



Revista Mexicana de Ciencias
Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Cárdenas-Vargas, Albertina; Pedroza-Roldán, César; Elizondo-Quiroga, Darwin
Adyuvantes para vacunas: tipos, aplicaciones y modos de acción
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 47, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp.
29-47
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
.png, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956611003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión bibliográfica**Adyuvantes para vacunas: tipos, aplicaciones y modos de acción****Vaccine adjuvants: types, applications and mode of action**Albertina Cárdenas-Vargas,¹ César Pedroza-Roldán,² Darwin Elizondo-Quiroga³¹Unidad de Medicina Humana, Universidad Autónoma de Durango, Campus Zacatecas²Departamento de Medicina Veterinaria. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara³Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A. C.**Resumen**

La vacunación tiene como finalidad generar una respuesta inmune específica frente a determinado antígeno; para mejorar esta respuesta, se han estudiado y desarrollado adyuvantes que permitan estimular al sistema inmune con mayor rapidez y efectividad. Los adyuvantes son capaces de activar, potenciar y modular al sistema inmune humoral y celular, para inducir una respuesta protectora de manera segura. Sin embargo, son pocos los adyuvantes que han sido aprobados para su uso en humanos, siendo su toxicidad el principal motivo de rechazo. En esta revisión se describen los adyuvantes que han obtenido su licencia sanitaria en Estados Unidos por parte de la FDA (Food and Drug Administration), para utilizarse en vacunas humanas. También se describen compuestos que se encuentran en diferentes fases de estudios pre-clínicos y que cuentan con potencial para ser evaluados en ensayos clínicos.

Abstract

The vaccination has the main objective to generate a specific immune response against a given antigen; to improve this response, some adjuvants have been developed and studied to stimulate more rapid and effectively. The adjuvants are able to activate, enhance and modulate cellular and humoral immune system. However, only few compounds with adjuvant activity have obtained approval for its use, being their toxicity the main factor against the approval. In this review we described adjuvants that have obtained the sanitary license by USA FDA (Food and Drug Administration), for its use in human vaccines. Also, we described those molecules that are currently in preclinical trials and have show potential to be evaluated in clinical trials.

Palabras clave: adyuvantes, vacunas, respuesta inmune, ensayos clínicos.**Key words:** adjuvants, vaccines, immune response, clinical trials.**Correspondencia:**

Darwin Eduardo Elizondo-Quiroga.
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A. C.
Av. Normalistas 800
Colinas de la Normal, C.P. 44270
Guadalajara, Jalisco, México
Teléfono: +52 (333) 345 5200 Ext. 1326
Correo electrónico: delizondo@ciatej.mx

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2016
Fecha de recepción de modificaciones: 27 de febrero de 2017
Fecha de aceptación: 9 de marzo de 2017

1. Introducción

Los adyuvantes son sustancias que ejercen influencia en la estimulación de la respuesta inmune. El término adyuvante proviene de la palabra de origen latino “*adjuvare*” que significa auxiliar ó ayudar; este término fue descrito por primera vez por el científico francés Gaston Ramon como: “sustancia que administrada en combinación con un antígeno específico, produce una respuesta inmune mayor, que la producida por el antígeno solo”.¹ Sin embargo, en la actualidad, la definición de un adyuvante es mucho más compleja; se considera como adyuvante a cualquier sustancia, molécula o preparado químico que, incorporado al antígeno o administrado simultáneamente con él, es capaz de incrementar la potencia, calidad y duración de la respuesta inmune específica causando una mínima toxicidad.²

El uso de los adyuvantes como componentes de las vacunas comenzó en el año de 1925 cuando Gaston Ramon, al realizar experimentos administrando toxoide diftérico y tétanos en caballos, observó que al adicionar almidones derivados de tapioca o saponinas a las formulaciones de toxoide diftérico, los caballos inmunizados generaban abscesos en el sitio de inyección, además de producir mayores títulos de anticuerpos que aquellos a los cuales no se les administraban estos derivados.³ Al año siguiente en 1926, Alexander Glennie formuló compuestos de aluminio adsorbidos con toxoide tetánico; estos compuestos al administrarlos con diferentes antígenos vacunales mostraron capacidad adyuvante;⁴ sin embargo, su limitada capacidad para inducir respuestas potentes con antígenos altamente purificados, dio lugar a la búsqueda de nuevos compuestos. La primera emulsión de agua en aceite mineral que demostró ejercer efecto adyuvante, fue el “adyuvante completo de Freund”, este fue creado por el científico Jules Freund en el año de 1936. Esta emulsión se caracterizó por contener micobacterias muertas que le brindan la capacidad para desencadenar una respuesta potente; sin embargo, esta propiedad lo hace demasiado reactogénico para ser usado en humanos.⁵ En 1969 Stuart-Harris eliminó las micobacterias de la emulsión, para crear el adyuvante incompleto de Freund.⁶ Seguido a esto, comenzaron los estudios en los componentes bacterianos que pudieran tener actividad adyuvante. Greenberg y Fleming en 1947, utilizaron el toxoide diftérico a manera de incrementar la protección de la vacuna para la tos ferina.⁷ En 1956, Johnson utilizó la endotoxina lipopolisacárida (LPS) proveniente de *Salmonella typhi*, para inducir respuesta inmune; años después en 1974, Lederer identificó el muramildipéptido (MDP) como un componente de la micobacteria con actividad adyuvante.⁸ Estudios posteriores con fines militares, dieron lugar a la creación de adyuvantes basados en escualeno como el MF59;

que al igual que los virosomas recibió su licencia para entrar al mercado europeo en 1997.⁹ En los últimos años, se han generado mezclas de adyuvantes con la finalidad de potenciar la respuesta generada por cada uno de ellos por separado. Las primeras formulaciones donde se incluyen dos adyuvantes, son los conocidos como sistemas adyuvantes (AS) tales como el monofosforil lípido A (MPL) con alumbre (AS04) aprobado en el 2005, así como el adyuvante AS03 aprobado en 2008 por la FDA en los Estados Unidos.¹⁰

Estos trabajos dieron pie al desarrollo y búsqueda de nuevos compuestos que pudieran cumplir con los requisitos de un adyuvante “ideal”, que cuente con características como: aumentar la potencia de antígenos inmunogénicamente débiles; incrementar la velocidad y la persistencia de la respuesta inmune frente a los antígenos; modular la avidez de los anticuerpos y la especificidad, sin perder de vista que estos deben presentar altos niveles de seguridad para ser administrados en humanos.^{11,12} Por otro lado, a nivel de manufactura y análisis de costo, los adyuvantes reducen significativamente la cantidad de antígeno necesario para desencadenar una respuesta inmune y de esta forma se reducen los costos y tiempos de producción. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados hasta hoy, solamente algunos adyuvantes han obtenido una licencia sanitaria para su uso en vacunas humanas, y de estos, su efectividad en pacientes de edad avanzada e inmunocomprometidos es escasa, por lo que la búsqueda de nuevas sustancias con actividad adyuvante/ inmunopotenciadora que combine varios mecanismos de acción, constituye una de las tendencias más importantes en la investigación inmunológica en la actualidad.

2. Mecanismos generales de acción de los adyuvantes

Los adyuvantes deben cumplir una función específica cuando se mezclan con un antígeno determinado. Esto permite definir el diseño racional de un adyuvante desde las etapas pre-clínicas de investigación y que lleve a la consolidación del mismo como potenciador de la respuesta inmune. Como pauta, la mayoría de las investigaciones se enfocan en uno o más de los siguientes puntos (Fig. 1).

1. Liberación sostenida del antígeno. En este caso, el adyuvante permite la formación de depósitos en los cuales el antígeno es liberado lentamente, por lo que se prolonga su vida media. Este mecanismo facilita el reclutamiento de células presentadoras de antígeno (CPAs); además, incrementa la velocidad y la estimulación de la respuesta inmune específica contra el antígeno. Este es el mecanismo más ampliamente reconocido de la acción

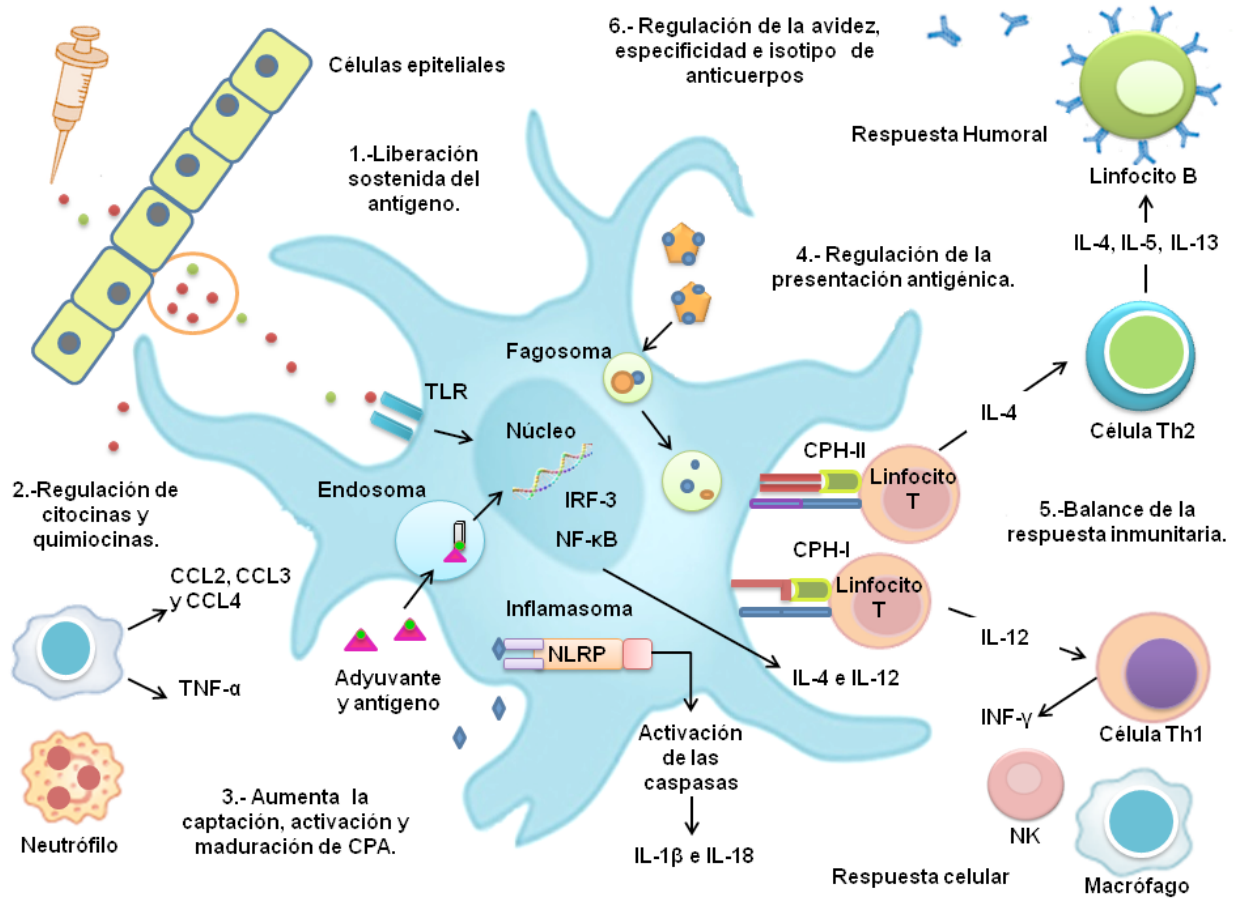


Figura 1. Mecanismo de acción de los adyuvantes.

