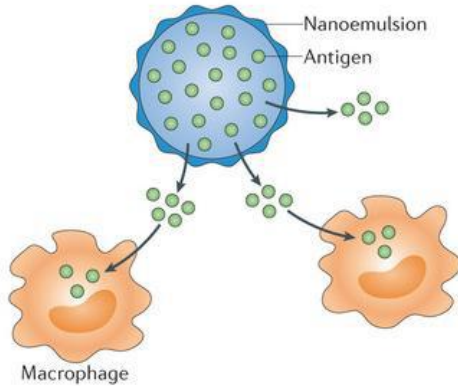
Liposoma



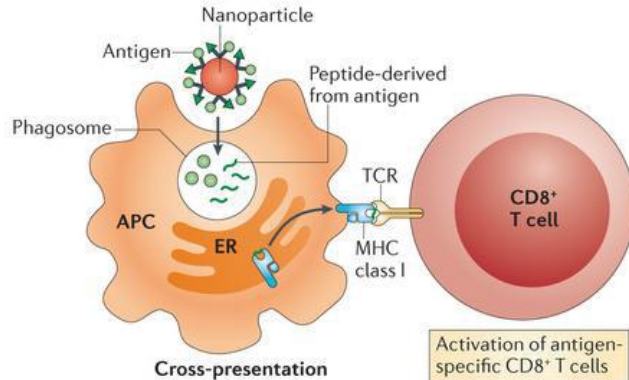
Virosoma



b Depot effect



d Cross-presentation



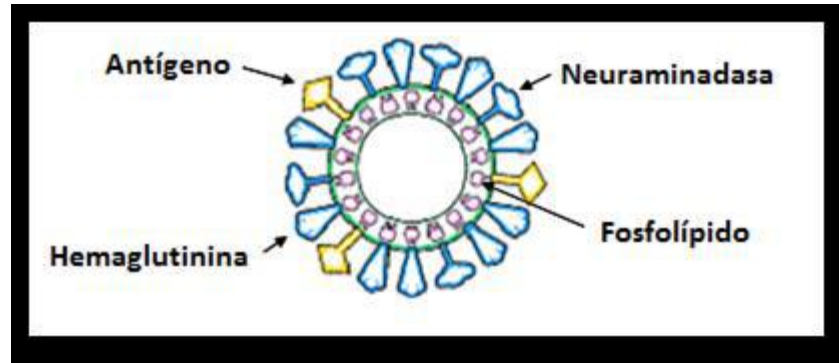
Micropartículas

Fusión de membranas

- Partículas que llegan directamente al citosol
- Presentación al Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase I (CMH)
- Estimulación de CD8+

Ejemplos de adyuvantes en vacunas

Adyuvante	Vacuna	Producto
Virosomas	Hepatitis A Gripe	Epaxal® Inflexal®





Moléculas inmunopotenciadoras

Nuevos adyuvantes basados en la inmunología moderna, promueven diferentes aspectos de la respuesta adaptativa

MPL: 3-O-desacyl-4-monophosphoril lípido A

Derivado de LPS de la Salmonella Minnesota Gram-negativa

Agonista del TLR-4 en las APCs

Estimula la respuesta Th1

Se emplea en diversas vacunas formando parte de los sistemas adyuvantes AS01, AS02, AS04.



Moléculas inmunopotenciadoras

Nuevos adyuvantes basados en la inmunología moderna, promueven diferentes aspectos de la respuesta adaptativa

CpG:

Secuencia repetida de citosina y guanina derivada del ADN de microbios naturales

Oligonucleótidos de secuencias no metiladas

Grupo de oligodesoxinucleótidos sintéticos

Agonista de TLR-9, receptores intracelulares

QS21:

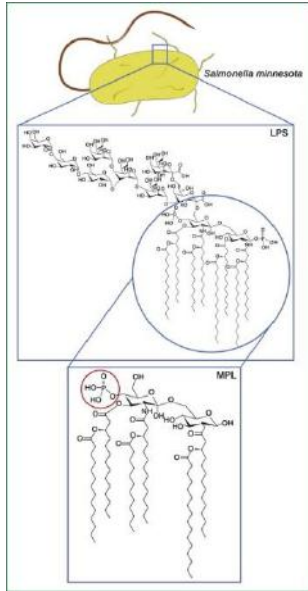
Fracción purificada (21) de una mezcla de saponinas contenida en el extracto de la corteza del árbol Quillaja

