



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**

*La Universidad Católica de Loja*

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**Estimulación del sistema inmune innato por vacunas:  
avances recientes en los mecanismos y efectividad de  
adyuvantes**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de

**MÉDICO**

**Autor:** Sarango Quezada, René Alejandro

**Director:** Rodríguez Pinto, Daniel Enrique

LOJA

2024



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2024

## **APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Loja, 18 de junio de 2023

Doctora en medicina

María Irene Carrillo Mayanquer

**Directora de la Carrera de Medicina**

Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Estimulación del sistema inmune innato por vacunas: avances recientes en los mecanismos y efectividad de adyuvantes realizado por René Alejandro Sarango Quezada ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Dr. Daniel Enrique Rodríguez Pinto

C.I. 1708251580

Correo electrónico: derodriguez22@utpl.edu.ec

## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS**

Yo, René Alejandro Sarango Quezada, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor del Trabajo de Titulación denominado: Estimulación del sistema inmune innato por vacunas: avances recientes en los mecanismos y efectividad de adyuvantes, de la Titulación de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Marco Teórico, Método de la Investigación, Resultados, Discusión, Conclusiones siendo el Dr. Daniel Enrique Rodríguez Pinto, director del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: René Alejandro Sarango Quezada

C.I.: 0704755453

Correo electrónico: [rasarango@utpl.edu.ec](mailto:rasarango@utpl.edu.ec)

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de investigación a mis padres y hermana, quienes siempre han sido mi mayor apoyo y fuente de inspiración. Gracias por inculcarme valores como la perseverancia y el esfuerzo, y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles. También quiero dedicar este trabajo a mi director de tesis, a mis amigos y seres queridos, quienes me han acompañado en este camino y han sido mi motivación para seguir adelante. Sin apoyo, no hubiera sido posible alcanzar esta meta. Por último, quiero dedicar este trabajo a todos aquellos que luchan por conseguir sus sueños, y espero que mi tesis pueda ser de ayuda para la comunidad académica y científica.

## AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo de investigación. En primer lugar, agradezco a mi director de tesis por su orientación, asesoramiento y apoyo constante durante todo el proceso. Sus valiosas sugerencias y comentarios fueron esenciales para mejorar este trabajo.

También quiero agradecer a todos los profesores y colegas que me brindaron su ayuda y colaboración a lo largo de este camino. Sus conocimientos, ideas y críticas constructivas contribuyeron significativamente al desarrollo de esta investigación.

No puedo dejar de agradecer a mis amigos y familiares, quienes me brindaron su apoyo incondicional y me motivaron a seguir adelante en los momentos más difíciles. Sus palabras de aliento y ánimo fueron fundamentales para mantenerme enfocado en el objetivo.

Por último, quiero agradecer a mi fiel amigo Canelo por brindarme compañía y fuerza en las largas noches de investigación, necesarias para completar este trabajo. Espero que este estudio contribuya de alguna manera al avance de la ciencia y pueda ser útil para la sociedad en general. ¡Muchas gracias a todos!

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARATULA .....	I
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS .....	III
DEDICATORIA .....	V
AGRADECIMIENTO .....	VI
ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	VII
ÍNDICE DE TABLAS .....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCION .....	3
1.1. Justificación.....	3
1.2. Pregunta .....	3
1.3. Objetivos .....	3
1.3.1. Objetivo General .....	3
1.3.2. Objetivos Específicos.....	3
CAPÍTULO UNO.....	5
2. MARCO TEÓRICO .....	5
2.1 Vacunación.....	5
2.2 Activación del sistema inmune innato.....	7
2.2.1 Receptores Toll-Like.....	8
2.2.2 Lectinas tipo C .....	8
2.2.3 Receptores RIG-Like.....	9
2.2.4 Receptores NOD-Like .....	9
2.2.5 cGAS-STING .....	9
2.3 Clasificación de los adyuvantes.....	11
2.3.1 Sales minerales .....	11
2.3.2 Productos microbianos .....	11
2.3.3 Ligandos sintéticos de los PRRs.....	12
2.3.4 Nanopartículas .....	12
2.3.5 Emulsiones de lípidos en agua.....	12
2.3.6 Agentes tensioactivos .....	13
2.3.7 Sistemas combinados .....	13
CAPÍTULO DOS.....	14
3. MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN .....	14

3.1 Estrategia de Búsqueda.....	14
3.2 Criterios de Inclusión .....	14
3.3 Criterios de Exclusión.....	15
<b>CAPÍTULO TRES .....</b>	<b>16</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
4.1 Diagrama de Flujo de Resultados .....	16
4.2 Resultados Obtenidos.....	17
4.3 Desarrollo de Resultados.....	19
4.3.1 Descripción de los artículos .....	29
<b>CAPÍTULO CUATRO .....</b>	<b>44</b>
5.1 Vías de activación por adyuvantes de vacunas propuestas recientemente .....	44
5.2 Modificaciones químicas que impactan la eficacia de los adyuvantes .....	45
5.3 Entrega de adyuvantes en forma de nanopartículas.....	46
5.4 Efectos de los adyuvantes sobre la magnitud, afinidad y duración de la respuesta de anticuerpos .....	47
5.5 Aumento de la amplitud de la respuesta adaptativa con uso de adyuvantes.....	50
5.6 Inducción de respuestas de linfocitos T citotóxicos por adyuvantes .....	51
5.7 Uso de combinaciones de adyuvantes.....	51
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>53</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>54</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los PRRs.....	10
Tabla 2. Términos de búsqueda .....	14
Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos .....	17
Tabla 4. Resultados de los estudios seleccionados.....	19

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Diagrama de flujo de resultados</i> .....	16
--	----

## RESUMEN

Una de las incógnitas más grandes de la vacunación, y que también representa un gran desafío, es como inducir respuestas de anticuerpos cada vez más fuertes y prolongadas. Para tratar de cumplir lo antes mencionado se empezó a usar los adyuvantes, que son sustancias que modulan y amplifican la calidad de la respuesta del sistema inmune ante un antígeno. Las vacunas buscan por sobre todo provocar una respuesta inmunológica robusta presentando de manera sostenida el antígeno con la ayuda del adyuvante, y una de las funciones más importantes de los adyuvantes es permitir una reducción en la dosis del inmunógeno ante el cual el sistema inmune debe crear dicha respuesta. Es necesario avanzar en el desarrollo de nuevos adyuvantes que permitan una mejoría significativa en la magnitud y calidad de la respuesta del sistema inmune. En esta revisión narrativa se analizó una serie de artículos, gracias a los cuales se permitió correlacionar y verificar diversas vías de acción, modificaciones químicas, efectos, inducción de respuesta inmune y uso de una serie de adyuvantes.

*Palabras claves:* Adyuvante, vacuna, respuesta inmune.

## **ABSTRACT**

One of the biggest unknowns in vaccination, and a major challenge, is how to induce stronger and longer-lasting antibody responses. To achieve this, adjuvants were introduced, which are substances that modulate and amplify the quality of the immune system's response to an antigen. Vaccines primarily seek to induce a robust immune response by sustainably presenting the antigen with the help of an adjuvant, and one of the most important functions of adjuvants is to allow a reduction in the dose of the immunogen to which the immune system must respond. It is necessary to advance in the development of new adjuvants that allow for a significant improvement in the magnitude and quality of the immune system's response. In this narrative review were analyzed a series of articles, which allowed for the correlation and verification of various pathways of action, chemical modifications, effects, induction of immune responses, and use of a series of adjuvants.

*Keywords:* Adjuvant, vaccine, immune response.

## INTRODUCCION

### 1.1. Justificación

La vacunación constituye una herramienta valiosa para la prevención y control de muchas enfermedades infecciosas. Sin embargo, el desarrollo y uso de muchas vacunas se dificulta por la falta de generación de una respuesta inmune eficaz. En este contexto, los adyuvantes como elementos de la vacuna que activan el sistema inmune innato constituyen una opción importante para superar estas dificultades. No obstante, la gran diversidad de compuestos que se ha descubierto y la altísima complejidad de las vías que activan ha impedido conocer con detalle sus mecanismos de acción y prever su impacto sobre la respuesta inmune y sus posibles efectos secundarios. Esto justifica que se revise los avances recientes en este campo para valorar el grado de entendimiento del mecanismo de cada adyuvante y así generar estrategias de uso racional con un adecuado perfil de seguridad.

### 1.2. Pregunta

¿Qué avances recientes en el uso de adyuvantes han impactado la eficacia de las vacunas?

### 1.3. Objetivos

#### 1.3.1. *Objetivo General*

Revisar estudios de los últimos 5 años que establezcan mecanismos de acción y efectividad de adyuvantes y ácidos nucleicos utilizados en vacunas para activar receptores de reconocimiento de patrón.

#### 1.3.2. *Objetivos Específicos*

- Reconocer nuevas vías de activación inducidas por adyuvantes a nivel molecular y celular.

- Identificar estrategias novedosas en el uso de adyuvantes que aumenten la eficacia de las vacunas.
- Definir el impacto del uso de adyuvantes sobre los mecanismos efectores de la respuesta inmune adaptativa generados por vacunas.

## CAPÍTULO UNO

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Vacunación

La vacunación consiste en la administración de un antígeno para generar memoria inmunológica que proteja al individuo cuando haya un reto nuevo con el antígeno. El principio fundamental es que la administración del antígeno como parte de la vacuna no cause ninguna patología pero que sea idéntico al antígeno del elemento que causa la enfermedad. De esta forma se ha logrado prevenir una gran cantidad de enfermedades infecciosas y existe el potencial de generar nuevas vacunas para otras infecciones y tumores (Kang & Compans, 2009; Pulendran & Ahmed, 2011).

La memoria inmunológica generada por la vacuna es específica para el antígeno y consiste en linfocitos de memoria y células plasmáticas de larga vida secretoras de anticuerpos que se activan en los órganos linfoides por la interacción con el antígeno y células dendríticas. A su vez, las células dendríticas, que son parte de la inmunidad innata, se activan en el contexto de la inflamación gracias a la presencia de una señal de peligro. Por esto es fundamental que toda vacuna contenga elementos que puedan activar la inmunidad innata (Kang & Compans, 2009; Khader et al., 2019).

De acuerdo con esto, toda vacuna debe tener al menos dos componentes: antígeno y señal de peligro. El antígeno es el encargado de activar al sistema inmune adaptativo y conferir la especificidad hacia el elemento del cual queremos proteger. Por su parte, la señal de peligro está constituida por un ligando de los receptores de las células del sistema inmune innato y es la encargada de iniciar la inflamación e

inducir la maduración de las células presentadoras de antígeno, de las cuales las más importantes son las células dendríticas (Karch & Burkhard, 2016; Pulendran & Ahmed, 2011).

Cuando las vacunas están constituidas por un microorganismo completo, el cual debe estar modificado para no causar enfermedad, las señales de peligro son los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Estos son componentes del microorganismo por lo cual la señal de peligro ya está incorporada a la vacuna y no se necesita ningún elemento adicional. Existen muchas vacunas de este tipo, de virus vivos atenuados, virus inactivos o bacterias atenuadas como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), que son muy eficaces ya que al ser todo el microorganismo contienen muchos antígenos y PAMPs (Georg & Sander, 2019; Pulendran et al., 2021).