Los adyuvantes utilizan uno o varios mecanismos de acción para llevar a cabo su efecto inmunológico. Existen adyuvantes que permiten la formación de depósitos para facilitar el reclutamiento de células presentadoras de antígenos (CPA). La regulación de citocinas y quimiocinas generadas en el entorno, permite la migración y activación de células inmunes en el sitio de inoculación. Muchos adyuvantes tienen la capacidad de unir un antígeno a un determinado receptor o pueden actuar como ligandos para receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los TLR, facilitando la captación, activación y maduración de las CPA. Tras la interacción del adyuvante con los receptores, inician cascadas de señalización que conducen a la activación de factores de transcripción como NF-κB e IRF-3, lo que resulta en la expresión de citocinas inflamatorias y quimiocinas que ayudan a dirigir la respuesta inmune en particular tales como Th1 y Th2. La activación de la inflamasoma conduce a la producción de las citocinas proinflamatorias como IL-1β e IL-18. La presentación antigénica se ve modificada por algunos adyuvantes al incrementar la expresión de moléculas coestimuladoras, además del CPH I y II que permiten inducir una respuesta inmune celular y humoral respectivamente. Y por último, existen adyuvantes que pueden regular la inmunidad de anticuerpos incrementando la avidéz, isotipo y su distribución.

- de los adyuvantes, además de ser el primer mecanismo descrito.^{1,13}
- Regulación de citocinas y quimiocinas. Este mecanismo consiste en generar un entorno pro-inflamatorio localizado, que permita la migración y activación de células del sistema inmune innato y adaptativo en el sitio de inoculación.¹⁴
- Aumento de la captación, activación y maduración de CPAs. Este mecanismo involucra un incremento en la expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH) clase I y II, además de moléculas coestimuladoras que mejoran la sinapsis inmunológica. La presentación de antígeno por el CPH en las CPAs es un paso obligado para la inducción de la respuesta inmune adaptativa.¹⁵

4. Regulación de la presentación antigénica. Este mecanismo se presenta de dos maneras, la primera es en adyuvantes que tienen la capacidad de unir un antígeno, a un determinado receptor de superficie de CPAs,⁸ y el segundo es en adyuvantes que introducen el antígeno a la célula. Estas propiedades, determinan si la presentación antigénica, se lleva en el CPH clase I o II.¹⁶
5. Modificación del balance entre los perfiles de células T CD4+ cooperadoras (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 y células T reguladoras). En este mecanismo se modula la producción de mediadores inflamatorios y citocinas clave, que determinan el tipo de perfil celular y/o humoral.⁸
6. Incremento de afinidad, especificidad, isotipo o distribución de las subclases de anticuerpos. En este caso se promueve la inmunidad en mucosas y se estimula la inmunidad mediada por células.⁵ Este punto es uno de los más abordados durante el diseño de adyuvantes ya que permite su uso en vacunas orales o mucosales.

3. Clasificaciones generales de los adyuvantes

A lo largo de la historia han existido diferentes clasificaciones de los adyuvantes, sin embargo, la clasificación más común, se enfoca principalmente a la fuente de sus componentes, sus propiedades fisicoquímicas, y sus mecanismos de acción. En 1992 Cox y Coulter clasificaron a los adyuvantes en dos grupos, los particulados y no particulados.¹⁷ La clasificación más amplia de los adyuvantes consiste en dividirlos en adyuvantes a base de gel, agentes tensoactivos, productos bacterianos, emulsiones de aceite, adyuvantes particulados, proteínas de fusión o lipopéptidos.¹⁸ Una de las clasificaciones más usadas a la fecha es la que divide a los adyuvantes en dos grupos: 1) inmunoestimulantes: que son aquellos actúan directamente sobre el sistema inmune para incrementar la respuesta frente a los antígenos; 2) Vehículos: que sirven para transportar antígenos de una manera directa y controlada.¹⁹ Sin embargo, todas las clasificaciones son correctas y el uso de las mismas, va en relación con la finalidad del estudio.

4. Adyuvantes con licencia para su uso en humanos

Durante varias décadas se ha evaluado la actividad adyuvante de cientos de componentes sintéticos y naturales, sin embargo, pocos de ellos han sido aceptados para uso en humanos debido a sus efectos reactogénicos, esto es, al estrecho margen de seguridad en la administración y a la inducción de reacciones alérgicas e inflamación crónica. En la actualidad, los adyuvantes que han sido aprobados para uso en vacunas,

comprende las sales de aluminio, MF59, MPL, AS03, AS04 y los virosomas; donde todos estos se caracterizan por tener un buen perfil de seguridad y capacidad adyuvante con varios antígenos, por tanto recibieron su licencia sanitaria por agencias regulatorias y actualmente son empleados en una gran variedad de vacunas. A continuación, se hace una breve descripción de estos compuestos, tomando en cuenta aspectos generales de su composición, mecanismos específicos de acción propuestos, efectos inmunológicos y su uso actual (Tabla 1).

4.1. Sales de Aluminio

Las sales de aluminio, también conocidas como sales de alumbre son: el hidróxido de aluminio $Al(OH)_3$, fosfato de aluminio $AlPO_4$ y el sulfato fosfato de aluminio ($AlOHPO_4SO_4$); estos componentes han demostrado tener capacidad para combinarse con una amplia variedad de antígenos.²⁰ A pesar del avance en la generación de nuevos adyuvantes, el fosfato e hidróxido de aluminio continúan siendo los adyuvantes más utilizados en humanos a nivel mundial, debido a su alto grado de seguridad y sobre todo bajo costo.²¹ Las sales de aluminio son considerados punto de referencia para la nueva formación de adyuvantes. La adecuada selección de la sal de aluminio, permite el aumento de la inmunogenicidad del antígeno. Para surtir efecto, es necesario que el antígeno se encuentre adsorbido en partículas de aluminio cargadas. Las interacciones hidrofóbicas que se generen con el antígeno, permiten obtener un efecto adyuvante máximo.²²

A pesar de una gran cantidad de estudios y de ser el adyuvante más utilizado desde hace 100 años, el mecanismo de acción de los compuestos de aluminio no se encuentra del todo descrito. La administración de antígenos en sales de aluminio ha mostrado un incremento de células Th2 y de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-10 en ratones, así como un incremento en la respuesta humoral.^{22,16} En seres humanos, la respuesta a las sales de alumbre tienden a ser una mezcla de células Th1 y Th2.²³ Originalmente se creía que las sales de aluminio generaban un efecto de depósito, el cual aumenta el tiempo de interacción de las CPAs²⁴ y de los linfocitos con el antígeno, incrementando la fagocitosis, estimulando la proliferación de células T CD4+ y la formación de anticuerpos.⁹ Sin embargo, Hutchison, S, demostró que las sales de aluminio no necesitan del efecto depósito, para tener actividad adyuvante,²⁵ estos hallazgos generaron controversia en su participación. Otros estudios han sugerido un mecanismo que conduce a un daño celular (efecto citolítico) que lleva a la liberación de moléculas endógenas como urato monosódico y ADN,²⁶ que estimulan el inflammasoma Nalp3 y por lo tanto la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18.²⁵ Otros mecanismos de acción reportados, implican la activación del sistema

Tabla 1. Adyuvantes inmunológicos con licencia de uso comercial en humanos.

Adyuvantes con licencia sanitaria	Tipo de adyuvante	Respuesta inmune	Vacunas donde se utiliza
Sales de aluminio	Sales minerales	Th2 y activación de células B, Anticuerpos. Activación de NLRP3	DT, Dtap, polio y, Hib y HBV. HAV, Influenza (H5N1), pneumococo
Al(OH) ₃			
AlPO ₄			
(Al) ₂ PO ₄ SO ₄ OH			
MF59	Emulsión aceite en agua	Th1 y Th2	Influenza (H1N1) Influenza (H5N1) Influenza estacional
MPL (RC-529)	Derivado de LPS no toxico	Th1 y Th2	HBV
AS04	Hidróxido de aluminio-MPL	Th1, incrementa anticuerpos	HBV,VPH, HAV
AS03	Emulsión aceite en agua	Th1 y Th2, Anticuerpos y células de memoria	Influenza (H5N1, H1N1)
Virosomas	Particulados	Th1, Th2, presentación cruzada y respuesta de células B	HAV ,Influenza estacional
LPS	Patrones moleculares asociados a patógenos	Anticuerpos , células NK, CTL Células NK, Th1	HBV, VPH
Partículas tipo virus	Particulados, sistemas de transporte y vehículo	Anticuerpos, Th1	HBV, VPH

del complemento, generación de quimiocinas como CCL2, CCL3 y CCL4 por macrófagos,⁹ o migración de eosinófilos y monocitos.²⁷ Una de las desventajas que presentan las sales de aluminio, es su pobre capacidad para activar linfocitos T CD8+ citotóxicos, necesarios para las respuestas contra patógenos intracelulares.²⁸

La sales de aluminio, se utilizan actualmente en las vacunas de Difteria-Pertusis-Tétanos (Tdap), Difteria-Tétanos (DT), Virus de Hepatitis B (HBV), Influenza B, Virus de Hepatitis A (HAV), estreptococo, meningococo y Virus del Papiloma Humano (VPH).^{29,18} Este adyuvante a pesar de considerarse poco tóxico, suele generar la formación de granulomas al ser administrado vía subcutánea o intradérmica, por lo tanto su vía de administración es más confiable cuando es intramuscular.²²

4.2. MF59

El MF59 es una nanoemulsión compuesta por aceite biodegradable de escualeno, que no contiene inmunoestimulantes adicionales y está estabilizado por dos surfactantes no iónicos: el polisorbato 80 y el Span 85 (trioleato de sorbitán 85), con una fase de tampón citrato de baja fuerza iónica.³⁰ El escualeno es un intermediario en la biosíntesis del esteroide y es un precursor directo del colesterol; lo

que le permite ser biodegradable y biocompatible. El MF59 tiene potente actividad adyuvante con un aceptable perfil de seguridad; es usado como sistema de liberación para adyuvantes inmunoestimuladores como el MLP y QS21. Esta emulsión, estimula la respuesta de anticuerpos frente a una amplia gama de antígenos; permite el uso de un número menor de dosis y estimula la producción de memoria inmunológica de aquellas poblaciones con un fenotipo de células Th1 y Th2 en modelos murinos.³¹ Dentro de los mecanismos de acción más estudiados del MF59, se encuentran: la capacidad para estimular el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas (CDs) en el sitio de inoculación y en los nódulos linfoides locales.³² El MF59 activa directamente las fibras musculares que causan la producción de mediadores inmunes que a su vez activan CDs locales, aumenta la captación y la eficiencia de la presentación antigénica.⁹ Estudios clínicos han demostrado, que es posible reducir significativamente la cantidad de antígeno necesario, para desencadenar una respuesta inmune satisfactoria. Se determinó que MF59 es seguro y bien tolerado para ser usado en adultos mayores, niños y en recién nacidos; se han probado sus efectos en estudios de citomegalovirus, Virus del Herpes Simple (HSV), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) e influenza estacional y H1N1.¹¹ Recibió su aprobación para utilizarse en humanos por primera vez en Italia, en 1997; en la actualidad

se utiliza en 30 países alrededor del mundo.^{33,34} El MF59 está presente en las vacunas de la gripe estacional y pandémica, en vacunas contra la influenza H5N1 y H5N3.³⁵ Además, se demostró que al ser utilizado en vacunas contra virus H5N1, en pacientes previamente vacunados para H5N3 (vacunados 6 años antes), la respuesta de anticuerpos fue mayor que en pacientes sin una inmunización previa, mostrando que el uso de vacunas de influenza con este adyuvante, generan células B de memoria de larga duración, con el potencial de responder en contra de variantes del virus.³⁶

