



Sm14/GLA-SE:

Primera vacuna frente a *Schistosoma mansoni*.

Teresa Martínez-Ortiz Ollero

UNIVERSIDAD COMPUTENSE DE MADRID.



INTRODUCCIÓN

La esquistosomosis o bilharziasis, es una enfermedad causada principalmente por tres agentes etiológicos del género *Schistosoma*: *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*. Es una de las más enfermedades parasitarias más prevalentes y devastadoras del mundo.

Afecta a 200 millones de personas, 120 millones de ellas sintomáticas distribuidas en más de 70 países de áreas tropicales y subtropicales de África, América y Asia. El riesgo de padecer esta infección asciende a más de 700 millones de personas en el mundo.[1]

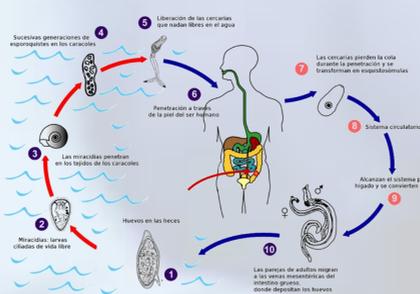
S. mansoni es un trematodo dioico que invade al organismo humano cuando este entra en contacto con aguas frescas infestadas con larvas y la enfermedad que produce afecta principalmente al intestino.



Hoy en día **Praziquantel** (PZQ) es el fármaco de referencia para el tratamiento, sin embargo no es capaz de eliminar las formas juveniles de esquistosomas ni prevenir la infección y su uso extensivo puede resultar en una resistencia. Existen además, una serie de medidas profilácticas pero son difíciles de instaurar como medidas higiénicas y la educación para el control y prevención de la transmisión e infección. [2]

OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica del desarrollo de la vacuna Sm14 con el adyuvante GLA-SE.
- Conocer la dimensión de la esquistosomosis, así como la importancia y necesidad de una vacuna para la misma.



MATERIAL Y MÉTODOS

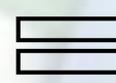
El trabajo consiste en una revisión bibliográfica centrada en artículos que describen *S. mansoni*, su clínica, ciclo biológico, epidemiología, patogenia, tratamiento y el descubrimiento y desarrollo de la vacuna Sm14/GLA-SE. Para ello se han consultado bases de datos como Clinical Trials, motores de búsqueda de artículos científicos como Pubmed, Scienedirect o Medline y revistas científicas como Vaccine.

RESULTADOS

ANTÍGENO: Sm14
FABP necesaria para funciones vitales de *S. mansoni*



ADYUVANTE: GLA-SE
Agonista de TLR-4 potenciando la respuesta Th1 mezclado con aceite de escualeno



Sm14/GLA-SE

INMUNOMODULADOR + LIBERACIÓN SOSTENIDA

ENSAYOS PRECLÍNICOS:[3]



Infección inicial = ¿ respuesta inmune parcial frente reinfección? →

Ags de *S. mansoni*:

1. cultivo
2. clonación
3. secuenciación

Sm14

Obtención de una molécula estable:

1. rSm14
2. Polimorfismo M20
3. Cultivo en *Mycobacterium bovis*
4. Reemplazo de posición Cys62



Expresión en *Pichia pastoris*

ENSAYOS CLÍNICOS:

FASE 1:[4] Criterios de inclusión / Criterios de exclusión → X 20 (voluntarios sanos de 18-49 años) → Día 0, Día 30, Día 60 → Seguimiento durante 120 días

Observación a diferentes tiempos:

- ▷ llamadas telefónicas
- ▷ Inspección clínica
- ▷ Test de laboratorio
- ▷ Examen físico

EFFECTOS ADVERSOS:

Efectos locales no graves

INMUNOGENICIDAD:

Aumento de respuesta Th1, con aumento en la liberación de citoquinas (IFN- γ) muy pronunciado tras la vacunación.

FASE 2:[5] Criterios de inclusión / Criterios de exclusión → X 30 (pacientes sanos con antecedentes de esquistosomosis, 18-49 años) → Dos líneas de ensayos con diferentes concentraciones de GLA-SE → Día 0, Día 28, Día 56

Aumento en la proliferación de linfocitos

CONCLUSIONES

- La esquistosomosis es una enfermedad parasitaria muy preocupante debido a su elevada prevalencia y morbilidad.
- El PZQ es el tratamiento de elección, pero este, junto con las medidas profilácticas no son suficientes para controlar y evitar la transmisión e infección con *S. mansoni*, siendo urgente y necesario el desarrollo de una vacuna.
- La proteína Sm14 es la candidata para el desarrollo de una vacuna eficaz y ha sufrido diversas formulaciones hasta obtener una molécula estable.
- GLA-SE es el adyuvante elegido gracias a su efecto inmunomodulador y su capacidad de permitir una liberación prolongada y sostenida en el tiempo.
- Se consigue una mayor inducción de la respuesta celular Th1: mayor eficacia.
- Sm14/GLA-SE se considera una vacuna multiespecífica por obtener buenos resultados frente a infecciones con otros helmintos como *F. hepatica*.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Miriam Tendler, Andrew J.G. Simpson. The biotechnology-value chain: Development of Sm14 as a schistosomiasis vaccine. *Acta Tropica* 108 (2008) 263-266
- [2] Sarvel AK, Oliveria AA, Silva AR, Lima AC, Katz N. Evaluation of a 25-year-program for the control of schistosomiasis mansoni in a endemic area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e990
- [3] Miriam Tendler, Marília Alemida y Andrew Simpson. Development of the Brazilian anti Schistosomiasis vaccine based on the recombinant fatty acid binding protein Sm14 plus GLA-SE adjuvant. *Front Immunol*. 6:218 2015
- [4] Marília Santini-Oliveira, Rhea N. Coler, Juçara Parra, Valdilea Veloso, Lakshmi Jayashankar, Patricia M. Pinto, Marcia A. Ciol, Robert Bergquist, Steven G. Reed, Miriam Tendler (2016): Schistosomiasis vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults. *Vaccine* 34 (2006) 586-594
- [5] Oswaldo Cruz Foundation (2016) Safety and Immunogenicity Evaluation of the Vaccine Candidate Sm14 in Combination With the Adjuvant Glucopyranosyl Lipid A (GLA-SE) in Adults Living in Endemic Regions for *S. Mansoni* and *S. Haematobium*.