Otras vacunas están compuestas solamente por un componente del microorganismo que constituye un antígeno capaz de inducir una buena respuesta inmune. Estas vacunas son altamente seguras y fáciles de fabricar, y se conocen como vacunas de subunidades. En ellas el panorama en cuanto a la señal de peligro es muy distinto ya que el antígeno que constituye la vacuna en la gran mayoría de casos no es un ligando que pueda activar el sistema inmune innato, por este motivo en estas vacunas se debe añadir otro elemento que se conoce como adyuvante cuya función principal es proporcionar la señal de peligro. De esta forma el adyuvante es un componente fundamental para que se induzca la respuesta inmune y se sabe que puede afectar importantemente la magnitud y calidad de la respuesta adaptativa. Es importante anotar que además de proporcionar la señal de peligro muchos adyuvantes se utilizan con fines adicionales, como mejorar la captación de la vacuna por las células del sistema inmune, su depósito en los órganos linfoides y permitir la

liberación sostenida de los elementos de la vacuna (Bastola et al., 2017; Fan et al., 2022; Ho et al., 2018; Turley & Lavelle, 2022).

## **2.2 Activación del sistema inmune innato**

Es importante repasar los principios que rigen la activación del sistema inmune innato debido a que esta es la principal acción de los adyuvantes en la vacunación. Esta activación se da por la unión de ligandos, que son señales de peligro, a receptores del sistema inmune innato que en conjunto se conocen como receptores de reconocimiento de patrón (PRRs, por sus siglas en inglés) (Kano et al., 2022; D. Li & Wu, 2021).

Las señales de peligro son de dos tipos: 1) moléculas que se encuentran en microorganismos a los cuales tiene que responder el sistema inmune y que han recibido el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés); y 2) moléculas llamadas patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs, por sus siglas en inglés) que se liberan de células necróticas asociadas a la presencia de un elemento extraño (Ong et al., 2021).

Por su parte, los PRRs son proteínas que en su mayoría se expresan en las células del sistema inmune innato como células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, células cebadas y células endoteliales, aunque algunos son moléculas solubles capaces de activar mecanismos inmunes en el espacio extracelular. El término PRRs incluye todos los receptores que se unen a señales de peligro, pero en este grupo hay una gran cantidad de receptores que tienen estructuras, localizaciones celulares y vías de activación distintas. Además, cada receptor es capaz de reconocer muchas señales de peligro distintas debido a que se caracteriza por tener una especificidad gruesa. Así mismo, tienen una amplia

expresión en todas las células del sistema inmune innato y las señales que generan interactúan de forma compleja para activar la respuesta inmune. Debido a esta heterogeneidad y alta complejidad de acción, el estudio de los PRRs y el desarrollo de aplicaciones ha sido lento y complicado (D. Li & Wu, 2021; Okude et al., 2021).

A continuación, se hará un resumen de las principales familias de receptores.

### **2.2.1 Receptores Toll-Like**

Los miembros de la familia de receptores Toll-Like (TLRs, por sus siglas en inglés) son PRRs muy importantes en la activación de la respuesta inmune innata. Esta familia tiene 10 miembros, algunos de los cuales se expresan en la membrana celular, mientras que otros se expresan en la membrana de endosomas. Entre los más importantes expresados en la membrana celular se encuentra TLR2, TLR4 y TLR5. TLR4 reconoce al lipopolisacárido, al glucopiranosil lípido (GLA) y muchos otros PAMPs, así como a varios DAMPs como proteínas de choque térmico y HMGB1. TLR2 también reconoce varias señales de peligro como peptidoglicano, zimosan, porinas y proteínas de choque térmico, mientras que TLR5 reconoce a la flagelina. Por su parte, los TLRs que se expresan en la membrana de endosomas reconocen ácidos nucleicos de microorganismos que son PAMPs porque tienen secuencias o estructuras particulares. Entre estos están TLR3, TLR 7 y TLR8 que reconocen ARN y el TLR9 que reconoce ADN (Kano et al., 2022; Steinhagen et al., 2011; Yang et al., 2017).

### **2.2.2 Lectinas tipo C**

Las lectinas tipo C son una familia de receptores que tienen como ligandos carbohidratos. La mayoría de ellos se expresan en la membrana celular de fagocitos y reconocen carbohidratos propios de los microorganismos, siendo ejemplos

importantes el receptor de manosa, CLEC9A y DEC205. Otro miembro importante de esta familia es la lectina que une manosa (MBL, por sus siglas en inglés) que reconoce el PAMP manosa y activarse inicia la cascada del complemento (Arnold & Mitchell, 2023).

### **2.2.3 Receptores RIG-Like**

Los receptores RIG-Like son una familia de PRRs citoplasmáticos que se expresan ampliamente en el organismo para detectar ARN con características anormales como extremos fosforilados o estructura de doble cadena, las cuales se presentan especialmente en virus. Su activación conduce a la secreción de interferones (IFNs, por sus siglas en inglés) tipo 1 (a y b) que son citocinas muy importantes para iniciar y mantener la inflamación. Los miembros más importantes de esta familia son RIG-1, MDA5 y LGP2 (Kano et al., 2022; Schlee, 2013; Xu et al., 2018).

### **2.2.4 Receptores NOD-Like**

Los receptores de la familia NOD-Like son proteínas que se expresan en el citoplasma y reconocen una gran variedad de PAMPs y DAMPs como por ejemplo peptidoglicano, flagelina, ADN microbiano y proteína amiloide. Su activación es muy relevante para el inicio de las respuestas inflamatorias porque conduce al ensamblaje y activación del inflamosoma, el cual genera la producción de IL1b, los miembros más estudiados de esta familia son NLRP3, NLRC4 y NOD2 (Okude et al., 2021; Swanson et al., 2019).

### **2.2.5 cGAS-STING**

El estimulador de genes de interferón (STING, por sus siglas en inglés) es una proteína que reconoce dinucleótidos cíclicos y activa la producción de IFNs tipo 1. La

presencia de estos dinucleótidos depende a su vez de la sintasa de GMP-AMP cíclicos (cGAS, por sus siglas en inglés) que se activa ante la presencia de elementos anormales en la célula como ADN microbiano o producción de radicales libres del oxígeno mitocondriales. De esta forma el sistema cGAS-STING es un importante componente en la activación del sistema inmune innato (Kano et al., 2022).

**Tabla 1.** Clasificación de los PRRs

<b>Familia</b>	<b>Miembros principales</b>	<b>Ligandos/estímulos reconocidos</b>
Receptores Toll-Like	TLR 2	Peptidoglicano, zimosan, porinas y proteínas de choque térmico
	TLR 4	Lipopolisacárido, glicolípidos de bacterias, glucopiranosil lípido, proteínas de choque térmico y HGMB1
	TLR 5	Flagelina
	TLR 3, 7 y 8	ARN de microorganismos
	TLR 9	Secuencias CpG de ADN de microorganismos
Lectinas tipo C	Lectina ligadora de manosa (MBL), receptor de manosa	Manosa
	DC-SIGN, CLEC9A, DEC205, dectin-1, dectin-2	Hidratos de carbono de microorganismos
Receptores RIG-Like	RIG-I, MDA-5, LGP2	Fragmentos de ARN viral, ARN viral con extremo 5'-trifosfato
Receptores NOD-Like	NOD1 y NOD2	Peptidoglicanos
	NLRP1, NLRP3 y NLRC4	Peptidoglicano, muramil dipéptido, DNA microbiano, flagelina, cristales de ácido úrico

Nucleotidil transferasa	cGAS-STING	ADN bacteriano, radicales libres de oxígeno mitocondrial
-------------------------	------------	--

Tomado de Arnold & Mitchell, 2023; D. Li & Wu, 2021; Okude et al., 2021; Swanson et al., 2019; Xu et al., 2018

## 2.3 Clasificación de los adyuvantes

Como se definió anteriormente el adyuvante es un componente de la vacuna que tienen como función principal activar al PRR y puede cumplir otras funciones para mejorar la entrega y depósito de la vacuna. Debido a que la cantidad de compuestos y formulaciones que tienen el potencial de cumplir con estos objetivos es inmensa, no existe una clasificación estandarizada. Sin embargo, se puede agrupar a los adyuvantes tomando en cuenta su naturaleza química, su origen o el blanco en el cual actúan, a continuación, se describen brevemente los principales tipos de adyuvantes. Cabe aclarar que en la mayoría de los casos no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, lo cual es objeto de estudio en esta revisión (Bastola et al., 2017; Del Giudice et al., 2018; Turley & Lavelle, 2022).

### 2.3.1 Sales minerales

El hidróxido de aluminio y el fosfato de aluminio son sales minerales que se usan desde hace muchas décadas como adyuvantes de vacunas. Estas sales inducen inflamación, lo que ayuda a las células presentadoras de antígeno para reconocer los antígenos presentes en las vacunas, potenciando de esta forma la respuesta inmune. Las sales de aluminio estimulan la respuesta Th2, la secreción de IL5 y la producción de IgG1 (HogenEsch et al., 2018; Mitchell & Casella, 2017).

### 2.3.2 Productos microbianos

Todos los PAMPs tienen el potencial de ser adyuvantes luego de ser purificados, pero al ser productos microbianos inducen una fuerte respuesta inflamatoria lo cual a limitado su desarrollo. A pesar de esto, algunos como monofosforil lípido A (MPL), GLA, flagelina, quitosán y BCG tiene utilidad como adyuvantes de vacunas (Khader et al., 2019; Pulendran et al., 2021; Stefanetti et al., 2021).

### **2.3.3 Ligandos sintéticos de los PRRs**

En este grupo se incluyen: imidazoquinolinas y benzonftiridinas que son agonistas de los TLR7 y TLR8; el CpG, un deoxinucleótido ligando de TLR9; los dinucleótidos cíclicos 2'3'cGAMP y 3'3'-cGAMP, que se unen a STING; y poly (I:C), un ARN sintético de doble cadena que se une al TLR3 (Bastola et al., 2017; McKee & Marrack, 2017; Ong et al., 2021).

### **2.3.4 Nanopartículas**

La formulación de vacunas como nanopartículas tiene como objetivo mejorar la captación de los componentes de la vacuna por el sistema inmune, pero se ha visto que los componentes de las nanopartículas también tienen propiedades que permiten activar a los PRR, en esta categoría incluyen nanopartículas de lípidos catiónicos que se usan para proteger al ARN en vacunas de ARN mensajero, así como nanopartículas de polímeros sintéticos y nanopartículas de hidróxido de aluminio (Igyártó et al., 2021; Irvine & Read, 2020; Jiang et al., 2018).

### **2.3.5 Emulsiones de lípidos en agua**

La administración de vacunas en emulsiones de lípidos en agua también tiene como objetivo mejorar la entrega, pero se ha observado como efecto adicional que pueden activar los PRRs, el escualeno es el principal lípido con el cual se ha

desarrollado esta tecnología (Fan et al., 2022; McKee & Marrack, 2017; O'Hagan et al., 2013).