4.3. MPL

El MPL, se obtiene por hidrólisis y purificación del LPS, derivado de la bacteria *Salmonella Minnesota RC-595*.³⁷ El elemento estructural principal responsable de su toxicidad y el efecto adyuvante es el lípido A, que en condiciones de baja acidez, puede ser hidrolizado para obtener MPL, un compuesto que retiene la actividad adyuvante de este lípido, con una toxicidad reducida.³⁸ El mecanismo exacto de acción del MPL aún se investiga. El receptor de las CPAs que reconoce a este adyuvante es el TLR-4 (Toll-like receptor 4); cuando el MPL se une a TLR-4, induce una cascada de señalización mediada por TRIF, posteriormente se activa el factor de transcripción NF- κ B, y se induce la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-6, IL-1 β , IFN- α y GM-CSF²⁴ y la producción de mediadores como GM-CSF, IP-10, CCL2 y CCL5.³⁹ La respuesta humoral producida por este adyuvante, se caracteriza por generar los isotipos IgG1 e IgG4 en seres humanos.⁴⁰ En un estudio usando un modelo murino, MPL ha demostrado que puede inducir una elevada producción de anticuerpos tipo Th1 como IgG2a e IgG1.⁴¹ Se sugiere que el TLR-2 también puede estar involucrado en la activación de las CPAs por MPL.⁴² El MPL fue aprobado en Europa en el 2005 para utilizarse como componente de la vacuna de hepatitis B.¹⁰ Actualmente se encuentra en ensayos clínicos para utilizarse en vacunas de VPH, HSV, Malaria y Tuberculosis (TB).⁴³ Forma parte del sistema de adyuvantes AS01, AS02 AS04,²⁴ y en forma sintética en el adyuvante RC-529.²³

4.4. Sistema adyuvante 03 (AS03)

El adyuvante AS03, es una combinación de una emulsión aceite en agua con escualeno, vitamina E (DL- α -tocoferol) y polisorbato.⁴⁴ La adición de vitamina E ayuda a mejorar la inmunidad mediada por células, en personas de edad avanzada.²³ La combinación que presenta AS03, induce la activación de células del sistema inmune innato; los macrófagos son los probables iniciadores de la respuesta de citocinas como IL-6 y quimiocinas, potenciando el reclutamiento de CDs e incrementando la captación de antígenos.⁴⁴ Un estudio realizado en humanos, demostró que AS03 incrementa la respuesta humoral y la proliferación de

linfocitos T CD4⁺ frente a diferentes cepas de influenza A/H1N1 y A/H5N1.⁴⁵ El uso de este adyuvante ha permitido disminuir la cantidad de antígeno necesario para inducir respuesta, además de un alto nivel de inmunidad generando una reacción cruzada contra cepas heterólogas de H5N1.^{46,47} Dentro de los efectos secundarios que se han reportado, se incluyen reacciones inflamatorias sostenidas, formación de granulomas y úlceras en el sitio de administración.¹⁶ A la fecha este adyuvante se utiliza en la vacuna contra la influenza pandémica H5N1 en Estados Unidos, la cual se tiene de reserva en caso de pandemia, pero no es de venta al público en general.⁴⁸

4.5. Sistema adyuvante 04 (AS04)

El AS04 consiste en la combinación de dos adyuvantes, el MPL y sales de aluminio.⁴⁹ En este adyuvante, se suman los efectos sobre la inmunidad innata generada por el MPL y el efecto de las sales de aluminio, para inducir una respuesta con una alta producción de anticuerpos de larga duración.³ Las sales de aluminio tienen la función de estabilizar la presencia del MPL y del antígeno, para posteriormente modular y prolongar la respuesta de citocinas, generada por MPL en el sitio de administración.¹ La acción en conjunto de estos adyuvantes, mejora la respuesta de la vacuna frente a un antígeno determinado.²³ Se ha considerado que el adyuvante AS04 tiene un adecuado perfil de seguridad, por lo que ha sido aprobado para su uso en humanos por la FDA en el 2005 y por la Unión Europea en 2007.⁵⁰ En el mecanismo de acción de AS04, el MPL juega un papel importante en la activación del sistema inmune innato; la estimulación directa sobre el receptor TLR-4, conduce a la activación y maduración de las CPAs que migran a los ganglios linfáticos,²⁴ así mismo induce la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , la activación del factor de transcripción NF- κ B y la inducción de una respuesta inmune adaptativa, tanto de linfocitos T como B.^{51,24} AS04 ha demostrado generar un alto nivel de células B de memoria y una gran producción de anticuerpos,⁵⁰ así como también se ha empleado en la formulación de la vacuna frente al virus de la Hepatitis B⁵² y en la vacuna frente al VPH.⁵³⁻⁵⁵

4.6. Virosomas

Las partículas pseudovirales o virosomas reconstituidos, son vesículas esféricas diminutas que contienen una o varias proteínas virales, incrustadas en su membrana de fosfolípidos.⁵⁶ Estas proteínas, permiten a las membranas del virosoma fusionarse con las células del sistema inmune, generalmente macrófagos, para liberar los antígenos específicos directamente a sus sitios diana.⁵⁷ Una vez liberados los antígenos, los virosomas son completamente degradados en el interior de las células.¹⁹

Dentro de esta categoría de adyuvantes, el virosoma derivado del Virus de Influenza Reconstituido Inmunopotenciador (IRIV), recibió su licencia en Europa en 1994.^{58,59} Este virosoma consiste en una doble membrana compuesta por los fosfolípidos lecitina (fosfatidilcolina) y cefalina (fosfatidiletanolamina) y por antígenos virales.⁶⁰ La doble membrana contiene la proteína viral hemaglutinina (HA), aisladas del virus de influenza y un antígeno de interés.⁵¹ Hasta la fecha se han creado nuevas formulaciones con IRIV y antígenos como: bacterias, toxoides, glicoproteínas, virus inactivados, péptidos sintéticos y plásmidos, con la finalidad de generar nuevas y eficientes vacunas capaces de proteger frente a bacterias, parásitos y virus.⁵⁹ El mecanismo de acción sugerido, implica la interacción directa de los virosomas, con receptores que median la endocitosis en las CPAs,⁴⁵ una vez dentro de la célula, liberan los antígenos en las dianas específicas. Esta propiedad hace que imiten la forma natural de infección vírica permitiendo la estimulación de la respuesta inmune humoral como celular.⁵⁹ Los antígenos adsorbidos en la superficie del virosoma, se internalizan y son procesados por la vía endocítica donde son presentados en moléculas del CPH clase II, para estimular a los linfocitos T CD4⁺, mientras que los antígenos localizados en el interior de la partícula virosomal, pasan directamente a la vía de procesamiento citosólica y son presentados en moléculas del CPH de clase I, para la estimulación de linfocitos T CD8⁺.⁵⁴ Las vacunas basadas en virosomas para la hepatitis A y la influenza AH1N1 y AH3N2, han sido aprobadas en países Europeos.⁶¹ Esta nueva generación de vacunas ofrece beneficios adicionales, al ser además eficaces en pacientes inmunocomprometidos, ancianos y en lactantes.¹⁹

4.7. LPS

El LPS es un compuesto derivado de la pared celular de las bacterias Gram-negativas. Se compone de dos partes: el lípido A, formado por dos N-acetilglucosaminas (NAG) fosforiladas, unidas a seis o siete cadenas saturadas de ácido graso y una cadena de polisacárido, en la que se distinguen dos zonas: un núcleo y el antígeno O, siendo este el principal inductor de la respuesta inmunológica. El LPS activa al sistema inmune al interaccionar con el receptor TLR-4, induciendo la activación celular por el adaptador TRIF y por la vía de MyD88;⁶² así mismo, estimula la producción de citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-15, así como también de quimiocinas mejorando la respuesta inmune celular.^{63,64} Actualmente se han aprobado dos vacunas que emplean agonistas de TLR-4 como adyuvantes; FENDrix para el virus de la hepatitis B y Cervarix para el virus del papiloma humano. Estudios preclínicos demuestran que agonistas de TLR-4, también tienen capacidad para potenciar vacunas contra el cáncer y contra infecciones víricas crónicas.^{38,39}

Por otro lado, el estudio de antagonistas de TLR-4 para el tratamiento de la sepsis, ya se encuentra avanzado en ensayos clínicos. Estos antagonistas inhiben el reconocimiento de los LPS bacterianos por parte de TLR-4 evitando la señalización que induce una respuesta inflamatoria mejorando la prognosis de los pacientes.⁶⁵

4.8. Partículas tipo virus

Las partículas tipo virus o VLP, por sus siglas en inglés, son complejos proteicos multiméricos que se asemejan a la organización externa del virus nativo, pero carecen de genoma viral,⁶⁶ por lo que no son infecciosas. Los VLP son eficaces en provocar respuestas inmunes tanto en el linfocito T como en el linfocito B,⁶⁷ sin embargo, su capacidad para producir anticuerpos se ve incrementada cuando se administran en conjunto con otros adyuvantes como las sales de aluminio.⁶⁸ Estas partículas tienen la capacidad de utilizarse con una amplia variedad de antígenos virales como dengue, VIH y hepatitis B.⁶⁹ Recientemente se ha informado que la inmunización de VLP con antígenos virales de la influenza A (H3N2 y H9N2), confiere protección.⁷⁰ Las vacunas contra el virus del papiloma humano⁷¹ y la hepatitis B, fueron las primeras que emplearon las partículas tipo virus aprobadas por agencias reguladoras en Estados Unidos.⁶⁹

5. Adyuvantes aun no aprobados para uso en humanos en distintas fases de ensayos clínicos

La búsqueda de nuevas sustancias con actividad adyuvante/inmunopotenciadora constituye una de las tendencias más importantes en la investigación inmunológica actual.^{86,87} El deseo de generar respuestas inmunes que sean específicas, de amplia duración, que permitan incrementar la inmunidad frente a patógenos latentes o poco inmunogénicos sin generar efectos tóxicos; son algunas de las metas que se desean alcanzar con la fabricación de nuevos adyuvantes. En la actualidad existen algunas moléculas con potencial actividad adyuvante, que se encuentran en diferentes fases de estudio tanto clínico como pre-clínico; sin embargo, nos centraremos en las moléculas que cuentan con potencial para ser aprobadas para utilizarse en vacunas de uso humano. Dentro de estas moléculas destacan: la saponina, ISCOMs, Montanides, ADN CpG, coquelatos, ligandos TLR, microesferas y partículas tipo virus (VLPs) (Tabla 2).

5.1 Saponina (QS21, Quil-A)

Las saponinas (QS21) ó derivados de *Quillaja saponaria molina* (Quil-A). Son glucósidos tensoactivos aislados de plantas, que contienen un núcleo hidrofóbico de estructura

Tabla 2. Adyuvantes inmunológicos en distintas fases de ensayos clínicos.

