NDV-3, una vacuna recombinante para *Candida* spp. y *Staphylococcus aureus*.

NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for *Candida* and *Staphylococcus aureus*, is safe and immunogenic in healthy adults.

Schmidt CS, White CJ, Ibrahim AS, Filler SG, Fu Y, Yeaman MR, et al. *Vaccine* 2012; 30: 7594-600.

Candida albicans es una causa importante de infecciones en todo el mundo, constituyendo la tercera causa de infecciones del torrente sanguíneo (ITS). En los últimos años, se ha observado un aumento de 15 a 20% en las tasas de ITS por este microorganismo. En pacientes de riesgo la incidencia de estas infecciones es hasta 50 veces mayor.

Staphylococcus aureus es el agente causal más frecuente de infecciones de piel, tejido blando y endocarditis y la segunda causa más frecuente de bacteriemia. Además es causa primaria de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) como neumonía asociada a ventilación mecánica, ITS asociadas a catéter vascular e infecciones de sitio quirúrgico. También es causante de infecciones invasoras en pacientes neutropénicos y sometidos a trasplante de órganos o de precursores hematopoyéticos. La mortalidad por bacteriemia y endocarditis es de 15 a 40%.

La vacuna NDV-3 contiene la porción N-terminal de la adhesina e invasina de *C. albicans* "agglutinin like sequence 3 protein" (Als3p) con hidróxido de aluminio como coadyuvante en solución salina tamponada con fosfato. Estudios pre-clínicos demostraron que la vacuna contra el antígeno Als3p protege a ratones contra candidiasis orofaríngea, vaginal y sistémica, así como infecciones de piel y tejido blando por *S. aureus*.

Este es el primer estudio en fase clínica I para evaluar seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de NDV-3 a dos diferentes antígenos comparado con solución salina como placebo.

Método: Estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y con escalación ascendente de dosis. Se incluyeron en el estudio a 40 sujetos adultos sanos, de 19-47 años de edad, que recibieron dosis de 30 o 300 µg de Als3p o placebo.

El componente activo de la vacuna NDV-3 es la versión recombinante de la región N-terminal (416 aminoácidos) de Als3p de *C. albicans*, con la adición de una cola de 6 histidinas y secuencias de unión. La proteína Als3p se obtuvo mediante fermentación a gran escala (100L) de una línea celular de *Saccharomyces cerevisiae* que expresó la proteína, y luego fue cosechada por centrifugación y purificada con columnas de cromatografía, concentrada y filtrada, obteniéndose una proteína monomérica con una pureza de 99%. Todo el procedimiento se realizó con buenas prácticas de manufacturación (GMPs).

Resultados: Ambas dosis resultaron seguras y bien toleradas, con escasos efectos adversos, entre ellos: molestia en el sitio de punción, fatiga y cefalea, que se resolvieron a los pocos días y sin dejar secuelas. En relación a la inmunogenicidad, se alcanzaron niveles máximos de IgG total anti-Als3p e IgA1 para ambas dosis a los 14 días de vacunación con 100% de seroconversión. En promedio,

las células mononucleares periféricas sanguíneas (PBMC) estimuladas con NDV-3, alcanzaron su nivel máximo de producción de INF-γ e IL17A a los 7 y 28 días de la vacunación con las dosis de 300 y 30 µg, respectivamente. Seis meses después de la primera dosis de la vacuna, 19 sujetos recibieron una segunda dosis de NDV-3, idéntica a la primera, para evaluar la respuesta de las células de memoria B y T. La segunda dosis resultó en un aumento significativo en los títulos de IgG e IgA1 en más de 70% de los sujetos, con un mayor impacto en los que recibieron una dosis de 30 µg. La respuesta de células T de memoria fue estimada mediante la detección de INF-γ e IL17A en la mayoría de los sujetos.

Discusión y conclusiones: NDV-3 resultó ser una vacuna segura y bien tolerada en voluntarios sanos. Los ensayos inmunológicos empleados en este estudio, como la determinación de IgG y de INF-γ e IL17A, marcadores de la respuesta primaria de células B y T respectivamente, derivan de un estudio previo en ratones. No se obtuvieron otros marcadores efectivos de protección en ratones y en seres humanos, en este estudio.

Se evaluaron sólo marcadores de respuesta sistémica, por lo que sería necesario estudiar marcadores de respuesta local, como lavados cervico-vaginales y análisis de isotipos y perfil de citoquinas que permitieran comprender mejor los mecanismos de respuesta y eficacia de NDV-3.

La rápida respuesta de los sujetos vacunados, con la primera dosis, sugiere un "priming" inicial debido a la colonización o infección previa con *Candida* spp.

A pesar de la robusta respuesta observada en voluntarios sanos, todavía es muy pronto para darle importancia clínica a este aumento de anticuerpos. Sin embargo, la cinética de los títulos de anticuerpos y la seroconversión, resultan muy atractivas para realizar estudios en pacientes. Datos preliminares indican que los anticuerpos producidos en sujetos vacunados con NDV-3, promueven una variedad de otras respuestas, como muerte opsonofagocítica de *C. albicans* y *S. aureus*, bloqueando además la adherencia, invasión y daño tisular por *C. albicans* en células del hospedero.

La protección secundaria frente a infecciones de piel y tejido blando frente *S. aureus* en modelo animal, se atribuye a una importante respuesta de células T, generada por NDV-3.

Es prematuro todavía asegurar que la respuesta humoral, celular y la respuesta de citoquinas inducidas por la vacuna NDV-3, sean efectivas en la prevención de infecciones estafilocócicas y/o candidiasis en ensayos clínicos en fase II.

Lo interesante de este estudio es la reproducibilidad de resultados de un estudio en animales a un estudio en seres humanos (ensayo clínico en fase I), lo que ha sido uno

de los principales problemas en el desarrollo de vacunas anti-*Candida*, y su potencial uso a futuro, en pacientes con candidiasis. La protección que además pudiera ejercer la vacuna frente a infecciones estafilocócicas, le da una

ventaja adicional, dada la co-existencia de ambos microorganismos en pacientes de alto riesgo. En conclusión, ésta es una vacuna segura pero se requieren más estudios para confirmar el rol protector de NDV-3.

Cecilia Tapia P.

Programa de Microbiología y Micología

Instituto de Ciencias Biomédicas

Facultad de Medicina

Universidad de Chile.