### **2.3.6 Agentes tensioactivos**

Agentes tensioactivos como la saponina y el detergente Tween 80 también se han usado como adyuvantes y se ha demostrado que pueden inducir cambios celulares que estimulan a los PRRs (Bastola et al., 2017; Pulendran et al., 2021).

### **2.3.7 Sistemas combinados**

Cabe anotar que muchos de los adyuvantes descritos se han combinado para potenciar su uso en sistemas en los cuales se formula la vacuna. Por ejemplo, MF59 y AS03 son sistemas que contiene escualeno y Tween 80; AS04 es un sistema que contiene hidróxido de aluminio y MPL; Matriz M contiene saponina y fosfolípidos; AS01 contiene MPL y saponina (Del Giudice et al., 2018).

## CAPÍTULO DOS

### 3. MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1 Estrategia de Búsqueda

Se procedió a realizar la búsqueda de descriptores DeCS en la biblioteca virtual de Salud (BVS) y los de descriptores MeSH en la National Library of Medicine (NHI).

**Tabla 2.** Términos de búsqueda

Variable	DeCS	MeSH	Sinónimos
Inmunidad innata	Immunity, Innate	Immunity, Natural	Innate Immune Response; Innate Immunity; Immune Responses, Innate.
Vacunas	Vaccines	Vaccines, Adenovirus	Live Unattenuated Vaccines; Vaccines, Virus Like Particle; Vaccines.
Adyuvantes	Adjuvants, Pharmaceutic	Pharmaceutical Adjuvants	Vaccines, Virus Like Particle; Immunologic Adjuvant; Immunopotentiators.

#### 3.2 Criterios de Inclusión

- Ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de ciencia básica.
- Artículos en todos los idiomas.
- Artículos con texto completo.
- Artículos de los últimos 5 años.
- Artículos que cumplan con los objetivos del estudio.
- Tipo o estado de publicación de los artículos: Publicaciones gratuitas, y publicaciones que estén dentro de las bases de datos (de paga) que la UTPL ofrece en su biblioteca.
- Área de búsqueda: Health Care Sciences Services; Immunology; Medical Informatics; Science Technology Other Topics; Materials Science; Automation

Control Systems; Biotechnology Applied Microbiology; Life Sciences Biomedicine Other Topics; Research Experimental Medicine; Education Educational Research.

- Sexo masculino o feminine
- Especie: Humanos, ratones, simios.
- Todas las edades.
- Todas las etnias.
- Todas las áreas geográficas.

### **3.3 Criterios de Exclusión**

- Artículos que no mantengan relación con los objetivos planteados.
- Artículos repetidos en otras bases de datos.
- Estudios de desempeño de pruebas diagnósticas, evaluaciones económicas, metaanálisis, libros y documentos, y revisiones narrativas.
- Artículos de hace más de 5 años.
- Artículos que no se puedan traducir o que su traducción sea incoherente.
- Tipo o estado de publicación de los artículos: Publicaciones de paga, y publicaciones que no estén dentro de las bases de datos (de paga) que la UTPL ofrece en su biblioteca.
- Todas las especies excepto humanos, ratones y simios.

## CAPÍTULO TRES

### 4. RESULTADOS

#### 4.1 Diagrama de Flujo de Resultados

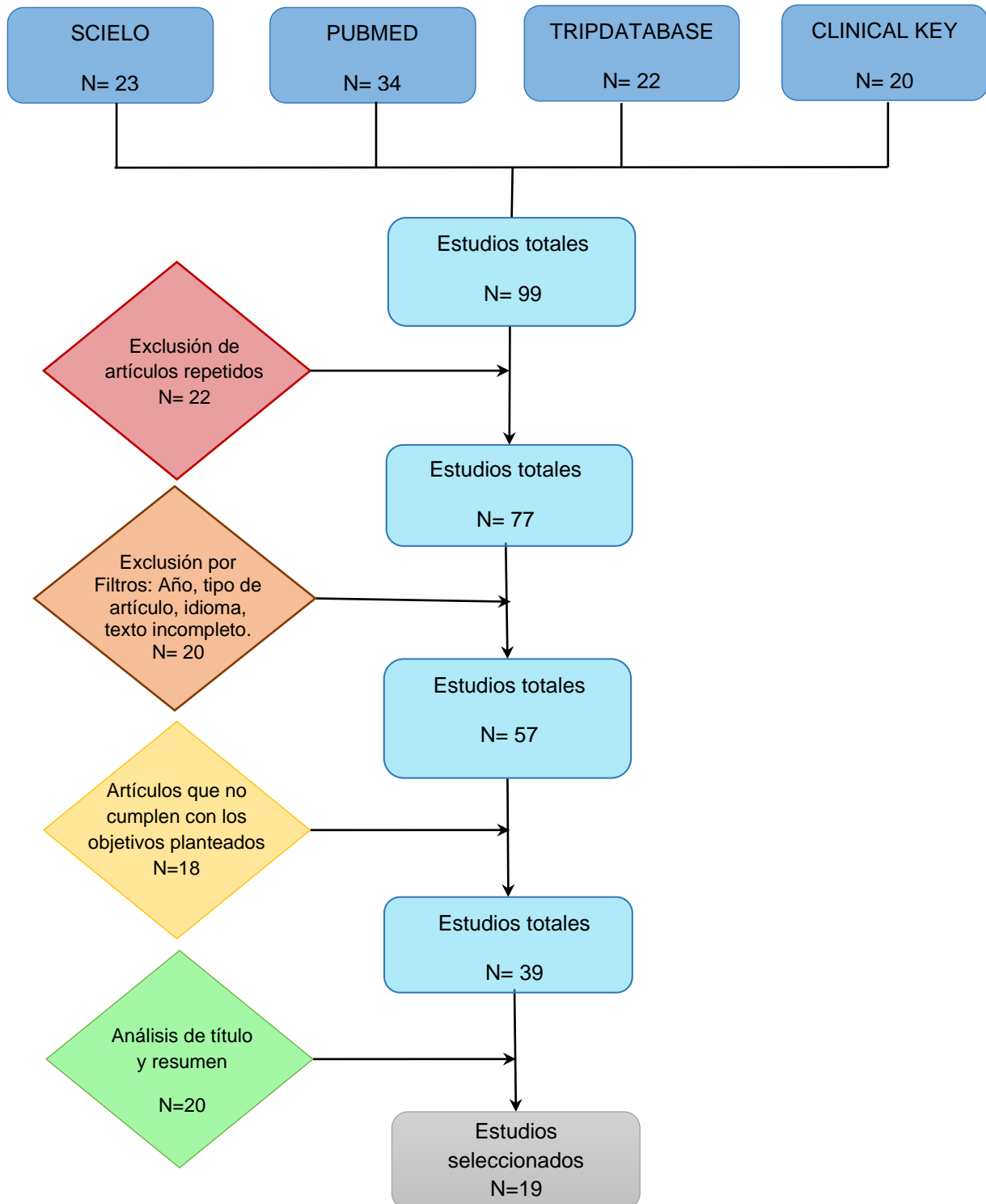


Figura 1. Diagrama de flujo de resultados

## 4.2 Resultados Obtenidos

**Tabla 3.** Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos

Base de datos	Descriptorios y operadores booleanos (Ecuación de búsqueda)	Limitadores	Artículos encontrados
SCIELO	((adjuvant[Title/Abstract]) AND (vaccine[Title/Abstract])) AND ((lipid nanoparticle[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 7[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 3[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 8[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 4[MeSH Terms]) OR (Aluminum Hydroxide[MeSH Terms]) OR (aluminum phosphate[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 9[MeSH Terms]) OR (MF59 oil emulsion[MeSH Terms]) OR (monophosphoryl lipid A[MeSH Terms]) OR (Oligodeoxyribonucleotides[MeSH Terms]) OR (cGAS protein[MeSH Terms]) OR (DEAD Box Protein 58[MeSH Terms]) OR (NLRP3 protein[MeSH Terms]) OR (squalene[MeSH Terms]) OR (chitin[MeSH Terms]) OR (AS03 adjuvant[MeSH Terms]) OR (Imidazoles[MeSH Terms]) OR (Hydrogels[MeSH Terms]) OR (nanoparticles[MeSH Terms]) OR (Inflammasomes[MeSH Terms]) OR (Polysorbates[MeSH Terms]))	Artículos de los últimos 5 años y/o de relevancia que cumplan con los objetivos, artículos con texto completo, idiomas en: inglés y español, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales: cohortes.  Se excluye las revisiones bibliográficas y los libros.	23
PUBMED	((adjuvant[Title/Abstract]) AND (vaccine[Title/Abstract])) AND ((lipid nanoparticle[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 7[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 3[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 8[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 4[MeSH Terms]) OR (Aluminum Hydroxide[MeSH Terms]) OR (aluminum phosphate[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 9[MeSH Terms]) OR (MF59 oil emulsion[MeSH Terms]) OR (monophosphoryl lipid A[MeSH Terms]) OR (Oligodeoxyribonucleotides[MeSH Terms]) OR (cGAS protein[MeSH Terms]) OR (DEAD Box Protein 58[MeSH Terms]) OR (NLRP3 protein[MeSH Terms]) OR	Artículos de los últimos 5 años y/o de relevancia que cumplan con los objetivos, artículos con texto completo, idiomas en: inglés y español, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales: cohortes.	34

	(squalene[MeSH Terms]) OR (chitin[MeSH Terms]) OR (AS03 adjuvant[MeSH Terms]) OR (Imidazoles[MeSH Terms]) OR (Hydrogels[MeSH Terms]) OR (nanoparticles[MeSH Terms]) OR (Inflammasomes[MeSH Terms]) OR (Polysorbates[MeSH Terms]))	Se excluye las revisiones bibliográficas y los libros.	
TRIPDATA BASE	((adjuvant[Title/Abstract]) AND (vaccine[Title/Abstract])) AND ((lipid nanoparticle[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 7[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 3[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 8[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 4[MeSH Terms]) OR (Aluminum Hydroxide[MeSH Terms]) OR (aluminum phosphate[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 9[MeSH Terms]) OR (MF59 oil emulsion[MeSH Terms]) OR (monophosphoryl lipid A[MeSH Terms]) OR (Oligodeoxyribonucleotides[MeSH Terms]) OR (cGAS protein[MeSH Terms]) OR (DEAD Box Protein 58[MeSH Terms]) OR (NLRP3 protein[MeSH Terms]) OR (squalene[MeSH Terms]) OR (chitin[MeSH Terms]) OR (AS03 adjuvant[MeSH Terms]) OR (Imidazoles[MeSH Terms]) OR (Hydrogels[MeSH Terms]) OR (nanoparticles[MeSH Terms]) OR (Inflammasomes[MeSH Terms]) OR (Polysorbates[MeSH Terms]))	Artículos de los últimos 5 años y/o de relevancia que cumplan con los objetivos, artículos con texto completo, idiomas en: inglés y español, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales: cohortes.  Se excluye las revisiones bibliográficas y los libros.	22
CLINICAL KEY	((adjuvant[Title/Abstract]) AND (vaccine[Title/Abstract])) AND ((lipid nanoparticle[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 7[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 3[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 8[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 4[MeSH Terms]) OR (Aluminum Hydroxide[MeSH Terms]) OR (aluminum phosphate[MeSH Terms]) OR (Toll-Like Receptor 9[MeSH Terms]) OR (MF59 oil emulsion[MeSH Terms]) OR (monophosphoryl lipid A[MeSH Terms]) OR (Oligodeoxyribonucleotides[MeSH Terms]) OR (cGAS protein[MeSH Terms]) OR (DEAD Box Protein 58[MeSH Terms]) OR (NLRP3 protein[MeSH Terms]) OR	Artículos de los últimos 5 años y/o de relevancia que cumplan con los objetivos, artículos con texto completo, idiomas en: inglés y español, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales: cohortes.	20