Adyuvante	Tipo de Adyuvante	Respuesta inmune	Vacunas
Saponina QS-21, Quil-A ISCOMs	Productos purificados de plantas Particulados	Anticuerpos, Th1,Th2, linfocitos T CD8+ Anticuerpos, TH1,TH2, Linfocitos TCD8+	Cáncer (fase II), Herpes (fase I), HIV (fase I) Malaria, melanoma. Influenza, HSV, HIV, HBV, Malaria, Cáncer
Toxina cólera MDP	Derivados de bacterias	Th2 Anticuerpos	Dapt, cáncer, melanoma
Montanide (ISA51)	Emulsión Agua en aceite	Th2, Linfocitos T CD8+ y células B	Cáncer, Malaria (fase III), HIV (I/II)
Adyuvante-TLR: LPS-TLR-4 Falgelina-TLR-5 ssRNA-TLR-7/8 CpG-DNA-TLR-9	Patrones moleculares asociados a patógenos	Anticuerpos , células NK, CTL Células NK, Th1 Th1, CTL y anticuerpos Th1, CTL y anticuerpos; células NK	Melanoma, HIV preclínico, HSV, HCV fase II, Influenza (fase II) VPH, carcinoma Cáncer fase II, HIV, HBV, HSV, Ántrax, HBV fase III Cáncer fase II, HIV fase I
Citocinas: IFN- γ IFN- α IL-2 IL-12 IL-15 GM-CSF Sistemas Adyuvantes (AS) AS01 AS02 AS015	Citocinas inmuno-estimulante Liposoma- MPL-QS21 Emulsión aceite en agua- QS21 liposoma, MPL, CpG y QS21	Th1 y anticuerpos Th1, linfocitos T CD8+ Th1 y anticuerpos NK, Th1 y Th2 NK, Th1, linfocitos T CD8+ Th1, activa CDs Th1 y Th2, CTL Th1 y Th2 Th1, Linfocitos T CD8+	Enfermedades infecciosas Influenza Influenza, cáncer Fase preclínica: influenza, Neumococo (fase II) Melanoma fase I, Fase preclínica HIV. Fase clínica HBV Neoplasias HIV (fase I), Malaria (fase III), Cáncer (fase II/III). VPH, HIV, Tuberculosis, Malaria (fase III), Herpes. Terapia de cáncer
Vehículos: Nanopartículas Liposomas Partículas tipo virus Anticuerpos	Particulados, sistemas de transporte y vehículo.	Th1 y Th2, Th1 y Th2 Anticuerpos, Th1 Th1 y Th2	Vacunas ADN para HIV (fase II) Tuberculosis, autoinmunes, HBV, Dengue, HIV e Influenza Cáncer, HIV

triterpenoide y cadenas de carbohidratos que conforman las regiones hidrofílicas.⁷² QS-21 es un componente purificado de Quil-A, que tiene baja toxicidad y un gran poder adyuvante,²³ que es capaz de estimular a la respuesta humoral y a la respuesta tipo Th1, con un incremento de las células T CD8⁺ citotóxicas.⁷³ Las saponinas/antígeno se unen al receptor DEC-205 en las células dendríticas para ser endocitadas y posteriormente liberar los antígenos en el citoplasma.⁷⁴ Las saponinas permiten potenciar la presentación antigénica tanto en moléculas del CPH clase I y II, induciendo la activación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺.⁷⁵ En un principio, el uso de las saponinas se realizó en el campo veterinario, sin embargo en la actualidad las saponinas (principalmente QS-21), se

encuentran en estudios clínicos para usarse en vacunas de: influenza, malaria, HSV, HIV, HBV y melanoma.^{73,76,77} En su administración, se han presentado reacciones reactogénicas graves como: formación de granulomas y hemólisis, por lo que no han recibido licencia para su uso en humanos,⁷⁸ además, se sabe que se necesitan altas dosis de este adyuvante para obtener una buena respuesta inmune, por lo que recientemente se han estado realizando ensayos clínicos adyuvantando antígenos subunitarios trivalentes de influenza, utilizando un nuevo sistema de administración basado en un nano-parche, el cual al reduce la dosis de antígenos y de adyuvante administrado, pero mantiene una respuesta inmune comparable en la vacunación intramuscular.⁷⁸

5.2 Inmuno-estimuladores ISCOMs

Las nanopartículas compuestas por fracciones inmunoestimuladoras de Quil A, formuladas con partículas lipídicas incluyendo colesterol, fosfolípidos y antígenos, constituyen los llamados complejos inmunoestimuladores (ISCOMs).⁷⁹ Su tamaño aproximado es 40 nm y contienen antígenos anfipáticos semejantes a las proteínas de membrana.⁷ En la mezcla de un antígeno con los ISCOM, se observa un incremento de la respuesta inmune. Los reportes indican que los ISCOM tienen la capacidad de mejorar la captación de antígenos, dirigir los antígenos a las CPAs y activarlas;¹ además, inducen fuertes respuestas de linfocitos T CD4⁺/T CD8⁺ y de anticuerpos,⁸⁰ incrementan la expresión de CPH clase II y la producción de citocinas especialmente IL-12 e IFN- γ .⁸¹ Los estudios para aplicar ISCOM en humanos se encuentran en fases iniciales en donde se han descrito pocas reacciones adversas, siendo uno de los adyuvantes más promisorios.⁸²

5.3 Patrones Moleculares Asociados a Patógenos

El descubrimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs), tales como LPS y motivos CpG, como poderosos activadores del sistema inmune, dio lugar a una variedad de agonistas de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), que pudieran ser utilizados para modular el sistema inmune.⁸⁸ Estas moléculas consideradas inmunopotenciadores, se caracterizan por inducir la maduración y activación de las CPAs y por estimular la secreción y liberación de citocinas proinflamatorias. Los componentes de microorganismos pueden actuar sobre receptores como: los TLRs capaces de reconocer lípidos, lipoproteínas, ácidos nucleicos y proteínas; los receptores tipo NOD que responden a peptidoglicano, flagelina, toxinas y ATP; receptores tipo RIG-I ligados de ARN, y los receptores de lectina tipo C (RLC), que reconocen carbohidratos y lípidos.^{89,83} La activación de estos receptores expresados en las CPAs, conduce a una mayor migración de células inmunes innatas hacia el sitio de administración, junto con un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, que finalmente resulta en la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas específicas de antígeno.⁹⁰ Dentro de estos ligandos adyuvantes agonistas de PMAPs podemos encontrar:

5.3.1. Flagelina

La flagelina es el monómero estructural del filamento de flagelos bacterianos, que por su capacidad agonista de TLR-5, ha sido propuesta como adyuvante.^{54,64} Cuando la flagelina se administra fusionada a un antígeno específico, aumenta la capacidad del antígeno, para inducir una respuesta inmune.⁴⁹

Así mismo, la flagelina ha demostrado recientemente que promueve la diferenciación de Th17, en un subconjunto de células dendríticas.⁶⁴ A pesar de que el mecanismo de acción exacto todavía está en discusión, la interacción TLR5-flagelina, conlleva a la activación NF- κ B para inducir la expresión de citocinas que aumentan la respuesta inmune humoral y celular.⁸⁸

5.3.2. ARN de cadena sencilla (ssRNA)

El ssARN rico en guanosina y uridina, es conocido como agonista natural de los receptores TLR-7 y TLR-8;⁹¹ sin embargo, su uso como adyuvantes se ve limitado por la actividad de las ARNasas. Por otro lado, existen componentes sintéticos como el imiquimod (R-839) cuya naturaleza es una imidazoquinolina y el resiquimod (R-848) los cuales son reconocidos por el TLR-7 y TLR-8.¹² El imiquimod activa la vía de NF- κ B a través del receptor TLR-7 y el resiquimod, por medio de su unión a TLR-8.⁹⁰ El imiquimod aplicado como crema tópica, ha demostrado eficacia en ensayos clínicos en humanos para la leishmaniasis y está disponible para el tratamiento del VPH y el carcinoma de células basales (BCC).⁷³ Para analizar su capacidad adyuvante, estudios preclínicos en ratones demostraron que tiene la capacidad de inducir la maduración de las DC y la producción de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-12 e IFN- γ ,⁹² además de generar respuesta frente antígenos tumorales.⁹³ En ensayos pre-clínicos se demostró que el uso de imiquimod induce la activación de la respuesta celular y humoral.⁹⁴ Sin embargo, la presencia de efectos adversos y el generar respuestas débiles, han limitado su uso como adyuvante.^{94,95}

5.3.3. Islas CpG de ADN (CpG-ADN)

CpG-ADN se refiere a un grupo de oligodesoxinucleótidos sintéticos derivados de ADN bacteriano, que contiene motivos CpG no metilados.⁹⁶ Las secuencias CpG-ADN no metiladas son reconocidas por células del sistema inmune innato incluyendo macrófagos y células dendríticas por medio del TLR-9⁹⁷; la activación de este receptor, induce la producción y liberación de citocinas tipo Th1 como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 e IFN- γ .^{98,99} y la activación de linfocitos T CD8⁺ citotóxicos.⁹⁷

El efecto adyuvante de las secuencias CpG-ADN parece estar maximizado por su conjugación con antígenos proteicos o su combinación con sistemas de liberación.¹⁰⁰ Los oligonucleótidos CpG, han probado ejercer efecto en inmunoprofilaxis de enfermedades infecciosas, por su aparente habilidad de activar la respuesta inmune Th1 y por su capacidad de ser conjugados con diferentes tipos de antígenos.¹⁰¹ Por lo que su uso como adyuvante, se enfoca principalmente terapias que puedan inducir protección frente a agentes infecciosos y

cáncer.¹⁰² Recientes estudios en cáncer, indican que CpG al administrarse en combinación con quimioterapias o junto a proteínas antigénicas, es relativamente seguro y bien tolerado por los pacientes.^{96,103}

5.3.4. Subunidad B de la toxina del cólera (CTB)

La toxina del cólera es proveniente del *Vibrio cholerae*, consiste en dos subunidades A y B. La subunidad A es la responsable de la actividad enzimática de la toxina, mientras que la subunidad pentamérica B, está implicada en la unión de la toxina a las células epiteliales intestinales.¹⁰⁴ Debido a los efectos tóxicos que genera la subunidad A, sólo la subunidad B es empleada para generar efectos adyuvantes; esta subunidad puede encontrarse purificada (CTB) o se produce de manera recombinante (rCTB).¹⁰² Cuando se administra la rCTB en modelos animales, aumenta la presentación antigénica, la diferenciación de las células B, así como la producción de citocinas y su interacción con las células T,¹⁰⁵ por lo que provoca ambos tipos de respuesta inmune, tanto Th1/Th2, con una mayor inclinación hacia Th2.^{73,105} La administración oral de CTB junto a antígenos genera una respuesta tipo Th2, caracterizada por la presencia de IgG en suero e IgA en mucosas.¹⁰⁶ Estudios indican que la administración oral de CTB podría utilizarse para combatir enfermedades autoinmunes, en las que se han identificado antígenos específicos.¹⁰⁷

5.4. Sistemas adyuvantes

Estos sistemas son una combinación de adyuvantes que incrementan la respuesta inmune frente a un antígeno, dentro de los cuales podemos describir los siguientes: Sistema adyuvante 01, 02 Y 15 (AS01, AS02 y AS15). AS01 es una formulación liposomal que contiene MPL e induce respuestas humorales y mediada por células, incluyendo potentes respuestas de células citotóxicas.⁷⁹ AS01 se encuentra en estudios para su uso en vacunas de Malaria, TB, VIH. AS02 es una emulsión que contiene MPL1 y QS-21. Induce fuertes respuestas humorales y Th1. AS02 está siendo evaluado en ensayos de vacunas contra la malaria, VPH, HBV, TB y VIH.^{84,85,108} AS15 combina los efectos de cuatro adyuvantes: liposoma, MPL, CpG y QS21.¹⁰⁹ AS15 es la más compleja combinación de adyuvantes hasta la fecha, el cual está siendo investigado para su uso en la inmunoterapia del cáncer.^{110,111}

5.5. Uso de citocinas como adyuvantes

Las citocinas juegan un papel clave en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa. Los diferentes patrones de secreción de citocinas, influyen en el tipo de respuesta inmune que se desarrolla. La selección de citocinas va determinada por el tipo de respuesta inmune deseada,¹¹² esta propiedad importante de las citocinas, ha permitido que se incluyan en

la clasificación moderna de adyuvantes. A pesar de que tienen una vida media relativamente corta, son vistas con potencial para su uso en combinación con liposomas y en vacunas de ADN, donde la citocina y el antígeno, pueden ser expresados por el mismo vector.¹¹³

5.6. Interferón alfa (IFN- α)

Esta citocina que corresponde al grupo de interferón tipo I, estimula la maduración de las células dendríticas.¹¹⁴ Así mismo incrementa la presentación de péptidos por el CPH I y por lo tanto, la activación de células T CD8+.¹¹⁵ Estudios han demostrado que el IFN- α administrado en conjunto a antígenos solubles, mejora la respuesta de anticuerpos y la producción de la subclase de IgG,¹¹⁶ además, aumenta la producción de anticuerpos a largo plazo y la memoria inmunológica, cuando se administran con antígenos de influenza.¹¹⁴ En otro estudio se demostró la potente actividad adyuvante del Interferón- α para la vacuna subunitaria vectorizada de adenovirus FMDV, donde aumentó la generación de células Tfh (asociadas al incremento en la producción de anticuerpos) así como la regulación de la inmunidad humoral en un modelo animal.¹¹⁷