Saponaria

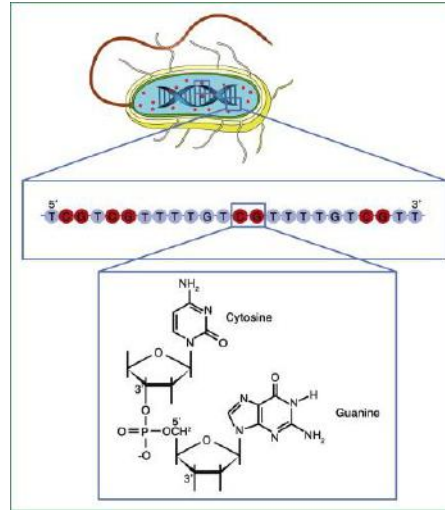
Favorece la presentación del antígeno a las CPAs



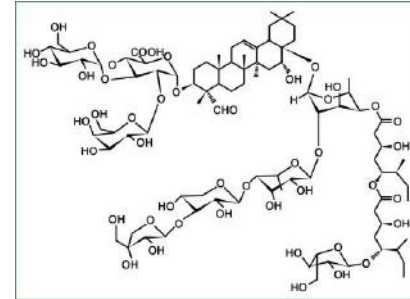
MPL



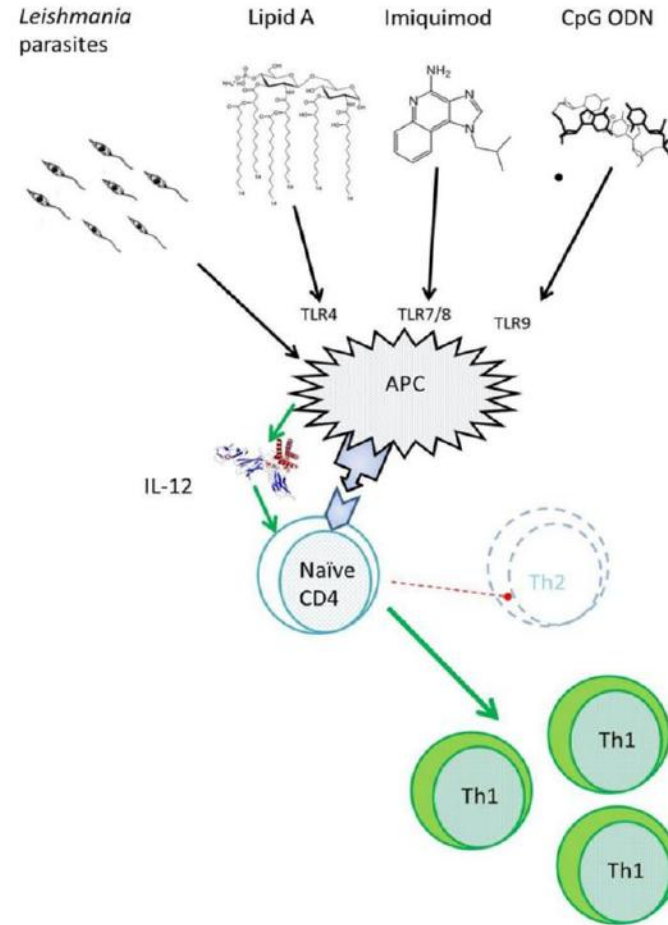
CpG



QS21



*Adyuvantes agonistas de los TLRs
IL-12, respuesta Th1,
defensa de agentes intracelulares
Ej. vacuna de Leishmaniosis cutánea*



Raman VS et al.
Adjuvants for *Leishmania* vaccines:
from models to clinical application.
Frontiers in Immunology. 2012;3:144.



Sistema adyuvante AS04

Combinación de adyuvantes, MPL y sales de aluminio.

Induce fuertes respuestas protectoras tanto humorales como celulares, de predominio Th1.

Adecuado perfil de seguridad.

Usos:

- Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) Cervarix® (induce respuestas cruzadas frente a VPH de alto riesgo no incluidos en la vacuna)
- Vacuna contra el virus de la hepatitis B, FENDRIX®, para pacientes dializados.

Sistema adyuvante AS03

Es una emulsión aceite en agua que contiene escualeno, vitamina E, y otras sustancias

Los monocitos y macrófagos responde con producción de citoquinas y quemoquinas

Se ha empleado en la vacunas de gripe pandémicas
Virus A/H1N1, Pandemrix®. No comercializada
Virus A/H5N1 Prepandrix®.