	(squalene[MeSH Terms]) OR (chitin[MeSH Terms]) OR (AS03 adjuvant[MeSH Terms]) OR (Imidazoles[MeSH Terms]) OR (Hydrogels[MeSH Terms]) OR (nanoparticles[MeSH Terms]) OR (Inflammasomes[MeSH Terms]) OR (Polysorbates[MeSH Terms]))	Se excluye las revisiones bibliográficas y los libros.	
--	---	--	--

### 4.3 Desarrollo de Resultados

**Tabla 4.** Resultados de los estudios seleccionados

Autores	País/año	Título	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Conclusiones
Kasturi, S. P., Rasheed, M. A. U., Havenar-Daughton, C., Pham, M., Legere, T., Sher, Z. J., Kovalenkov, Y., Gumber, S., Huang, J. Y., Gottardo, R., Fulp, W., Sato, A., Sawant, S., Stanfield-Oakley, S., Yates, N., LaBranche, C., Alam, S. M., Tomaras, G., Ferrari, G., ... Pulendran, B.	Estados Unidos, 2020	3M-052, un agonista sintético de TLR-7/8, induce células plasmáticas e inmunidad humoral duraderas específicas para la envoltura del VIH-1 en primates no humanos.	Experiment al	Investigar si las respuestas inmunitarias estimuladas por GLA NP, 3M-052 NP o la combinación de GLA y 3M-052 en NP son superiores a las inducidas por hidróxido de aluminio e identificar el mejor adyuvante que ocasione la respuesta óptima y duradera de anticuerpos hacia el inmunógeno Env.	Se demostró la eficacia de 3M-052 para desencadenar una respuesta de anticuerpos de gran magnitud y durabilidad a través de una fuerte estimulación de la inmunidad innata y las LLPC residentes en la médula ósea.

Gorse, G. J., Grimes, S., Buck, H., Mulla, H., White, P., Hill, H., May, J., Frey, S. E., & Blackburn, P.	Estados Unidos, 2022	Un ensayo clínico aleatorizado de fase 1 ahorrador de dosis de vacuna inactivada para la influenza trivalente combinada con MAS-1, un nuevo sistema adyuvante/vehículo de agua en aceite	Experiment al	Determinar la efectividad de la vacuna contra la influenza inactivada trivalente estacional combinada con MAS-1.	El adyuvante MAS-1 en dosis de 0,3 ml indujo respuestas de seroconversión y anticuerpos HAI más altas durante al menos 6 meses, demostrando potencial para proporcionar una mayor eficacia de la vacuna durante una temporada de influenza en adultos más jóvenes. MAS-1 puede proporcionar una inmunidad protectora mejorada, más duradera y amplia en comparación con SD IIV sin adyuvante.
Givord, C., Welsby, I., Detienne, S., Thomas, S., Assabban, A., Lima Silva, V., Molle, C., Gineste, R., Vermeersch, M., Perez-Morga, D., Leo, O., Collignon, C., Didierlaurent, A. M., & Goriely, S.	Bélgica, 2018	La activación del sensor de estrés del retículo endoplasmático IRE1a por el adyuvante de vacunas AS03 contribuye a sus propiedades inmunoestimuladoras	Experiment al	Definir los mecanismos moleculares implicados en las propiedades inmunoestimuladoras del sistema de adyuvante de emulsión de aceite en agua 03 (AS03).	IRE1a es un sensor de cambios metabólicos inducidos por AS03 en células monocíticas y puede constituir una nueva vía que podría emplearse para el diseño de nuevos adyuvantes de vacunas.
Gonzalez-Lopez, A., Oostendorp, J., Koernicke, T., Fadini, T.,	Alemania, 2019	Efecto adyuvante de un agonista de TLR-7 adsorbido en	Experiment al	Mostrar el efecto como adyuvante del agonista de TLR7 en hidróxido de	Este estudio de fase I en adultos sanos demostró que MenC-CRM 197 (en fase de investigación) que

D'Oro, U., Baker, S., O'Hagan, D. T., Del Giudice, G., Siena, E., Finco, O., & Medini, D.		hidróxido de aluminio (AS37): un estudio aleatorizado de fase 1, de escalación de dosis de una vacuna conjugada para meningococo C con el adyuvante AS37		aluminio (AS37) en una vacuna conjugada contra el meningococo C (MenC) en adultos sanos.	contienen AS37 con dosis de TLR7a de 12,5 a 50 µg tienen perfiles aceptables de seguridad y reactogenicidad. En todas las formulaciones de vacunas se produjeron respuestas inmunes mantenidas por al menos seis meses.
Ellebedy, A. H., Nachbagauer, R., Jackson, K. J. L., Dai, Y.-N., Han, J., Alsoussi, W. B., Davis, C. W., Stadlbauer, D., Rouphael, N., Chromikova, V., McCausland, M., Chang, C. Y., Cortese, M., Bower, M., Chennareddy, C., Schmitz, A. J., Zarnitsyna, V. I., Lai, L., Rajabhathor, A., ... Ahmed, R.	Estados Unidos, 2020	Una vacuna para la influenza H5N1 adyuvada realiza en humanos tanto la memoria de linfocitos B con reactividad cruzada como las respuestas de linfocitos B vírgenes específicos de cepa.	Experiment al	Compara las respuestas de anticuerpos en humanos después de la vacunación con una vacuna inactivada del virus de la influenza aviar H5N1 con adyuvante AS03 versus sin adyuvante.	Una vacuna contra la influenza H5N1 con adyuvante AS03 puede aumentar sustancialmente las respuestas de anticuerpos en humanos al reclutar de manera efectiva células B de memoria preexistentes, así como células B vírgenes. Los altos niveles de anticuerpos preexistentes pueden tener un efecto negativo en el refuerzo.
Turley, J. L., Moran, H. B. T., McEntee, C. P.,	Irlanda, 2021	La deacetilación de un polímero derivado	Experiment al	Demostrar que solo los polímeros derivados de	El grado de desacetilación de la quitina, el patrón de acetilación y su

O'Grady, K., Muñoz-Wolf, N., Jin, L., Follmann, F., Andersen, P., Andersson, M., & Lavelle, E. C.		de la quitina regula la activación de los inflamomas cGAS-STING y NLRP3 dependiente de especies reactivas del oxígeno mitocondriales		quitina con alto grado de desacetilación (DDA) mejoran la generación de especies reactivas de oxígeno mitocondrial (mtROS), lo que lleva a la inducción mediada por cGAS-STING de IFN tipo I.	regulación de las mtROS son los determinantes clave de sus efectos potenciadores en la inmunidad.
Moyer, T. J., Kato, Y., Abraham, W., Chang, J. Y. H., Kulp, D. W., Watson, N., Turner, H. L., Menis, S., Abbott, R. K., Bhiman, J. N., Melo, M. B., Simon, H. A., Herrera-De la Mata, S., Liang, S., Seumois, G., Agarwal, Y., Li, N., Burton, D. R., Ward, A. B., ... Irvine, D. J.	Estados Unidos, 2020	La unión por diseño de inmunógenos al adyuvante hidróxido de aluminio realza la inmunidad humoral	Experiment al	Demostrar que la modificación específica del sitio de los inmunógenos con péptidos cortos compuestos por residuos repetidos de fosfoserina (pSer) mejora la unión al hidróxido de aluminio y prolonga la biodisponibilidad del inmunógeno.	Los datos obtenidos brindan información sobre los mecanismos de acción del hidróxido de aluminio e introducen un enfoque fácilmente traducible para mejorar significativamente la inmunidad humoral a las vacunas de subunidades utilizando un adyuvante clínico.
Counoupas, C., Pino, P., Stella, A. O., Ashley, C., Lukeman, H., Bhattacharyya, N. D., Tada, T., Anchisi, S., Metayer, C., Martinis, J.,	Australia, 2022	Alto título de anticuerpos neutralizantes contra la variante delta del SARS-CoV-2 inducidos por	Experiment al	Describir una vacuna de subunidad con adyuvante que produce anticuerpos neutralizantes en altas cantidades, sostenidos y de variantes cruzadas contra el	La vacuna de subunidad CoVac-II demuestra una duradera y gran respuesta inmunitaria y es altamente inmunogénica en modelos animales, incluidos conejos y caballos.

Aggarwal, A., Dcosta, B. M., Britton, W. J., Kint, J., Wurm, M. J., Landau, N. R., Steain, M., Turville, S. G., Wurm, F. M., ... Triccas, J. A.		antígenos Spike triméricos adyuvantados con Alhydroxyquim-II		SARS-CoV-2 en múltiples modelos animales.	
Tahtinen, S., Tong, A.-J., Himmels, P., Oh, J., Paler-Martinez, A., Kim, L., Wichner, S., Oei, Y., McCarron, M. J., Freund, E. C., Amir, Z. A., de la Cruz, C. C., Haley, B., Blanchette, C., Schartner, J. M., Ye, W., Yadav, M., Sahin, U., Delamarre, L., & Mellman, I.	Estados Unidos, 2022	IL-1 e IL-1ra son reguladores clave de la respuesta inflamatoria a vacunas de ARN	Experiment al	Demostrar que el eje interleucina 1 (IL-1)- antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra) regula la inflamación sistémica mediada por la vacuna de una manera específica en el huésped.	La deficiencia de IL-1ra en ratones puede predecir mejor las respuestas de pacientes a los desafíos inmunitarios innatos (como las vacunas de ARN) y proporciona una herramienta útil para evaluar tanto la sensibilidad a los patógenos y la tolerabilidad a las reacciones inflamatorias y toxicidades relacionados con el tratamiento in vivo.
Roth, G. A., Gale, E. C., Alcántara-Hernández, M., Luo, W., Axpe, E., Verma, R., Yin, Q., Yu, A. C., Lopez Hernandez, H., Maikawa, C. L., Smith, A. A. A., Davis, M. M., Pulendran, B.,	Estados Unidos, 2020	Los hidrogeles inyectables para entrega sostenida de vacunas de subunidades realzan la inmunidad humoral	Experiment al	Determinar la respuesta natural del sistema inmunitario a la exposición prolongada a patógenos durante la infección mediante el diseño de una plataforma de vacunas de liberación lenta y fácil administración	Los hidrogeles de PNP brindan una plataforma simple y efectiva para la administración sostenida de vacunas de subunidades para aumentar la potencia y la durabilidad de la respuesta inmunitaria humoral.