5.7. Interleucina 2 (IL-2)

Se utiliza como adyuvante en vacunas, por su capacidad de estimular la proliferación y activación de linfocitos T, células B, NK y macrófagos.¹¹⁸ La administración local de IL-2 induce la migración de células inmunes al sitio de la inyección, activa monocitos, células dendríticas y aumenta la expresión del CPH clase II.¹¹⁹ Por otro lado, ha demostrado mejorar de la respuesta antitumoral, en una variedad de vacunas contra cáncer;¹²⁰ así como incrementar la respuesta frente a antígenos virales.¹²¹ Sin embargo, durante su uso en ensayos clínicos, ha demostrado efectos adversos como hipotensión, exacerbación de la enfermedad e induce síndrome de fuga vascular.¹²²

5.8. Interleucina 12 (IL-12)

Se caracteriza por estimular una respuesta inmune tipo Th1, por lo que su uso como adyuvante ha sido estudiado para combatir patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*.^{123,124} La terapia génica donde se administra el ADN de un antígeno tumoral junto a IL-12, ha demostrado ser eficaz para mejorar la respuesta inmune celular, por lo que presenta gran potencial para su uso en vacunas cancerígenas.¹²⁵ En ensayos, la administración de IL-12 en combinación con otras citocinas y péptidos inmunogénicos, ha demostrado tener capacidad para activar tanto a las células NK y células T citotóxicas.^{126,127}

5.9. Interleucina 15 (IL-15)

Esta citocina tiene un papel importante en la activación de las células NK y linfocitos T. Incrementa las células de memoria T CD8+ e induce la producción de proteínas antiapoptóticas.¹²⁸

Su uso en vacunas de ADN, demostró incrementar tanto la respuesta humoral y celular frente a antígenos virales,¹²⁹ además de potenciar la respuesta de linfocitos T CD8⁺ frente a parásitos y virus.¹²⁸ Otros estudios han demostrado que la IL-15 es eficaz en el aumento de IgG1 e IgG2 frente a diversos virus,¹³⁰ cuando se expresa en conjunto con el antígeno en la superficie de liposomas.¹³¹ En la actualidad, se están realizando ensayos clínicos de fase I, donde se administra IL-15 en pacientes con melanoma maligno y en pacientes con carcinoma de células renales; además, se estudia su efecto como adyuvante en vacunas tipo ADN frente a VIH-1.¹³²

5.10. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

El GM-CSF mejora la respuesta inmune primaria mediante la activación y el reclutamiento de CPAs.¹³³ La administración de GM-CSF en ratones con neoplasias, incrementa la presentación de antígenos tumorales por las CDs y macrófagos; además, aumenta los niveles de células NK, células T CD4⁺ Y CD8⁺ que confieren protección.¹³⁴ La evaluación de esta estrategia de vacunación en pacientes con melanoma avanzado reveló la inducción consistente de respuestas antitumorales tanto celular como humoral; por lo que este factor es ampliamente utilizado como un adyuvante en los ensayos clínicos de vacunas para melanomas (Fase III), cáncer de próstata y colon.¹³³⁻¹³⁵ La aplicación práctica de GM-CSF como adyuvante, ha sido limitada por el requisito de múltiples dosis y la presencia de efectos adversos.¹³⁶

5.11. Sistemas de transporte y/o vehículo de antígenos

Los adyuvantes como los liposomas, coquelatos, virosomas y VLPs; se caracterizan por ser sistemas que sirven como vehículos transportares de antígenos. Su compatibilidad de tejido y biodegradabilidad, hacen de estos un sistema valioso para liberar péptidos sintéticos.

5.12. Nanopartículas

Las nanopartículas son sistemas de soporte normalmente preparados con polímeros sintéticos, que se pueden utilizar como sistemas de suministro de antígenos. Su compatibilidad de tejido, hacen de ellas un sistema valioso para liberar lentamente péptidos sintéticos con propiedades inmunogénicas. Las nanopartículas de poliéster biodegradable y biocompatible como el Poliláctico-co-glicólico (PGL), Poli (ácido DL-láctico-co-glicólico) (PLGA), Poli (DL-láctico) (PLA) y poli (orto-ésteres) (POE),¹² han sido ampliamente evaluadas para la administración de fármacos y en la aplicación de vacunas. Las partículas de PGL se caracterizan por tener la capacidad de liberar de forma controlada los antígenos que la componen,¹³⁷ permitiendo en una sola administración de la vacuna, generar efectos similares a las vacunas que se

administran en varias dosis.⁵⁶ Estas partículas difieren en carga eléctrica e hidrofobicidad, lo que permite que los antígenos puedan adsorberse tanto sobre las partículas biodegradables, como sobre las que no lo son, además, permite que se liberen varios péptidos, plásmidos y antígenos de manera simultánea, aumentando considerablemente los niveles de anticuerpos séricos y la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos.¹³⁸ La posible forma de acción de las nanopartículas, es por medio de la capacidad que tienen para ser capturadas por las CPAs, y desencadenar una respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos,⁹⁵ además de inducir la producción de altos títulos de anticuerpos específicos.¹³⁹ Las nanopartículas PLG comerciales con fines terapéuticos se consideran con potencial para desarrollar vacunas nuevas y más eficaces.¹⁹

5.13. Liposomas

Los liposomas son microesferas cuyo tamaño varía de 50µm-10µm, que actúan como vehículos de entrega de antígenos.⁵⁹ Estas vesículas están formadas por colesterol y fosfolípidos capaces de atrapar un antígeno, citocina o gen, para introducirlos en el cuerpo, sin producir respuestas inmunes de rechazo.¹⁰⁰ Por si solos, los liposomas no son inmunoestimuladores, es necesario que se combinen con agentes capaces de estimular la respuesta inmune. Por ejemplo, el adyuvante liposomal catiónico conocido como CAF01, tiene intercalado en sus fosfolípidos un cofactor sintético de micobacteria conocido como TDB, el cual además de estimular la respuesta inmune e inducir la producción de IgG2, ayuda a prevenir la agregación y precipitación de los liposomas;¹⁴⁰ sin embargo, la naturaleza de la repuesta inmune, se determina por la ubicación de los componentes antigénicos, algunos pueden presentarse en la superficie del liposoma y otros en el interior.¹⁴¹ Estudios *in-vitro* demostraron que los liposomas liberan las proteínas en los compartimientos endosomales, de esta manera la formación de las vesículas, favorece el procesamiento del antígeno en el interior de las CPAs y la presentación de los péptidos por medio del MHC-II, induciendo una respuesta principalmente de tipo humoral.¹⁴² Por otro lado, se han diseñado liposomas resistentes a un pH ácido que permite que al momento de ser endocitados por las CPAs, pueden mediar la presentación antigénica, mediante moléculas de CPH clase I que active a los linfocitos TCD8⁺.¹⁴³ Los liposomas se han empleado para el tratamiento de cáncer, infecciones y enfermedades autoinmunes.⁵⁹

5.14. Cocleatos

Los Cocleatos son precipitados de bicapas lipídicas acomodadas en forma laminar. Están compuestos por materiales sencillos como: iones de calcio y fosfolípidos así como: fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina, además de colesterol.¹⁴⁴ Al adicionar iones de calcio, estos se intercalan

entre las bicapas laminares enrollándolas y dando lugar a la formación de un espacio interno, capaz de cargar y/o almacenar proteínas, péptidos antigénicos y ADN.¹⁴⁵ Se ha demostrado que las proteínas de envoltura de un virus, se pueden integrar a los coqueletos con alta eficiencia, manteniendo su conformación nativa y sus actividades biológicas. Los péptidos antigénicos se pueden incorporar en los coqueletos por unión covalente a los fosfolípidos. Al ser administrados por vía sistémica, los coqueletos tienen la capacidad de inducir respuesta humoral y celular, además, no generan efectos adversos, ya que no son tóxicos, ni inflamatorios y son biodegradables.¹⁴⁶

5.15. Anticuerpos dirigidos

El empleo de anticuerpos como inmunoestimuladores dirigidos a receptores de CPAs como las CDs, se ha incrementado en los últimos años. El acoplamiento de antígenos a anticuerpos que específicamente se unan a receptores CD, ha sido fuente de diversas investigaciones. Se ha observado en experimentos en modelo murino, que el empleo de antígenos unidos a anticuerpos dirigidos a DEC-205, DCIR, Dectina1, CD80/86 y CD36 de células dendríticas, desencadenan una respuesta tipo Th1, además de que promueven la proliferación de linfocitos T CD8⁺ durante procesos tumorales.¹⁴⁷ Estudios tanto *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los anticuerpos dirigidos al receptor de manosa DC-SIGN activan a las CDs. Además, los anticuerpos conjugados con antígenos tumorales dirigidos a los receptores de células dendríticas como CD205, MHC-II, TLR2, FcγRII/III y CD11c, son capaces de generar una respuesta inmune que active a los linfocitos T CD4 y CD8.¹⁴⁸ Efectos similares se han observado durante el estudio de procesos virales, donde se demostró que CD11c es un blanco inmunológico capaz de activar a las células dendríticas, para que desencadenen una respuesta de células T específicas frente a un retrovirus.¹⁴⁹ Se ha observado que la unión del anticuerpo monoclonal N418 a CD11c, induce una elevada respuesta de las células T citotóxicas, además, incrementa la producción de anticuerpos específicos para antígenos tumorales.^{147,150} Estudios *in vivo*, han demostrado, que anticuerpos conjugados que se unen específicamente a CD11c, son capaces de inducir el procesamiento y presentación de antígenos por los Complejos Principales de Histocompatibilidad clase I y II, así como, una elevada respuesta de células T CD4⁺ y T CD8⁺.¹⁴⁹

También se ha demostrado que los fragmentos C3 de la superficie de retrovirus como VIH, incrementa la activación de CDs a través de su unión a CD11c.¹⁴⁹ En modelos experimentales *in vivo* donde se generan tumores en ratones, se ha comprobado que los anticuerpos específicos para CD11c conjugados con antígenos tumorales, pueden inducir respuestas inmunes específicas.¹⁵¹ Estos factores convierten a CD11c como un

candidato ideal para la generación de anticuerpos conjugados que por medio de su unión a CD11c, puedan activar a las células dendríticas, para inducir una respuesta inmune capaz de controlar diferentes procesos patológicos.¹⁴⁹

6. Conclusión

La necesidad de crear adyuvantes que permitan mejorar las vacunas que existen en la actualidad, es uno de los retos de la investigación actual. Múltiples moléculas con capacidad adyuvante son evaluadas año con año. Sin embargo, hasta la fecha, solo unos pocos han logrado ser aprobados por agencias de regulación de fármacos en el mundo. Los efectos secundarios y la toxicidad, son los principales impedimentos para que los adyuvantes candidatos puedan obtener su licencia para utilizarse en vacunas. Es necesario generar avances en el conocimiento del mecanismo de acción que emplean los adyuvantes, esto permitirá crear compuestos con efectos inmunológicos más potentes y específicos, además de mejorar la eficacia de los adyuvantes ya existentes en el mercado. Así mismo, la necesidad de buscar nuevos sistemas de entrega del adyuvante y los antígenos, es otro de los aspectos a seguir investigando, en aras de disminuir las dosis tanto del antígeno, como del propio adyuvante a administrar, como se puede observar en los estudios realizados en aplicación vía cutánea por medio de nano-parches. En la actualidad una de las tendencias para generar nuevos adyuvantes, ha consistido en crear mezclas de los ya existentes, mejorando la eficacia. Los estudios realizados al respecto, demuestran que estas combinaciones incrementan la respuesta inmune sin generar mayores efectos secundarios o tóxicos severos, lo que incrementa la posibilidad de mejorar las vacunas empleadas en humanos. Por todo lo anterior es que se sugiere que los futuros estudios sobre adyuvantes, deberían enfocarse en los siguientes ámbitos: 1. Buscar nuevos compuestos inmunopotenciadores con menos efectos secundarios y que generen una buena respuesta inmune; 2. Comprender a fondo los mecanismos de acción de los adyuvantes ya conocidos, sobre todo en el caso de aquellos que no han podido ser aprobados para su uso en humanos, para de esta manera poder entender las modificaciones potenciales en los mismos, buscando así su registro; 3. Perfeccionar la respuesta inmune general, con la finalidad de obtener adyuvantes que permitan incrementar la protección generada por las vacunas actuales, a menor dosis y con menores efectos secundarios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front. Immunol.* 2013;4:114.