Sistema adyuvante AS01

Tres componentes:

- Liposomas
- MPL, (TLR4 agonista)
- QS21 (favorece la actividad de APCs)

Favorece respuestas intracelulares

Usos

Vacunas frente a Paludismo, herpes zóster, TBC, VIH, otras



Estudio de fase III

Vacuna en desarrollo de **subunidades** (glicoproteína E recombinante)

adyuvada con AS01 (MPL + QS21+lipoproteínas) frente al herpes zóster:

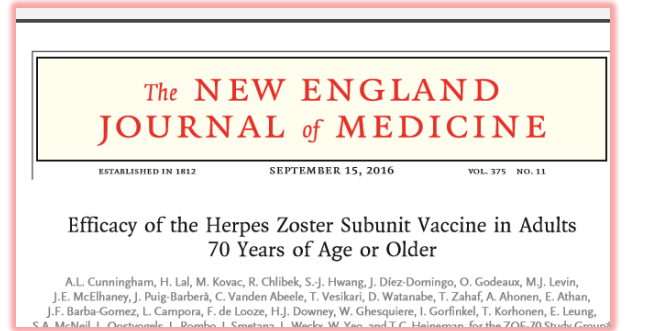
1. Sujetos inmunocompetentes a partir de 70 años de edad.

Eficacia del 90% (IC 95%: 84-94) frente a **herpes zóster** en comparación con placebo.

2. Sujetos inmunodeprimidos. Todos los grupos de edad

Eficacia 97.2% (95% IC 93.7–99.0; $p < 0.001$)