Idoyaga, J., & Appel, E. A.					
Tokatlian, T., Read, B. J., Jones, C. A., Kulp, D. W., Menis, S., Chang, J. Y. H., Steichen, J. M., Kumari, S., Allen, J. D., Dane, E. L., Liguori, A., Sangesland, M., Lingwood, D., Crispin, M., Schief, W. R., & Irvine, D. J.	Estados Unidos, 2019	El reconocimiento inmune innato de glicanos envía a inmunógenos nanoparticulados de VIH a los centros germinales	Experiment al	Estudiar el efecto de dos antígenos de VIH altamente glicosilados diferentes en nanopartículas de proteína o formas "libres" después de la inmunización primaria	Las nanopartículas glicosiladas desencadenan el reconocimiento inmunitario innato mediado por MBL, lo que lleva a un rápido transporte dependiente del complemento a las FDC y la posterior concentración en los centros germinales in vivo . Este tráfico dirigido se asoció con respuestas de anticuerpos mejoradas, lo que sugiere que ajustar la glicosilación de inmunógenos puede ser un criterio de diseño clave para futuras vacunas de nanopartículas o inmunomoduladores, y proporciona una explicación de cómo puede ocurrir la localización de inmunógenos por FDC en ausencia de anticuerpos preexistentes.
Alameh, M.-G., Tombácz, I., Bettini, E., Lederer, K., Sittplangkoon, C.,	Estados Unidos, 2021	Las nanopartículas lípidas aumentan la eficacia de vacunas de ARNm y	Experiment al	Comprobar que las nanopartículas lipídicas (LNP) aumentan la eficiencia de	La formulación LNP es un adyuvante eficaz para la inducción de células T helper foliculares que

Wilmore, J. R., Gaudette, B. T., Soliman, O. Y., Pine, M., Hicks, P., Manzoni, T. B., Knox, J. J., Johnson, J. L., Laczkó, D., Muramatsu, H., Davis, B., Meng, W., Rosenfeld, A. M., Strohmeier, S., ... Pardi, N.		subunidades proteicas induciendo respuestas robustas de linfocitos T cooperadores foliculares y humorales		vacunas basadas en ARNm y de subunidades proteicas.	se puede utilizar en vacunas de subunidades de proteínas y ARNm.
Zhou, F., Hansen, L., Pedersen, G., Grødeland, G., & Cox, R.	Noruega, 2021	La vacuna H5N1 adyuvantada con Matrix M induce en humanos anticuerpos ampliamente neutralizantes y anticuerpos inhibidores de neuraminidasa que se correlacionan con protección in vivo	Experiment al	Comprobar la magnitud, la cinética y la eficacia protectora de la inmunidad humoral inducida por la vacunación en voluntarios adultos sanos con una vacuna virosómica H5N1 adyuvada con Matrix M.	Se demostró que los sueros humanos después de la vacunación con la vacuna adyuvada (30 µg) mostraron una protección completa contra un virus homólogo letal en ratones.
Li, C., Lee, A., Grigoryan, L., Arunachalam, P. S.,	Estados Unidos, 2022	Mecanismos de inmunidad innata y adaptativa a la	Experiment al	Mostrar que la inmunización con BNT162b2 estimula potentes respuestas de	Se demostraron títulos de anticuerpos de neutralización detectables después de la

<p>Scott, M. K. D., Trisal, M., Wimmers, F., Sanyal, M., Weidenbacher, P. A., Feng, Y., Adamska, J. Z., Valore, E., Wang, Y., Verma, R., Reis, N., Dunham, D., O'Hara, R., Park, H., Luo, W., ... Pulendran, B.</p>		<p>vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech</p>		<p>anticuerpos y células T específicas de antígeno, así como respuestas innatas notablemente mejoradas después de la inmunización secundaria.</p>	<p>inmunización primaria con BNT162b2, que aumentaron considerablemente con la inmunización secundaria.</p>
<p>Rodrigues, K. A., Rodriguez-Aponte, S. A., Dalvie, N. C., Lee, J. H., Abraham, W., Carnathan, D. G., Jimenez, L. E., Ngo, J. T., Chang, J. Y. H., Zhang, Z., Yu, J., Chang, A., Nakao, C., Goodwin, B., Naranjo, C. A., Zhang, L., Silva, M., Barouch, D. H., Silvestri, G., ... Irvine, D. J.</p>	<p>Estados Unidos, 2021</p>	<p>El anclaje mediado por fosfato de inmunógenos RBD y adyuvantes moleculares al hidróxido de aluminio potencia la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2</p>	<p>Experiment al</p>	<p>Determinar si el coanclaje mediado por fosfato del dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 junto con adyuvantes moleculares en partículas de hidróxido de aluminio (hidróxido de aluminio) podría potenciar la inmunidad humoral al promover la cinética extendida de la vacuna y la entrega conjunta de los componentes de la vacuna a los ganglios linfáticos.</p>	<p>El coanclaje mediado por fosfatos de RBD y adyuvantes moleculares en hidróxido de aluminio es una estrategia eficaz para mejorar la eficacia de las vacunas de subunidades del SARS-CoV-2.</p>

Kim, E. H., Woodruff, M. C., Grigoryan, L., Maier, B., Lee, S. H., Mandal, P., Cortese, M., Natrajan, M. S., Ravindran, R., Ma, H., Merad, M., Gitlin, A. D., Mocarski, E. S., Jacob, J., & Pulendran, B.	Estados Unidos, 2020	Los adyuvantes para vacuna basados en emulsión de escualeno estimulan respuestas de linfocitos T CD8, pero no de anticuerpos, a través de una vía dependiente de RIPK3	Experiment al	Demostrar que la inmunización de ratones con MF59 o su con AddaVax (AV) más antígeno soluble da como resultado anticuerpos robustos antígeno-específicos y respuestas celulares T CD8 en ganglios linfáticos y tejidos no linfoides.	Los adyuvantes de vacunas basados en emulsión de escualeno inducen respuestas de anticuerpos y células T CD8 antígeno-específicas a través de vías dependientes e independientes de RIPK3, respectivamente.
Lodaya, R. N., Brito, L. A., Wu, T. Y. H., Miller, A. T., Otten, G. R., Singh, M., & O'Hagan, D. T.	Estados Unidos, 2018	Nanoemulsiones estables para la entrega de potenciadores inmunes basados en moléculas pequeñas	Experiment al	Describir cómo la administración conjunta de un agonista de TLR7 en una emulsión de aceite en agua a base de escualeno mejora la respuesta inmunitaria.	Al administrar conjuntamente un agonista de TLR7 con una emulsión de aceite en agua a base de escualeno, se observó un perfil farmacocinético e inmunogenicidad mejorado en comparación con los controles, por lo que se determina que esta combinación mejora la respuesta inmune en el huésped.
Gutjahr, A., Papagno, L., Nicoli, F., Kanuma, T., Kuse, N., Cabral-Piccin, M. P., Rochereau, N., Gostick,	Estados Unidos, 2019	El ligando de STING cGAMP potencia la eficacia de linfocitos T CD8+ inducidos por vacunas	Experiment al	Evaluar la influencia del monofosfato de adenosina monofosfato de guanosina cíclico (cGAMP) para la	Se identificaron isoformas específicas de cGAMP como adyuvantes efectivos que pueden ser útiles en el desarrollo de

E., Lioux, T., Perouzel, E., Price, D. A., Takiguchi, M., Verrier, B., Yamamoto, T., Paul, S., & Appay, V.				inducción de células T CD8+ antígeno específicas.	nuevas terapias inmunológicas y vacunas.
Jiang, H., Wang, Q., Li, L., Zeng, Q., Li, H., Gong, T., Zhang, Z., & Sun, X.	China, 2018.	Convirtiendo el viejo adyuvante de gel a nanopartículas para amplificar las respuestas de linfocitos T CD8+	Experiment al	Explorar el uso de nanopartículas basadas en AIO (OH) para coadministrar antígeno y adyuvante a las células presentadoras de antígeno (APCs) residentes en los ganglios linfáticos para inducir una respuesta T CD8+ específica.	Los resultados obtenidos demuestran el gran potencial de las nanopartículas de AIO (OH) como adyuvante de vacunas y abren una gran puerta para futuras aplicaciones clínicas.

### 4.3.1 Descripción de los artículos

3M-052, un agonista sintético de TLR-7/8, induce células plasmáticas e inmunidad humoral duraderas específicas para la envoltura del VIH-1 en primates no humanos (Kasturi et al., 2020).

En este estudio se presentan datos que sugieren que adyugar un inmunógeno de HIV-1 (Env) con un agonista TLR – 7/8 (3M-052) formulado en nanopartículas (NP) PLGA o en hidróxido de aluminio, ya sea solo o en combinación con un agonista TLR-4 GLA induce oleadas de células plasmáticas de larga vida (LLPC) sorprendentemente altas y específicas para Env que se pueden detectar en la médula ósea, y respuestas de anticuerpos específicos detectables en el suero de macacos Rhesus. Dentro del total de las células plasmáticas secretoras de IgG en la médula ósea, se detectó que al máximo de la secreción de IgG el 36% eran específicas para Env, y hacia el final de la secreción el 18% eran específicas para Env. En contraste, adyugar Env con hidróxido de aluminio o con nanopartículas GLA indujo menos LLPCS y respuestas más bajas de anticuerpos en las LLPC. Las respuestas inmunes inducidas por 3M-052 fueron significativamente más altas que aquellas inducidas por la combinación de agonistas TLR-7/8 (R848) y TLR-4 (MPL). Adyugar Env con 3M-052 indujo una fuerte activación de monocitos circulantes en sangre, respuestas robustas de plasmablastos en sangre, mayor activación de los linfocitos B de los centros germinales (GC), una gran cantidad de linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh), y la persistencia de células plasmáticas específicas para Env en los ganglios linfáticos de drenaje. En general, los resultados mencionados demuestran la gran eficacia de 3M-052 para promover respuestas de anticuerpos en gran magnitud y durabilidad por medio de la estimulación intensa de la inmunidad innata y las LLPC residentes en la médula ósea.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase 1 ahorrador de dosis de vacuna inactivada para la influenza trivalente combinada con MAS-1, un nuevo sistema adyuvante/vehículo de agua en aceite (Gorse et al., 2022).

En este ensayo se presenta MAS-1, un sistema de entrega y adyuvancia que tiene baja viscosidad, flujo libre, es a base de una emulsión de agua en aceite, y se compone de gotas acuosas nanoglobulares estables. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase 1 para evaluar inmunogenicidad y seguridad, donde se escaló la dosis de Hemaglutinina (HA). El adyuvante MAS-1 junto con 1, 3, 5 o 9 mg de HA derivada de una vacuna de influenza trivalente estacional (IIV, Fluzone HD 60 mg de HA) en dosis de 0.3 ml fueron comparados con una dosis estándar de IIV (Fluzone SD, 15 mg de HA). El grado de seguridad se midió por la reactogenicidad, efectos adversos y pruebas de laboratorio. Para evaluar la inmunogenicidad, se midieron los títulos de anticuerpos inhibidores de hemaglutinación en suero.