2. Wack A, Rappuoli R. Vaccinology at the beginning of the 21st century. *Curr. Opin. Immunol.* 2005;17:411–418.
3. Nicholls EF, Madera L, Hancock REW. Immunomodulators as adjuvants for vaccines and antimicrobial therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1213:46–61.
4. Corradin G, Giudice G. Novel Adjuvants for Vaccines. *Curr. Med. Chem. - Anti-inflamm. Anti-Allergy Agents.* 2005;4:185–191.
5. Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol. Lett.* 2011;203:97–105.
6. C. H. Stuart-Harris. Future influenza virus vaccines. *Bull. WHO.* 1969;41:617–21.
7. Johnson AG. new approaches to immunization . Molecular Adjuvants and Immunomodulators : New Approaches to Immunization. *Clin. microbiology reviews* 1994;7(3), 277-289.
8. Gonzalez GS, Santos BT. Adyuvantes Inmunologicos para vacunas humanas: Estado actual, tendencias mundiales y en Cuba. *Rev. An. la Acad. Ciencias Cuba.* 2011;1.
9. Seubert A, Monaci E, Pizza M, Hagan DTO. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J immunol.* 2008;180(8):5402-12
10. Hagan O Derek T. New Generation Vaccine Adjuvants. *eLS.* 2007.
11. Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F, Staniscia T, Durando P, Montomoli E, Capecchi PL, di Giovanni P, Sticchi L, Gentile C, Hilbert A, Brauer V, Tilman S, Podda A. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. *PLoS One.* 2009;4:e4384.
12. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 2010;33:492–503.
13. Schijns VEJC, Lavelle EC. Trends in vaccine adjuvants. *Expert Rev. Vaccines.* 2011;10:539–50.
14. Licciardi P V, Underwood JR. Plant-derived medicines: a novel class of immunological adjuvants. *Int. Immunopharmacol.* 2011;11:390–8.
15. Pérez O, Romeu B, Cabrera O, González E, Batista-Duharte A, Labrada A, Pérez R, Reyes LM, Ramírez W, Sifontes S, Fernández N, Lastre M. Adjuvants are Key Factors for the Development of Future Vaccines: Lessons from the Finlay Adjuvant Platform. *Front. Immunol.* 2013;4:407.
16. McKee AS, MacLeod MKL, Kappler JW, Marrack P. Immune mechanisms of protection: can adjuvants rise to the challenge? *BMC Biol.* 2010;8:37.
17. Cox JC, Coulter AR. Adjuvants--a classification and review of their modes of action. *Vaccine.* 1997;15:248–56.
18. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol. Cell Biol.* 2004;82:488–96.
19. O'Hagan DT, Valiante NM. Recent advances in the discovery and delivery of vaccine adjuvants. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003;2:727–35.
20. Baylor NW, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines--US perspective. *Vaccine.* 2002;20 Suppl 3:S18–23.
21. Kool M, Fierens K, Lambrecht BN. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. *J. Med. Microbiol.* 2012;61:927–34.
22. Gupta R. Aluminum compounds as vaccine adjuvants. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998;32:155–172.
23. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, Kielland A, Vosters O, Vanderheyde N, Schiavetti F, Larocque D, Van Mechelen M, Garçon N. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J. Immunol.* 2009;183:6186–97.
24. Flach TL, Ng G, Hari A, Desrosiers MD, Zhang P, Ward SM, Seamone ME, Vilaysane A, Mucsi AD, Fong Y, Prenner E, Ling CC, Tschopp J, Muruve DA, Amrein MW, Shi Y. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity. *Nat. Med.* 2011;17:479–87.
25. Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM. Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. *FASEB J.* 2012;26:1272–9.
26. Lambrecht BN, Kool M, Willart MAM, Hammad H. Mechanism of action of clinically approved adjuvants. *Curr. Opin. Immunol.* 2009;21:23–9.
27. Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9:287–93.
28. MacLeod MKL, McKee AS, David A, Wang J, Mason R, Kappler JW, Marrack P. Vaccine adjuvants aluminum and monophosphoryl lipid A provide distinct signals to generate protective cytotoxic memory CD8 T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011;108:7914–9.
29. Clements CJ, Griffiths E. The global impact of vaccines containing aluminium adjuvants. *Vaccine.* 2002;20:S24–S33.
30. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine.* 2001;19:2673–80.
31. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, Katz JM. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/

- Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J. Infect. Dis.* 2005;191:1210–5.
32. Calabro S, Tortoli M, Baudner BC, Pacitto A, Cortese M, O'Hagan DT, De Gregorio E, Seubert A, Wack A. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine.* 2011;29:1812–23.
 33. O'Hagan DT, Ott GS, Nest G Van, Rappuoli R, Giudice G Del. The history of MF59(®) adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev. Vaccines.* 2013;12:13–30.
 34. O'Hagan DT, MacKichan ML, Singh M. Recent developments in adjuvants for vaccines against infectious diseases. *Biomol. Eng.* 2001;18:69–85.
 35. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine.* 2008;26:3209–22.
 36. Khurana S, Coyle EM, Dimitrova M, Castellino F, Nicholson K, Del Giudice G, & Golding H. Heterologous prime-boost vaccination with MF59-adjuvanted H5 vaccines promotes antibody affinity maturation towards the hemagglutinin HA1 domain and broad H5N1 cross-clade neutralization. *PloS one*, 2014;9(4), e95496.
 37. Baldrige J, Myers K, Johnson D, Persing D, Cluff C, Hershberg R. Monophosphoryl Lipid A and Synthetic Lipid A Mimetics As TLR4-Based Adjuvants and Immunomodulators. In: Hackett C, Harn Jr. D, eds. *Vaccine Adjuvants SE - 12*. Infectious Disease. Humana Press;2006:235–255.
 38. Casella CR, Mitchell TC. Putting endotoxin to work for us: monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008;65:3231–40.
 39. Mata-Haro V, Cekic C, Martin M, Chilton PM, Casella CR, Mitchell TC. The vaccine adjuvant monophosphoryl lipid A as a TRIF-biased agonist of TLR4. *Science.* 2007;316:1628–32.
 40. Mothes N, Heinzkill M, Drachenburg K J, Sperr, W R, Krauth M T, Majlesi Y Semper H, Valent P, Niederberger V, Kraft D, and Valenta R. Allergen-Specific Immunotherapy with a Monophosphoryl Lipid A-Adjuvanted Vaccine: Reduced Seasonally Boosted Immunoglobulin E Production and Inhibition of Basophil Histamine Release by Therapy-Induced Blocking Antibodies. *Clin. Exp. Allergy.* 2003;33:1198–1208.
 41. Sasaki S, Tsuji T, Hamajima K, Fukushima J, Ishii N, Kaneko T, Xin KQ, Mohri H, Aoki I, Okubo T, Nishioka K, Okuda K. Monophosphoryl lipid A enhances both humoral and cell-mediated immune responses to ADN vaccination against human immunodeficiency virus type 1. *Infect. Immun.* 1997;65:3520–8.
 42. Martin M, Michalek SM, Katz J. Role of innate immune factors in the adjuvant activity of monophosphoryl lipid A. *Infect. Immun.* 2003;71:2498–507.
 43. Alderson MR, McGowan P, Baldrige JR, Probst P. TLR4 agonists as immunomodulatory agents. *J. Endotoxin Res.* 2006;12:313–9.
 44. Morel S, Didierlaurent A, Bourguignon P, Delhaye S, Baras B, Jacob V, Planty C, Elouahabi A, Harvengt P, Carlsen H, Kielland A, Chomez P, Garçon N, Van Mechelen M. Adjuvant System AS03 containing α -tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity. *Vaccine.* 2011;29:2461–73.
 45. Mastelic B, Ahmed S, Egan WM, Del Giudice G, Golding H, Gust I, Neels P, Reed SG, Sheets RL, Siegrist CA, Lambert PH. Mode of action of adjuvants: implications for vaccine safety and design. *Biologicals.* 2010;38:594–601.
 46. Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W-F. Vaccine adjuvants. *Perspect. Vaccinol.* 2011;1:89–113.
 47. Georgiev V St. Immune Adjuvants, In: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH: Impact on Global Health, vol. 2, Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC 2009. p. 627–652.
 48. Center for Diseases Control and Prevention. Vaccine Adjuvants. 2016 <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>. Acceso 10 Oct 2016
 49. Lawson LB, Norton EB, Clements JD. Defending the mucosa: adjuvant and carrier formulations for mucosal immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2011;23:414–20.
 50. Romanowski B1, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Catteau G, Dobbelaere K, Schuind A, Descamps D. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum. Vaccin.* 2011;7:1374–86.
 51. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, O'Hagan D, Rappuoli R, De Gregorio E. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105:10501–6.
 52. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* 2009;18:1217–25.
 53. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine.* 2010;28:6247–55.
 54. Brunner R, Jensen-Jarolim E, Pali-Schöll I. The ABC of clinical and experimental adjuvants--a brief overview. *Immunol. Lett.* 2010;128:29–35.
 55. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C M, Jaisamrarn U,