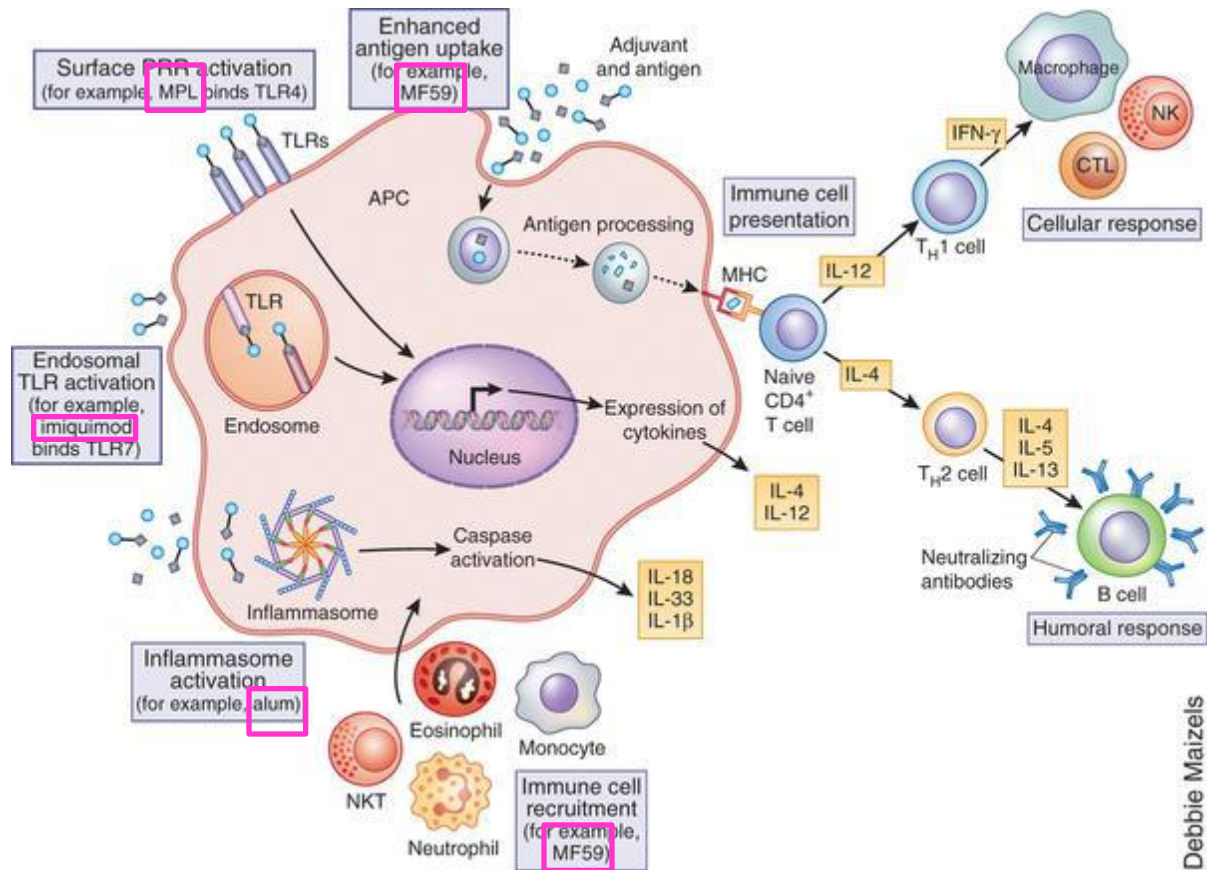
Cunninham 2016



SISTEMAS ADYUVANTES

Sistema adyuvante	Composición	Vacunas Autorizadas o en estudio fase III	Vacunas en fase I o II	Desarrollo interrumpido
AS01	QS21, MPL y liposomas	Paludismo (Mosquirix) Herpes zoster (Shingrix tm)	Paludismo nueva generación TBC, HIV...	
AS02	QS21, MPI yemulsión aceite en agua			HIV TBC
AS03	Emulsión A/A alfatocoferol	Vacuna gripe pre-pandémica H5N1 H1N5 Pandemrix*		
AS04	MPL+ sales de aluminio	VPH Cervarix Hepatitis B Fendrix		





Debbie Maizels

Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*.2013 Dec;19(12):1597-608. doi: 10.1038/nm.3409. Review.

Sombras

Mayor riesgo de parálisis facial*, o de Bell con el uso de una vacuna de gripe inactivada adyuvada por vía nasal.

46 casos en Suiza. 19 veces más riesgo que en controles.

Vacuna de subunidades en virosomas, adyuvada con toxina termolábil de E.coli como adyuvante mucosal autorizada en Suiza. 2000–2001. Retirada

Uso de vacuna frente a paludismo recombinante RTS,S/ASO1, en el grupo de 5-17 meses mayor número de convulsiones febriles, mayor riesgo de meningitis y paludismo cerebral.

Pendiente de aclarar**

*Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland
Mutsch M et al. N Eng J Med 2004

**Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. Vaccine. 2016 Feb 3;34(6):714-22.



Sombras

Asociación de narcolepsia en niños nórdicos vacunados con una vacuna de gripe inactivada con el adyuvante AS03*
Incremento de anticuerpos frente a NP (nucleoproteína) en asociación con el alelo de riesgo de narcolepsia DQB1*06:02.

El origen se centra más en las nucleoproteínas que en adyuvante AS03**
Pandemrix no está en uso actualmente.

*Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, et al. (2012) AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS One 7: e33536.

**Outi Vaarala et al. Antigenic Differences between AS03 Adjuvanted Influenza A (H1N1) Pandemic Vaccines: Implications for Pandemrix-Associated Narcolepsy Risk. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0114361 December 15, 2014





Adyuvantes

- ✓ **Incrementan la respuesta inmune.** Consiguen una protección efectiva, **poblaciones especiales** con poca capacidad de inmunorrespuesta (lactantes y ancianos, inmunodeprimidos)
- ✓ Permiten utilizar menos cantidad de antígeno en una vacuna, alcanzar mayor número de población a vacunar, Ej. pandemias, épocas de desabastecimiento
- ✓ Se reducen dosis de vacunas, y se espacian, mejor aceptación. **Optimización**
- ✓ Dirigen la respuesta inmune a mecanismos más efectivos Ej. respuestas Th1. **Polarización**
- ✓ **Mantener equilibrio entre efectividad y tolerancia. Seguridad**

Adyuvantes *retos*

- ✓ Conseguir vacunas eficaces en gérmenes que escapan las respuestas de las vacunas habituales:
 - VIH
 - Paludismo
 - Tuberculosis, otros

Impossible is nothing



- ✓ Mantener equilibrio entre efectividad y tolerancia. Seguridad

Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology. Adjuvants to improve the immune response. *Vaccine*.2010;28S:C25–36.



*El éxito (o fracaso) de una
nueva vacuna
dependerá “CRÍTICAMENTE” del
adyuvante que le acompañe*

Harandi AM. Vaccines adjuvants: scientific challenges and strategic initiatives.
Expert reviewa 2009

JORNADAS DE VACUNAS AEP
OVIEDO, 3 Y 4 DE FEBRERO DE 2017