Un total de setenta y dos sujetos, con una edad entre 18 y 47 años, recibieron una dosis de 0,3 ml de una vacuna con adyuvante o de IIV por vía intramuscular. Los efectos adversos sistémicos luego de la vacunación tanto a nivel sistémico como en el sitio de vacunación fueron sensibilidad leve, dureza de la zona, dolor en el sitio de inyección, cefalea, mialgia, malestar general y fatiga. Todas las reacciones se resolvieron dentro de los 14 días posteriores a la vacunación. Los títulos de anticuerpos, los aumentos en el título de anticuerpos, las tasas de seroconversión y las tasas de seroprotección contra los grupos vacunados fueron en general más altas y de mayor duración (visitas del día 85 y 169) con la vacuna IIV con MAS-1 en todas las dosis de HA comparada con la vacuna IIV. En conclusión, el adyuvante MAS-1 en una vacuna en dosis de 0.3 ml permitió el uso de menos HA sin disminuir la seguridad de la vacuna, induciendo títulos altos de anticuerpos inhibidores de

hemaglutinación y respuestas de seroconversión por al menos 6 meses, demostrando un gran potencial para proveer una vacunación eficaz durante una temporada de influenza en adultos jóvenes. Por lo que, MAS-1 puede dar una inmunidad mejorada, más duradera, más amplia y de más protección en comparación con la vacuna IIV sin adyuvante.

La activación del sensor de estrés del retículo endoplasmático IRE1a por el adyuvante de vacunas AS03 contribuye a sus propiedades inmunoestimuladoras (Givord et al., 2018).

El adyuvante sistema 03 de emulsión de aceite en agua (AS03) induce una respuesta inflamatoria local y transitoria que contribuye en gran manera a su función de adyuvante. En este estudio se inyectó por vía intramuscular el adyuvante AS03 con un inmunógeno a ratones; esto ocasionó una regulación a la baja, de forma rápida y transitoria, de los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos en el ganglio linfático de drenaje. In vivo, el tratamiento con una chaperona química o la eliminación de la quinasa del sensor ER de estrés IRE1a en células mieloides disminuyó la producción de citoquinas inducida por AS03 y su capacidad para provocar anticuerpos antígeno-específicos de alta afinidad. La activación de una respuesta inflamatoria después de una alteración y daño metabólico puede representar un mecanismo conservado evolutivamente por el cual las células infectadas por patógenos intracelulares inician una respuesta inmune y constituye un blanco valioso para la terapia inmunológica. Los resultados del estudio demuestran que IRE1a es un sensor para cambios metabólicos inducidos por AS03 en los monocitos, y que podría constituir una vía que puede ser empleada para diseñar nuevos adyuvantes para vacunas.

Efecto adyuvante de un agonista de TLR-7 adsorbido en hidróxido de aluminio (AS37): un estudio aleatorizado de fase 1, de escalación de dosis de una vacuna conjugada para meningococo C adyuvantada con AS37 (Gonzalez-Lopez et al., 2019).

En este estudio se propone al sistema adyuvante AS37. Este sistema contiene un agonista sintético del receptor Toll-like 7 (TLR7a). Se realizó un estudio aleatorizado de fase I donde las dosis de las sustancias empleadas se escaló para observar los efectos, se examinó la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna conjugada para meningococo C (Men C) con el adyuvante AS37 en adultos. Se usó un grupo de control que recibió una vacuna, con licencia, Men C que contiene hidróxido de aluminio como adyuvante. En total 80 participantes recibieron de forma aleatoria una dosis del control o de la vacuna que contenía AS37 (TLR7a en dosis de 12.5, 25, 50, 100 mg). todas las vacunas fueron bien toleradas, excepto la vacuna de TLR7a de 100 mg con la que se reportaron 3 casos de efectos adversos sistémicos severos. Cuatro semanas después de la vacunación, las tasas de respuesta serológica del ensayo bactericida en suero del complemento humano contra Men C fueron del 56% al 81% en todos los grupos, las respuestas de anticuerpos evaluadas por ELISA fueron  $\geq 81\%$  para todos los grupos con la vacuna que contenía AS37 y del 88% en el grupo de control. Este estudio demostró que la vacuna que contiene el adyuvante AS37 con dosis de TLR7a entre 12.5-50 mg tiene perfiles de seguridad y reactogenicidad aceptables. Las respuestas de anticuerpos fueron mantenidas por al menos seis meses luego de la vacunación.

Una vacuna para la influenza H5N1 adyuvantada realza en humanos tanto la memoria de linfocitos B con reactividad cruzada como las respuestas de linfocitos B vírgenes específicos de cepa (Ellebedy et al., 2020).

En este estudio se comparó la respuesta de anticuerpos en humanos luego de la vacunación de un virus inactivado de influenza H5N1 con adyuvante AS03 y la vacunación sin adyuvante. Un grupo de adultos jóvenes recibió dos dosis de una de las dos vacunas con un tiempo de separación de 3 semanas. Luego del mencionado tiempo, se encontró que la vacuna con AS03 indujo significativamente más y mejores anticuerpos y plasmablastos específicos para hemaglutinina (HA) H5 en comparación la vacuna sin adyuvante. La respuesta de los plasmablastos luego de la primera vacunación se produjo de forma casi exclusiva directamente a la región conservada del tallo de la HA y vino de los linfocitos B de memoria. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) derivados de dichos plasmablastos tuvieron niveles altos de hipermutación somática (SHM) y reconocían la región del tallo de la HA de múltiples subtipos de virus de la influenza. La segunda inmunización indujo respuestas de plasmablastos a la región alta variable de la cabeza de la HA. Los mAbs derivados de los plasmablastos mostraron mínima SHM y reconocieron en gran medida la región de la cabeza de la HA de la cepa H5N1 inmunizante. La respuesta de anticuerpos a la región tallo H5 de la HA fue mucho menor luego de la segunda inmunización. Esta supresión probablemente se debió al bloqueo de estos epítomos por anticuerpos específicos del tallo inducidos por la primera inmunización. En resumen, todos estos hallazgos muestran que una vacuna contra la influenza con AS03 como adyuvante puede incrementar sustancialmente las respuestas de anticuerpos en humanos mediante el reclutamiento eficiente de linfocitos B de memoria específicos, así como de linfocitos B vírgenes a la respuesta. Adicionalmente, se evidenció que niveles altos

de anticuerpos preexistentes pueden tener efectos negativos en el refuerzo de la vacuna.

La deacetilación de un polímero derivado de la quitina regula la activación de los inflamomas cGAS-STING y NLRP3 dependiente de especies reactivas del oxígeno mitocondriales (Turley et al., 2021).

El quitosán es un polisacárido catiónico que gracias a su biocompatibilidad y a ser biodegradable se ha puesto en estudio como adyuvante. Puede producir respuestas de anticuerpos e inmunidad celular luego de la vacunación mediante inyección o por medio de las mucosas. En este estudio se demuestra que solo los polímeros derivados de la quitina que tienen un alto grado de deacetilación estimulan la generación de especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mtROS), llevando a una inducción mediada por cGAS-STING de IFN tipo I. Además, la capacidad de los polímeros para activar el inflamoma NLRP3 fue estrictamente dependiente del grado y patrón de deacetilación y la generación de mtROS. Los polímeros con un alto grado de deacetilación por debajo de 80% son adyuvantes deficientes, mientras que un polímero de poliglucosamina completamente deacetilado es más eficaz como adyuvante de vacunas. Adicionalmente, este polímero de poliglucosamina promueve respuestas Th1 antígeno-específicas en una manera dependiente de IFN tipo 1 de NLRP3 y STING. Estos resultados demuestran que el grado de deacetilación de la quitina, el patrón de acetilación y la regulación de los mtROS son los determinantes para sus efectos inmunógenos potenciadores.

La unión por diseño de inmunógenos al adyuvante hidróxido de aluminio realza la inmunidad humoral (Moyer et al., 2020).

El hidróxido de aluminio es el adyuvante más común y usado en las vacunas; muchas veces su grado de adyuvancia es débil y los mecanismos por los cuales

promueve respuestas de anticuerpos son poco comprendidos. En este estudio se demuestra que la modificación específica de un inmunógeno añadiendo pequeños péptidos compuestos por residuos repetidos de fosfoserina (pSer) estimula la unión al hidróxido de aluminio y prolonga su biodisponibilidad como inmunógeno. Estos inmunógenos pSer modificados conjugados con hidróxido de aluminio incrementan de gran forma las respuestas de centros germinales, anticuerpos, anticuerpos neutralizantes y células plasmáticas de larga vida en comparación con los inmunógenos convencionales conjugados con hidróxido de aluminio. El complejo pSer-hidróxido de aluminio forma nanopartículas que viajan hacia los ganglios linfáticos y promueven la activación de linfocitos B por medio de secreción de anticuerpos orientada y multivalente. Estos datos clarifican de mejor forma los mecanismos de acción del hidróxido de aluminio y muestran un enfoque a una mejora significativa en la estimulación de la inmunidad humoral en vacunas de subunidad usando hidróxido de aluminio.

Alto título de anticuerpos neutralizantes contra la variante delta del SARS-CoV-2 inducidos por antígenos Spike triméricos adyuvantados con Alhydroxyquim-II (Counoupas et al., 2022).

En este reporte se describe una vacuna de subunidad que produce anticuerpos neutralizantes (NAbs) elevados, sostenidos. Alhydroxyquim-II es una molécula pequeña agonista del receptor Toll-like (TLR) 7/8 quimio adsorbido en hidróxido de aluminio (Alhydrogel). La vacunación con Alhydroxyquim-II combinado con una proteína Spike trimérica del SARS-CoV-2 (CoVac-II) estabilizada resultó en altos títulos de NAbs en ratones, sin que haya un descenso en las respuestas luego de un período de 8 meses. Los NAbs del suero de ratones, caballos y conejos inmunizados con CoVac-II neutralizaron ampliamente las variantes del SARS-CoV-2. La vacuna de

refuerzo que se aplicó a los ratones con proteína Spike de la variante Beta con el adyuvante incrementó los títulos de NAbs contra múltiples variantes de SARS-CoV-2; en forma notable se pudieron apreciar altos títulos de anticuerpos contra la variante Delta. Todos estos datos sugieren fuertemente que la proteína Spike del SARS-CoV-2 administrada con Alhydroxyquim-II como adyuvantes de mucha utilidad para la protección contra las variantes más peligrosas y preocupantes del SARS-CoV-2.

IL-1 e IL-1ra son reguladores clave de la respuesta inflamatoria a vacunas de ARN (Tahtinen et al., 2022).