- Garland SM, Castellsagué X, & Chow SN. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The lancet oncology*. 2012;13(1), 89-99.
56. Singh M, Kazzaz J, Ugozzoli M, Malyala P, Chesko J, O'Hagan DT. Poly lactide-co-glycolide microparticles with surface adsorbed antigens as vaccine delivery systems. *Curr. Drug Deliv*. 2006;3:115-20.
 57. Khoshnejad M, Young PR, Toth I, Minchin RF. Modified influenza virosomes: recent advances and potential in gene delivery. *Curr. Med. Chem*. 2007;14:3152-6.
 58. Zurbriggen R, Novak-Hofer I, Seelig A, Glück R. IRIV-adjuvanted hepatitis A vaccine: in vivo absorption and biophysical characterization. *Prog. Lipid Res*. 2000;39:3-18.
 59. Felnerova D, Viret J-F, Glück R, Moser C. Liposomes and virosomes as delivery systems for antigens, nucleic acids and drugs. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2004;15:518-29.
 60. Batista-Duarte A, Lastre M, Pérez O. Immunological adjuvants. Determinant factors in the efficacy-toxicity ratio of the contemporary vaccines. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2014;32:106-14.
 61. Herzog C, Hartmann K, Künzi V, Kürsteiner O, Mischler R, Lazar H, Glück R. Eleven years of Inflexal V-a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine*. 2009;27:4381-7.
 62. Davey GM, Wojtasiak M, Proietto AI, Carbone FR, Heath WR, Bedoui S. Cutting edge: priming of CD8 T cell immunity to herpes simplex virus type 1 requires cognate TLR3 expression in vivo. *J. Immunol*. 2010;184:2243-6.
 63. Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, Rothe M. Human toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J. Exp. Med*. 1998;188:2091-7.
 64. Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, Songhet P, Dumoutier L, Ferrero I, Janot L, Erard F, Bertout J, Leger H, Sebbane F, Benecke A, Renauld JC, Hardt WD, Ryffel B, Sirard JC. TLR5 signaling stimulates the innate production of IL-17 and IL-22 by CD3(neg)CD127+ immune cells in spleen and mucosa. *J. Immunol*. 2010;185:1177-85.
 65. Uematsu S, Ishii KJ, & Akira S. Therapeutic targeting of Toll-like receptors. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2004;1(3), 299-304.
 66. Roldão A, Mellado MCM, Castilho LR, Carrondo MJT, Alves PM. Virus-like particles in vaccine development. *Expert Rev. Vaccines*. 2010;9:1149-76.
 67. Cubas R, Zhang S, Kwon S, Sevic-Muraca EM, Li M, Chen C, Yao Q. Virus-like particle (VLP) lymphatic trafficking and immune response generation after immunization by different routes. *J. Immunother*. 32:118-28.
 68. Yang Y, Leggat D, Herbert A, Roberts PC, Sundick RS. A novel method to incorporate bioactive cytokines as adjuvants on the surface of virus particles. *J. Interferon Cytokine Res*. 2009;29:9-22.
 69. Guillén G, Aguilar JC, Dueñas S, Hermida L, Guzmán MG, Penton E, Iglesias E, Junco J, Torrens I, Lobaina Y, Muzio V, Herrera L. Virus-Like Particles as vaccine antigens and adjuvants: application to chronic disease, cancer immunotherapy and infectious disease preventive strategies. *Procedia Vaccinol*. 2010;2:128-133.
 70. Quan F-S, Huang C, Compans RW, Kang S-M. Virus-like particle vaccine induces protective immunity against homologous and heterologous strains of influenza virus. *J. Virol*. 2007;81:3514-24.
 71. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G;HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:2161-70.
 72. Kensil CR, Patel U, Lennick M, Marciani D. Separation and characterization of saponins with adjuvant activity from Quillaja saponaria Molina cortex. *J. Immunol*. 1991;146:431-7.
 73. Reed SG, Bertholet S, Coler RN, Friede M. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends Immunol*. 2009;30:23-32.
 74. Mahnke K, Guo M, Lee S, Sepulveda H, Swain SL, Nussenzweig M, Steinman RM. The dendritic cell receptor for endocytosis, DEC-205, can recycle and enhance antigen presentation via major histocompatibility complex class II-positive lysosomal compartments. *J. Cell Biol*. 2000;151:673-84.
 75. Ackerman AL, Kyritsis C, Tampé R, Cresswell P. Early phagosomes in dendritic cells form a cellular compartment sufficient for cross presentation of exogenous antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2003;100:12889-94.
 76. Kashala O, Amador R, Valero M V, Moreno A, Barbosa A, Nickel B, Daubenberger CA, Guzman F, Pluschke G, Patarroyo ME. Safety, tolerability and immunogenicity of new formulations of the Plasmodium falciparum malaria peptide vaccine SPf66 combined with the immunological adjuvant QS-21. *Vaccine*. 2002;20:2263-77.
 77. Ng HI, Fernando GJ, Depelseñaire AC, & Kendall MA.

- Potent response of QS-21 as a vaccine adjuvant in the skin when delivered with the Nanopatch, resulted in adjuvant dose sparing. *Scientific Reports*,2016;6.
78. Montomoli E, Piccirella S, Khadang B, Mennitto E, Camerini R, De Rosa A. Current adjuvants and new perspectives in vaccine formulation. *Expert Rev. Vaccines*. 2011;10:1053–61.
 79. Vogel FR, Powell MF, Alving CR. *A Compendium of Vaccine Adjuvants and Excipients (2 nd Edition)*.;1926.
 80. Maraskovsky E, Schnurr M, Wilson NS, Robson NC, Boyle J, Drane D. Development of prophylactic and therapeutic vaccines using the ISCOMATRIX adjuvant. *Immunol. Cell Biol*. 2009;87:371–6.
 81. Morein B, Bengtsson KL. Immunomodulation by iscoms, immune stimulating complexes. *Methods*. 1999;19:94–102.
 82. Sjölander A, Cox JC, Barr IG. ISCOMs: an adjuvant with multiple functions. *J. Leukoc. Biol*. 1998;64:713–23.
 83. Aucouturier J, Ascarateil S, Dupuis L. The use of oil adjuvants in therapeutic vaccines. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 2:S2–44–5.
 84. Miles AP, McClellan HA, Rausch KM, Zhu D, Whitmore MD, Singh S, Martin LB, Wu Y, Giersing BK, Stowers AW, Long CA, Saul A. Montanide ISA 720 vaccines: quality control of emulsions, stability of formulated antigens, and comparative immunogenicity of vaccine formulations. *Vaccine*. 2005;23:2530–9.
 85. Fransen MF, Cordfunke RA, Sluijter M, van Steenberghe MJ, Drijfhout JW, Ossendorp F, Hennink WE, Melief CJ. Effectiveness of slow-release systems in CD40 agonistic antibody immunotherapy of cancer. *Vaccine*. 2014;32:1654–60.
 86. Gonzalez G, Crombet T, Torres F, Catala M, Alfonso L, Osorio M, Neningen E, Garcia B, Mulet A, Perez R, Lage R. Epidermal growth factor-based cancer vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *Ann. Oncol*. 2003;14:461–6.
 87. Chianese-Bullock KA, Irvin WP Jr, Petroni GR, Murphy C, Smolkin M, Olson WC, Coleman E, Boerner SA, Nail CJ, Neese PY, Yuan A, Hogan KT, Slingluff CL Jr. A multipptide vaccine is safe and elicits T-cell responses in participants with advanced stage ovarian cancer. *J. Immunother*. 2008;31:420–30.
 88. Didierlaurent A, Ferrero I, Otten LA, Dubois B, Reinhardt M, Carlsen H, Blomhoff R, Akira S, Kraehenbuhl JP, Sirard JC. Flagellin promotes myeloid differentiation factor 88-dependent development of Th2-type response. *J. Immunol*. 2004;172:6922–30.
 89. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805–20.
 90. Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nat. Med*. 2005;11:S63–8.
 91. Hagan DTO, Gregorio E De. The path to a successful vaccine adjuvant “ The long and winding road .” 2009;14:541–551.
 92. Gibson SJ, Lindh JM, Riter TR, Gleason RM, Rogers LM, Fuller AE, Oesterich JL, Gorden KB, Qiu X, McKane SW, Noelle RJ, Miller RL, Kedl RM, Fitzgerald-Bocarsly P, Tomai MA, Vasilakos JP. Plasmacytoid dendritic cells produce cytokines and mature in response to the TLR7 agonists, imiquimod and resiquimod. *Cell. Immunol*. 2002;218:74–86.
 93. Dang Y, Wagner WM, Gad E, Rastetter L, Berger CM, Holt GE, Disis ML. Dendritic cell-activating vaccine adjuvants differ in the ability to elicit antitumor immunity due to an adjuvant-specific induction of immunosuppressive cells. *Clin. Cancer Res*. 2012;18:3122–31.
 94. Adams S, O’Neill D, Nonaka D, Manches O, Chiriboga L, Siu K, Shao Y, Gnjatic S, Pavlick A, Bhardwaj N. Imiquimod: A TLR-7 agonist as adjuvant for a recombinant protein cancer vaccine. *J. Clin. Oncol*. 2007;25:8545.
 95. Shackleton M, Davis ID, Hopkins W, Jackson H, Dimopoulos N, Tai T, Chen Q, Parente P, Jefford M, Masterman KA, Caron D, Chen W, Maraskovsky E, Cebon J. The impact of imiquimod, a Toll-like receptor-7 ligand (TLR7L), on the immunogenicity of melanoma peptide vaccination with adjuvant Flt3 ligand. *Cancer Immun*. 2004;4:9.
 96. Higgins D, Marshall JD, Traquina P, Van Nest G, Livingston BD. Immunostimulatory ADN as a vaccine adjuvant. *Expert Rev. Vaccines*. 2007;6:747–59.
 97. Heit A, Schmitz F, O’Keeffe M, Staib C, Busch DH, Wagner H, Huster KM. Protective CD8 T cell immunity triggered by CpG-protein conjugates competes with the efficacy of live vaccines. *J. Immunol*. 2005, 174, 4373– 80
 98. Klinman DM, Ylt A, Beaucaget SL, Conover J, Kriegt AM. CpG rapidly lymphocytes 6, 12,. 1996;93:2879–2883.
 99. Takeshita F, Leifer CA, Gursel I, Ishii KJ, Takeshita S, Gursel M, Klinman DM. Cutting Edge: Role of Toll-Like Receptor 9 in CpG ADN-Induced Activation of Human Cells 1. 2001:1–4.
 100. Slütter B, Bal SM, Ding Z, Jiskoot W, Bouwstra JA. Adjuvant effect of cationic liposomes and CpG depends on administration route. *J. Control. Release*. 2011;154:123–30.
 101. Krieg AM. The role of CpG motifs in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2000;12:35–43.
 102. Holmgren J, Adamsson J, Anjuère F, Clemens J, Czerkinsky C, Eriksson K, Flach CF, George-Chandy

- A, Harandi AM, Lebens M, Lehner T, Lindblad M, Nygren E, Raghavan S, Sanchez J, Stanford M, Sun JB, Svennerholm AM, Tengvall S. Mucosal adjuvants and anti-infection and anti-immunopathology vaccines based on cholera toxin, cholera toxin B subunit and CpG ADN. *Immunol. Lett.* 2005;97:181–8.
103. Jahrsdörfer B, Weiner GJ. CpG oligodeoxynucleotides as immunotherapy in cancer. *Update Cancer Ther.* 2008;3:27–32.
104. Wu HY, Russell MW. Induction of mucosal and systemic immune responses by intranasal immunization using recombinant cholera toxin B subunit as an adjuvant. *Vaccine.* 1998;16:286–92.
105. Ryan ET, Butterton JR, Zhang T, Baker MA, Stanley SL, Calderwood SB. Oral immunization with attenuated vaccine strains of *Vibrio cholerae* expressing a dodecapeptide repeat of the serine-rich *Entamoeba histolytica* protein fused to the cholera toxin B subunit induces systemic and mucosal antiamebic and anti-*V. cholerae* antib. *Infect. Immun.* 1997;65:3118–25.
106. Xu-Amano J, Jackson RJ, Fujihashi K, Kiyono H, Staats HF, McGhee JR. Helper Th1 and Th2 cell responses following mucosal or systemic immunization with cholera toxin. *Vaccine.* 1994;12:903–11.
107. Tarkowski A, Sun JB, Holmdahl R, Holmgren J, Czerkinsky C. Treatment of experimental autoimmune arthritis by nasal administration of a type II collagen-cholera toxoid conjugate vaccine. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1628–34.
108. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Aide P, Sigauque B, Milman J, Mandomando I, Bassat Q, Guinovart C, Espasa M, Corachan S, Lievens M, Navia MM, Dubois MC, Menendez C, Dubovsky F, Cohen J, Thompson R, Ballou WR. Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:2012–8.
109. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Expert Rev. Vaccines.* 2011;10:471–86.
110. Ragupathi G, Gardner JR, Livingston PO, Gin DY. Natural and synthetic saponin adjuvant QS-21 for vaccines against cancer. *Expert Rev. Vaccines.* 2011;10:463–70.
111. Gérard C, Baudson N, Ory T, & Louahed J. Tumor mouse model confirms MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as an efficient inducer of long-lasting anti-tumoral responses. *PLoS one.* 2014;9(5), e94883.
112. Steinman RM, Hemmi H. Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006;311:17–58.
113. Malherbe L, Mark L, Fazilleau N, McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Vaccine adjuvants alter TCR-based selection thresholds. *Immunity.* 2008;28:698–709.
114. Proietti E, Bracci L, Puzelli S, Di Pucchio T, Sestili P, De Vincenzi E, Venditti M, Capone I, Seif I, De Maeyer E, Tough D, Donatelli I, Belardelli F. Type I IFN as a natural adjuvant for a protective immune response: lessons from the influenza vaccine model. *J. Immunol.* 2002;169:375–83.
115. Le Bon A, Schiavoni G, D’Agostino G, Gresser I, Belardelli F, Tough DF. Type I interferons potently enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells in vivo. *Immunity.* 2001;14:461–70.
116. Veckman V, Osterlund P, Fagerlund R, Melén K, Matikainen S, Julkunen I. TNF-alpha and IFN-alpha enhance influenza-A-virus-induced chemokine gene expression in human A549 lung epithelial cells. *Virology.* 2006;345:96–104.
117. Su C, Duan X, Zheng J, Liang L, Wang F, & Guo L. IFN- α as an adjuvant for adenovirus-vectored FMDV subunit vaccine through improving the generation of T follicular helper cells. *PLoS one.* 2013;8(6), e66134.
118. Zhang C, Wang B, Wang M. GM-CSF and IL-2 as adjuvant enhance the immune effect of protein vaccine against foot-and-mouth disease. *Viol. J.* 2011;8:7.
119. Caligiuri MA, Murray C, Robertson MJ, Wang E, Cochran K, Cameron C, Schow P, Ross EM, Klumpp TR, Soiffer RJ. Selective modulation of human natural killer cells in vivo after prolonged infusion of low dose recombinant interleukin 2. *J. Clin. Invest.* 1993;91:123–32.
120. Clark JI, Atkins MB, Urban WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:3133–40.
121. Sabbatini F, Bandera A, Ferrario G, Trabattoni D, Marchetti G, Franzetti F, Clerici M, Gori A. Qualitative immune modulation by interleukin-2 (IL-2) adjuvant therapy in immunological non responder HIV-infected patients. *PLoS One.* 2010;5:e14119.
122. McDermott DF, Mier JW, Lawrence DP, Atkins MB. A Phase II Pilot Trial of Concurrent Biochemotherapy with Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine, Interleukin 2, and Interferon α -2B in Patients with Metastatic Melanoma: A Phase II Pilot Trial of Concurrent Biochemotherapy with. 2000:2201–2208.