El uso de vacunas de ARN para cáncer o COVID-19 formuladas en lípidos se asocia con respuestas inflamatorias sistémicas en base a la dosis en humanos que no pudieron ser predichas en estudios preclínicos. En este estudio se demuestra que el eje interleucina 1 (IL-1) – receptor antagonista de la IL-1 (IL-1ra) regula la inflamación sistémica mediada por la vacunación. En células inmunes de humanos, las vacunas de RNA inducen la producción de IL-1, predominantemente IL-1b, que es dependiente tanto del ARN como de la formulación lipídica. La IL-1, a su vez, desencadena la inducción de un amplio espectro de citocinas proinflamatorias (incluyendo IL-6). A diferencia de los humanos, los leucocitos de ratones responden a las vacunas de ARN por medio de una regulación positiva del IL-1ra a la IL-1, protegiendo a los ratones de toxicidades mediadas por citoquinas. De esta forma, la vía de la IL-1 juega un rol clave en la activación de la señalización innata asociada a la vacuna de ARN, un efecto que fue inesperadamente amplificado por ciertos lípidos usados en la vacuna que incorporó ARN modificado con N1-metil-pseudouridina para reducir la activación de la señalización por el receptor Toll-like 7. En resumen, dichos hallazgos indican que los ratones deficientes en IL-1ra pueden ayudar a predecir las respuestas del sistema inmune innato de pacientes y proveer una herramienta útil

para evaluar tanto la sensibilidad a los patógenos como la tolerabilidad al tratamiento de las toxicidades inflamatorias.

Los hidrogeles inyectables para entrega sostenida de vacunas de subunidades realzan la inmunidad humoral (Roth et al., 2020).

En este estudio se busca explorar la capacidad del sistema inmune para reaccionar ante una exposición prolongada a un antígeno durante una infección mediante el diseño de una vacuna de fácil y lenta administración. Se usó una plataforma inyectable basada en nanopartículas de polímero en hidrogel que ayudaba a prolongar la administración de los componentes de la vacuna este hidrogel tiene características especiales y únicas que demuestran que la entrega de los diferentes componentes de la vacuna se puede realizar por varias semanas tras la primera inmunización. Cuando se administró la vacuna en ratones esta aumentó la magnitud, duración y calidad de la respuesta inmune humoral comparada con otra vacuna estándar, todo esto mediante en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Este aumento de la inmunidad produjo mejor maduración de anticuerpos afines a los antígenos, es decir anticuerpos antígeno-específicos. Todo esto resultó en un aumento de más de 1000 veces en la afinidad del anticuerpo específico del antígeno en comparación con la inmunización con la vacuna estándar.

El reconocimiento inmune innato de glicanos envía a inmunógenos nanoparticulados de VIH a los centros germinales (Tokatlian et al., 2019).

Los mecanismos por los cuales las vacunas de nanopartículas estimulan el sistema inmunitario son muy poco conocidos. Este estudio se basa en el análisis de dos diferentes antígenos de VIH glicosilados en nanopartículas y en formas libres luego de la inmunización primaria. Al contrario que los antígenos monoméricos, aquellos que contienen nanopartículas fueron rápidamente reconocidos y

transportados a las células dendríticas foliculares seguido por un aumento de la concentración de estos en los centros germinales en una forma dependiente del complemento de lectina unido a manosa (MBL). La pérdida de localización de las células dendríticas foliculares en ratones deficientes de MBL o por medio de la desglicosilación del inmunógeno impactó marcadamente las respuestas de anticuerpos. Los descubrimientos mencionados ponen a conocimiento una nueva vía de reconocimiento mediada por el sistema inmune innato que promueve la inmunidad humoral frente a los antígenos nanoparticulados, esto tiene grandes implicaciones para el sistema inmunitario humoral frente a microbios.

Las nanopartículas lipídicas aumentan la eficacia de vacunas de ARNm y subunidades proteicas induciendo respuestas robustas de linfocitos T cooperadores foliculares y humorales (Alameh et al., 2021).

Las vacunas de ARNm modificadas con nucleósidos encapsuladas adyuvadas con nanopartículas lipídicas (LNP) han demostrado gran eficacia contra el SARS-CoV-2, sin embargo, el mecanismo de acción de este tipo de vacuna no es bien conocido. Usando vacunas basadas en el virus de la influenza, ARN mensajero de SARS-CoV-2 y subunidades de proteínas, este estudio demostró que la formulación a base de LNP tiene actividad intrínseca de adyuvante que promueve fuertes respuestas de linfocitos T cooperadores foliculares, centros germinales de células B, células plasmáticas de larga vida y respuestas de linfocitos B de memoria que están asociadas a la generación de anticuerpos protectores de larga vida en ratones. Los experimentos de comparación realizados demostraron que la formulación a base de LNP tuvo mayor actividad de adyuvancia que el adyuvante MF59, el cual es de uso comercial. La actividad de adyuvancia de las LNP recae en el contenido ionizable lipídico y en la inducción de IL-6, pero no en la detección de LNP dependiente de

MyD88 o MAVS. Debido a todo lo mencionada, se identificó a las LNP como un adyuvante que promueve la eficacia de las plataformas de vacunas tradicionales y las de nueva generación.

La vacuna H5N1 adyuvantada con Matrix M induce en humanos anticuerpos ampliamente neutralizantes y anticuerpos inhibidores de neuraminidasa que se correlacionan con protección in vivo (Zhou et al., 2021).

Este estudio se encarga de investigar la magnitud, cinética y eficacia de protección de la respuesta inmunitaria humoral inducida por la vacunación en voluntarios adultos con una vacuna virosomal H5N1 adyuvada con Matrix M. Las vacunas fueron administradas en dosis escaladas de vacunas adyuvadas (1.5 mg, 7.5mg o 30mg) y de vacunas no adyuvadas (30mg). El análisis del suero de pacientes inmunizados con vacunas contra seudotipos de virus que cubre todas los clados de H5N1 humano aislado demostró que las vacunas adyuvadas (7.5mg y 30mg) inducen respuestas robustas rápidas que generan anticuerpos neutralizantes contra todos los clados, incluyendo anticuerpos específicos del dominio del tallo de la hemaglutinina, inhibidores de la neuraminidasa e inductores de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La dosis más baja de la vacuna adyuvada (1.5mg) mostró pobres y retardados niveles cinéticos, las vacunas sin adyuvante indujeron niveles generales bajos de anticuerpos. En conclusión, se demostró que el suero de pacientes humanos inmunizados con la vacuna adyuvada (30mg) provocó protección inmunitaria completa contra un virus letal homólogo en ratones. Al combinar los datos en humanos y ratones de este estudio, se pudo identificar que los títulos de anticuerpos neutralizantes e inhibidores de neuraminidasa en ambos casos se correlaciona con una protección directa in vivo.

Mecanismos de inmunidad innata y adaptativa a la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech (C. Li et al., 2022).

En este estudio se analizaron las respuestas innatas y adaptativas a la vacuna BNT162b2 en ratones, encontrando que la vacunación estimuló fuertes respuestas de anticuerpos y células T específicas del antígeno, así como una respuesta inmune innata mejorada tras la inmunización secundaria, con niveles elevados de interferón (IFN) -g en suero luego de un día de la inmunización secundaria. Se observó que las células natural killer (NK) y las células T CD8+ ubicadas en los ganglios linfáticos de drenaje son las principales productoras de IFN-g en sangre. Los resultados indican que la inducción de anticuerpos y la respuesta de células T CD8+ a la vacuna depende de la señalización de MDA5 dependiente de interferón tipo I, y no se requiere la activación de otros mecanismos de muerte celular o receptores tipo Toll. En resumen, los resultados proporcionan una mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la respuesta inmunológica a la vacuna BNT162b2.

El anclaje mediado por fosfato de inmunógenos RBD y adyuvantes moleculares al hidróxido de aluminio potencia la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 (Rodrigues et al., 2021).

El hidróxido de aluminio es el adyuvante más usado en vacunas, sin embargo, provoca respuestas humorales de potencia moderada. Se cree que el coanclaje, mediado por fosfato, del dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 con adyuvantes moleculares a partir del hidróxido de aluminio potencia la inmunidad humoral al inducir una mayor duración de acción de la vacuna y aumentar la entrega de los componentes de la vacuna a las células de los ganglios linfáticos. La modificación del inmunógeno RBD con péptidos de fosfoserina (pSer) permitió la unión eficiente y segura del hidróxido de aluminio retrasando la eliminación del

antígeno mencionado, esto llevo a incrementos marcados en la respuesta de los centros germinales y en los títulos de anticuerpos neutralizantes en ratones. Añadir adyuvantes de CpG o saponinas que contienen fosfato a las vacunas que contienen pSer-RBD con hidróxido de aluminio causó sinergia aumentando la inmunogeneicidad de la vacuna en ratones y macacos Rhesus induciendo respuestas neutralizantes contra variantes del SARS-CoV-2. En resumen, el coanclaje mediado por fosfato de RBD y moleculares adyuvantes al hidróxido de aluminio es una estrategia eficaz para promover la eficacia de las vacunas de subunidad de SARS-CoV-2.

Los adyuvantes para vacuna basados en emulsión de escualeno estimulan respuestas de linfocitos T CD8, pero no de anticuerpos, a través de una vía dependiente de RIPK3 (Kim et al., 2020).

El presente estudio demuestra que la inmunización de ratones con una vacuna adyuvada por MF59 o su mimético AddaVax (AV), que tiene un antígeno, genera anticuerpos antígeno-específicos y respuestas robustas de células T CD8+ en los ganglios linfáticos y en tejidos no linfoides. La inmunización indujo rápida necroptosis dependiente de cinasa-RIPK3 en el nódulo linfático que alcanzó un máximo a las 6 horas, seguido de una ola de apoptosis. La inmunización con hidróxido de aluminio más el antígeno no indujo señales dependientes de RIPK3. Las señales dependientes de RIPK3 provocadas por MF59 o AV fueron esenciales para la presentación cruzada del antígeno a las células T CD8+ dependientes de Batf3. En concordancia con lo anterior, la deficiencia de RIPK3 o de Batf3 en ratones ocasionó una notable disminución en su capacidad para provocar una adecuada respuesta adyuvada de células T CD8+. Sin embargo, las respuestas de las células T CD8+ no se ven afectadas en ratones deficientes de MLKL, el cual es un mediador de retroalimentación negativa de la necroptosis. Sorpresivamente, la respuesta de los

anticuerpos no se vio afectada en ratones deficientes de cinasa-RIPK3 o Batf3. En contraste, la respuesta de los anticuerpos se vio afectada por la administración in vivo del inhibidor de pan caspasa Z-VAD-FMK, pero fueron normales en ratones deficientes en caspas-1, lo que sugiere una notable contribución de las caspasas apoptóticas en la inducción de la respuesta de los anticuerpos. Todo lo mencionado previamente demuestra que los adyuvantes basados en emulsión de escualeno que se usan en vacunas inducen respuestas antígeno-específicas en las células T CD8+ y respuestas de anticuerpos, todo esto a través de vías dependientes e independientes de RIPK3, respectivamente.

Nanoemulsiones estables para la entrega de potenciadores inmunes basados en moléculas pequeñas (Lodaya et al., 2018).

El uso de TLRs sintéticos de molécula pequeña tienen avances muy notables porque estos son moléculas discretas muy bien definidas que pueden ser modificadas químicamente para modular sus propiedades fisicoquímicas. En el presente estudio se describe como permitir la administración de un agonista TLR7 en una nanoemulsión adyuvante de agua-aceite basada en escualeno (SMIP).