123. Lee K, Overwijk WW, O'Toole M, Swiniarski H, Restifo NP, Dorner AJ, Wolf SF, Sturmhoefel K. Dose-dependent and schedule-dependent effects of interleukin-12 on antigen-specific CD8 responses. *J. Interferon Cytokine Res.* 2000;20:589–96.
124. Greinert U, Ernst M, Schlaak M, Entzian P. Interleukin-12 as successful adjuvant in tuberculosis treatment. *Eur. Respir. J.* 2001;17:1049–51.
125. Rao JB, Chamberlain RS, Bronte V, Carroll MW, Irvine KR, Moss B, Rosenberg SA, Restifo NP. IL-12 is an effective adjuvant to recombinant vaccinia virus-based tumor vaccines: enhancement by simultaneous B7-1 expression. *J. Immunol.* 1996;156:3357–65.
126. Bliss J, Van Cleave V, Murray K, Wiencis A, Ketchum M, Maylor R, Haire T, Resmini C, Abbas AK, Wolf SF. IL-12, as an adjuvant, promotes a T helper 1 cell, but does not suppress a T helper 2 cell recall response. *J. Immunol.* 1996;156:887–94.
127. Del Vecchio M, Bajetta E, Canova S, Lotze MT, Wesa A, Parmiani G, Anichini A. Interleukin-12: biological properties and clinical application. *Clin. Cancer Res.* 2007;13:4677–85.
128. Schluns KS, Williams K, Ma A, Zheng XX, Lefrançois L. Cutting edge: requirement for IL-15 in the generation of primary and memory antigen-specific CD8 T cells. *J. Immunol.* 2002;168:4827–31.
129. Saikh KU, Khan AS, Kissner T, Ulrich RG. IL-15-induced conversion of monocytes to mature dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2001;126:447–55.
130. Damjanovic D, Small C-L, Jeyanathan M, Jeyanathan M, McCormick S, Xing Z. Immunopathology in influenza virus infection: uncoupling the friend from foe. *Clin. Immunol.* 2012;144:57–69.
131. Mattei F, Schiavoni G, Belardelli F, Tough DF. IL-15 is expressed by dendritic cells in response to type I IFN, double-stranded RNA, or lipopolysaccharide and promotes dendritic cell activation. *J. Immunol.* 2001;167:1179–87.
132. Steel JC, Waldmann TA, Morris JC. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012;33:35–41.
133. Parmiani G, Castelli C, Pilla L, Santinami M, Colombo MP, Rivoltini L. Opposite immune functions of GM-CSF administered as vaccine adjuvant in cancer patients. *Ann. Oncol.* 2007;18:226–32.
134. Dranoff G. GM-CSF-based cancer vaccines. *Immunol. Rev.* 2002;188:147–54.
135. Lawson DH, Lee SJ, Tarhini AA, Margolin KA, Ernstoff MS, & Kirkwood JM. E4697: Phase III cooperative group study of yeast-derived granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus placebo as adjuvant treatment of patients with completely resected stage III-IV melanoma. In *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2010;Vol. 28, No. 15_suppl, p. 8504.
136. Encke J, Bernardin J, Geib J, Barbakadze G, Bujdoso R, Stremmel W. Genetic vaccination with Flt3-L and GM-CSF as adjuvants: Enhancement of cellular and humoral immune responses that results in protective immunity in a murine model of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:7118–25.
137. Khan TA, Reddy ST. Immunological principles regulating immunomodulation with biomaterials. *Acta Biomater.* 2014;10:1720–7.
138. Van Slooten M., Boerman O, Romøren K, Kedar E, Crommelin DJ., Storm G. Liposomes as sustained release system for human interferon- γ : biopharmaceutical aspects. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids.* 2001;1530:134–145.
139. Reddy ST, Swartz MA, Hubbell JA. Targeting dendritic cells with biomaterials: developing the next generation of vaccines. *Trends Immunol.* 2006;27:573–9.
140. Agger EM, Rosenkrands I, Hansen J, Brahimi K, Vandahl BS, Aagaard C, Werninghaus K, Kirschning C, Lang R, Christensen D, Theisen M, Follmann F, Andersen P. Cationic liposomes formulated with synthetic mycobacterial cordfactor (CAF01): a versatile adjuvant for vaccines with different immunological requirements. *PLoS One.* 2008;3:e3116.
141. Lindenstrøm T, Agger EM, Korsholm KS, Darrah PA, Aagaard C, Seder RA, Rosenkrands I, Andersen P. Tuberculosis subunit vaccination provides long-term protective immunity characterized by multifunctional CD4 memory T cells. *J. Immunol.* 2009;182:8047–55.
142. Mishra N, Gupta PN, Mahor S, Khatri K, Goyal AK, Vyas SP. Liposomes as adjuvant for combination vaccines. *Indian J. Exp. Biol.* 2007;45:237–41.
143. Richards RL, Rao M, Wassef NM, Glenn GM, Rothwell SW, Alving CR. Liposomes containing lipid A serve as an adjuvant for induction of antibody and cytotoxic T-cell responses against RTS,S malaria antigen. *Infect. Immun.* 1998;66:2859–65.
144. Kersten GFA, Crommelin DJA. Liposomes and ISCOMs. *Vaccine.* 2003;21:915–20.
145. Mannino RJ, Canki M, Feketeova E, Scolpino AJ, Wang Z, Zhang F, Kheiri MT, Gould-Fogerite S. Targeting immune response induction with cochleate and liposome-based vaccines. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998;32:273–287.
146. Infante JF, Sifontes S, Arencibia DF, Hernández T, Fariñas M, Pérez O. Assessment of repeat dose toxicity of Cochleate derived from *Neisseria meningitidis* proteoliposome in Sprague Dawley rats. *Vaccinmonitor.* 2012;21:1–5.

147. Wei H, Wang S, Zhang D, Hou S, Qian W, Li B, Guo H, Kou G, He J, Wang H, Guo Y. Targeted delivery of tumor antigens to activated dendritic cells via CD11c molecules induces potent antitumor immunity in mice. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:4612–21.
148. Castro FV V, Tutt AL, White AL, Teeling JL, James S, French RR, Glennie MJ. CD11c provides an effective immunotarget for the generation of both CD4 and CD8 T cell responses. *Eur. J. Immunol.* 2008;38:2263–73.
149. Ejaz A, Ammann CG, Werner R, Huber G, Oberhauser V, Hörl S, Schimmer S, Dittmer U, von Laer D, Stoiber H, Bánki Z. Targeting viral antigens to CD11c on dendritic cells induces retrovirus-specific T cell responses. *PLoS One.* 2012;7:e45102.
150. Wang H, Griffiths MN, Burton DR, Ghazal P. Rapid antibody responses by low-dose, single-step, dendritic cell-targeted immunization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000;97:847–52.
151. Faham A, Altin JG. Ag-bearing liposomes engrafted with peptides that interact with CD11c/CD18 induce potent Ag-specific and antitumor immunity. *Int. J. Cancer.* 2011;129:1391–403.
- FMDV: vacuna de la fiebre aftosa
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
HA: Hemaglutinina
HAV: Virus de Hepatitis A
HBV: Virus de Hepatitis B
HSV: Virus del Herpes Simple
HER-2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano
Hib: Haemophilus influenzae tipo B
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
IFN: Interferferón
IgG: Inmunoglobulina
IL: Interleucina
IRIV: Virosoma derivado del Virus de Influenza Reconstituido
Immunopotenciador
ISCOMs : Complejos inmunoestimuladores
LPS: Lipopolisacárido
MDP: Muramildipéptido
MPL: Monofosforil lípido A
NAG: N-acetilglucosaminas
NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NK: Células asesinas naturales (natural killers)
NOD: Dominio de oligomerización para la unión de nucleótidos
NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (non-small cell lung cancer)
PMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos
PGL: Poliláctico-co-glicólico
PLA: Poli (DL-láctico)
PLGA: Poli (ácido DL-láctico-coglicólico)
POE: poli (orto-ésteres)
Quil-A: *Quillaja saponaria molina*
rCTB: Subunidad B de la toxina del cólera recombinante
RIG-I: Gen inducible para ácido retinoico
RLC: Receptores de lectina tipo C
RRP: Receptores de reconocimiento de patrones
ssARN: Ácido ribonucleico de cadena sencilla
TB: Tuberculosis
Tdap: Difteria-Pertusis-Tétanos
Th: Linfocitos T cooperadores
TLR: Receptor tipo Toll (Toll-like receptor)
TNF: Factor de necrosis tumoral
TRIF: Adaptador que contiene el dominio tir productor de interferón
VLPs: Partículas tipo virus
VPH: Virus del Papiloma Humano

Glosario de Abreviaturas

ADN: Acido desoxiribonucleico
Al(OH)₃: Hidróxido de aluminio
AlOHP₄SO₄: Sulfato fosfato de aluminio
AlPO₄: Fosfato de aluminio
ARN: Ácido ribonucleico
ARNasas: Ribonucleasas
AS: sistemas adyuvantes
ATP: Trifosfato de adenosina
BCC: Carcinoma de células basales
CDs: Células dendríticas
CD40, CD80, CD86, etc: clústers de diferenciación
CPAs: Células presentadoras de antígeno
CpG: Citosina y guanina unidas por fosfatos
CPH: Complejo Principal de Histocompatibilidad
CTB: Subunidad B de la toxina del cólera
DC-SIGN: Moléculas de adhesión intracelular no asociada a integrinas, específica de células dendríticas
DT : Difteria-Tétanos
EGF: Factor de crecimiento epidérmico
FcγR: Receptor de fragmento cristalizabile.
FDA: Agencia de administración en medicamentos y alimentos (Food and Drug Administration)