El ligando de STING cGAMP potencia la eficacia de linfocitos T CD8+ inducidos por vacunas (Gutjahr et al., 2019).

En esta investigación se evaluó la influencia del monofosfato de adenosina monofosfato de guanosina cíclico (cGAMP), un ligando para el estimulador de genes de interferón (STING), en la inducción de células T CD8+ antígeno específicas. Se encontró que 2'3'-cGAMP y 3'3'-cGAMP son adyuvantes particularmente potentes en este sistema, dirigiendo de forma adecuada la expansión y maduración de células T CD8+ antígeno específicas funcionales por medio de la inducción de IFNs tipo I. Estos resultados permitieron identificar isoformas específicas de cGAMP como adyuvantes

efectivos que tienen mucho potencial en el desarrollo de nuevas inmunoterapias y vacunas.

Convirtiendo el viejo adyuvante de gel a nanopartículas para amplificar las respuestas de linfocitos T CD8<sup>+</sup> (Jiang et al., 2018).

El hidróxido de aluminio (Al(OH)<sub>3</sub>) es usado como un adyuvante inmunitario para vacunas humanas por más de 80 años debido a su seguridad y eficacia. Sin embargo, al usarse como adyuvante en gel falla al generar respuestas de linfocitos T CD8<sup>+</sup> adecuadas, las cuales son muy importantes para las vacunas contra el cáncer. En el presente el hidróxido de aluminio se convierte de gel a nanopartículas de polímero (APN) con el objetivo de promover la migración linfática. Luego de que las células presentadoras de antígeno (APC) que residen en los ganglios linfáticos (LN) las captan activamente a través del receptor A depurador, las APN desestabilizan los lisosomas, lo que da como resultado un suministro citosólico eficiente y una presentación cruzada de antígenos. Se demuestra que la administración de APN cargados con ovoalbúmina (OVA) y CpG condujo a la entrega conjunta de ambas cargas en las APC en los LN, lo que condujo a su activación y posterior inducción de la inmunidad adaptativa. Una estrategia inicial con dosis bajas de OVA (1,5mg) y CpG (0,45mg) induce robustas respuestas de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y prolonga la supervivencia de los ratones portadores de tumores B16-OVA. Más impresionante aún, cuando se usan lisados de B16F10 en lugar de OVA como antígeno, se observan efectos antitumorales sustanciales en el modelo tumoral B16F10 usando APN-CpG. Estos resultados sugieren el gran potencial de los APN como portadores de vacunas que activan las respuestas de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> y la brillante perspectiva de hidróxido de aluminio en una formulación de nanopartículas.

## CAPÍTULO CUATRO

### 5. DISCUSIÓN

#### 5.1 Vías de activación por adyuvantes de vacunas propuestas recientemente

En los últimos años se han descrito diversos mecanismos de acción que los adyuvantes emplean para iniciar la inflamación los cuales se relacionan a la alteración de procesos celulares fisiológicos. Por ejemplo, Givord et al. demostraron que el adyuvante AS03 altera el metabolismo de lípidos en monocitos, con alteración del retículo endoplasmático que activa a IRE1a, un sensor de estrés y cambios metabólicos del retículo endoplasmático, conduciendo a la secreción de citocinas y otras actividades inflamatorias (Givord et al., 2018). También se demostró que las nanopartículas de hidróxido de aluminio desestabilizan los lisosomas, lo que logra la entrega de antígenos al citosol y la presentación cruzada a los linfocitos T CD8 (Jiang et al., 2018). Por otro lado, MF59 y AddaVax, dos adyuvantes basados en el lípido escualeno inducen señalización por la cinasa RIPK3 y esto conduce a la necroptosis, proceso de muerte celular que inicia la inflamación por medio de la liberación de DAMPs. Esta vía es la responsable de activar la presentación de antígenos cruzada por células dendríticas, la cual es indispensable para generar respuestas de linfocitos T CD8 (Kim et al., 2020).

Otra vía de activación importante para la inflamación es la activación de STING, que induce la secreción de interferones tipo-I. Estudios recientes resaltan la importancia de esta vía para la acción de algunos adyuvantes. El quitosán y los liposomas catiónicos de las vacunas de ARN inducen la producción de radicales libres del oxígeno en la mitocondria, lo cual activa a cGAS, una sintasa de dinucleótidos que activan a su vez a STING (Tahtinen et al., 2022; Turley et al., 2021). En otro estudio,

Gutjahr et al. usaron los dinucleótidos 2'3'cGAMP y 3'3'-cGAMP como adyuvantes. Estos estimularon a STING en células dendríticas y monocitos para inducir la producción de interferones tipo I y otras citocinas proinflamatorias (Gutjahr et al., 2019). En estos tres estudios, dichos efectos del adyuvante condujeron a la maduración de células dendríticas con expresión de moléculas coestimuladoras.

Otras vías de señalización descritas en los artículos revisados incluyen la activación del inflamosoma NLRP3 por el quitosán y las nanopartículas de lípidos, la activación del receptor MDA5 por estas mismas nanopartículas y la activación de MBL, un PRR que activa la cascada del complemento, por glucanos presentes en nanopartículas de eOD y MD39, proteínas de la envoltura del VIH (C. Li et al., 2022; Tokatlian et al., 2019; Turley et al., 2021).

## **5.2 Modificaciones químicas que impactan la eficacia de los adyuvantes**

Una estrategia relevante en varios de los artículos analizados es la modificación química de las moléculas de adyuvantes para potenciar su eficacia. Turley et al. demostraron que los polímeros de quitina utilizados deben tener un alto grado de deacetilación para lograr sus efectos inflamatorios (Turley et al., 2021). Por su parte, Kasturi et al. modificaron químicamente a un nuevo ligando de TLR7/8, la imidazoquinolina 3M-052, para que sea más hidrofóbica que el adyuvante clásico R848. Esto hace que tenga menos diseminación sistémica y más biodisponibilidad en el sitio de aplicación de la vacuna (Kasturi et al., 2020). Lodaya et al. hicieron numerosas modificaciones químicas a SMIP.7-9, una molécula pequeña agonista de TLR7, para mejorar su solubilidad en una emulsión de lípido en agua. Esto logró el depósito en el sitio de inyección y liberación local sostenida, con liberación sistémica baja para evitar efectos secundarios (Lodaya et al., 2018).

Los estudios citados describen cambios químicos que mejora la función del adyuvante, sin embargo, también hay casos en los que una modificación química esta diseñada para impedir la activación del sistema inmune innato. Por ejemplo, en las vacunas de ARN mensajero (ARNm) para el SARS-CoV-2 se modificó el ARN reemplazando la uridina por pseudouridina, lo cual impide la activación de TLR7/8 disminuyendo la secreción de citocinas, aunque no la elimina por completo (C. Li et al., 2022; Tahtinen et al., 2022).

### **5.3 Entrega de adyuvantes en forma de nanopartículas**

La administración de los componentes de la vacuna en forma de nanopartículas representa una ventaja con relación a la administración de moléculas solubles debido a que se logra un tráfico eficiente y depósito en los órganos linfoides, así como liberación lenta y sostenida. Por esto varios grupos de investigación han desarrollado la formulación de adyuvantes en nanopartículas. Por ejemplo, Roth et al. sintetizaron hidrogeles de nanopartículas de polímeros biodegradables, en las que se pueden cargar antígenos y adyuvantes de manera fácil (Roth et al., 2020). Tokatlian et al. formularon dos proteínas provenientes de la envoltura del VIH, eOD y MD39, como nanopartículas. eOD se fusionó a la lumazina sintasa, una proteína bacteriana que polimeriza, juntando 60 monómeros. MD39 se fusionó a la ferritina arqueal, proteína que polimeriza, juntando 24 monoméros que muestran 8 copias de un trímero de MD39. Se observó que estas nanopartículas se concentraron en la red de células dendríticas foliculares de los ganglios linfáticos (Tokatlian et al., 2019).

Otra técnica descrita para formar nanopartículas consiste en unir inmunógenos al adyuvante, hidróxido de aluminio, por adición de residuos de fosfoserina por ingeniería genética, para incrementar la biodisponibilidad y la valencia de los antígenos. Los residuos de fosfoserina añadidos a los inmunógenos hacen una

reacción de intercambio de ligando con la superficie del hidróxido de aluminio, lo que ancla a los inmunógenos al adyuvante en una orientación adecuada para ser reconocido por las clonas de linfocitos B específicas. Esto se probó con un antígeno del VIH, observándose que las nanopartículas viajaron por la linfa y se acumularon en los ganglios linfáticos, donde fueron captados por células dendríticas, macrófagos y linfocitos B hasta por 7 días. También fue capaz de ligar al BCR de las clonas de linfocitos B específicas porque gracias a la unión al aluminio, tiene repetición de los epítopes relevantes con la orientación adecuada (Moyer et al., 2020). Otros dos estudios utilizaron técnicas similares para generar nanopartículas de hidróxido de aluminio: Rodrigues et al. modificaron tanto el antígeno (el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2) como los adyuvantes (saponina y CpG) con fosfoserinas para anclarlos a la superficie del hidróxido de aluminio para que todos estos elementos lleguen de manera eficiente y sostenida a los ganglios linfáticos (Rodrigues et al., 2021), mientras que Jiang et al. transformaron el hidróxido de aluminio de gel a nanopartículas de polímeros logrando su tráfico a los ganglios linfáticos y su captación por células presentadoras de antígeno a través del receptor Scavenger A (Jiang et al., 2018).

#### **5.4 Efectos de los adyuvantes sobre la magnitud, afinidad y duración de la respuesta de anticuerpos**

En esta revisión se ha evidenciado que el uso de nuevos adyuvantes tiene un efecto positivo sobre la generación de anticuerpos específicos para los antígenos de la vacuna. En tres estudios se ensaya con vacunas compuestas por antígenos de la envoltura del VIH y tres adyuvantes distintos: 3M-052 (Kasturi et al., 2020), nanopartículas de hidróxido de aluminio (Moyer et al., 2020), y nanopartículas generadas por polimerización (Tokatlian et al., 2019). En el primero, el uso de 3M-052

como adyuvante generó una respuesta adaptativa específica para la proteína Env del VIH robusta, evidenciada por anticuerpos circulantes y un alto porcentaje de células plasmáticas de larga vida específicas para Env tanto en médula ósea como en ganglios linfáticos. Estos elementos de inmunidad adaptativa persistieron por un año. La magnitud de la respuesta y su tiempo de duración fueron significativamente mayores que los registrados para otros adyuvantes usados como control (GLA, R848 y sales de aluminio) (Kasturi et al., 2020). En el segundo estudio, los linfocitos B pudieron procesar y presentar el antígeno de manera eficiente luego de endocitar las nanopartículas de hidróxido de aluminio. Esto resultó en un importante aumento en la magnitud y persistencia de la respuesta inmune específica de anticuerpos, centros germinales y linfocitos de memoria en comparación con la administración del antígeno adsorbido al hidróxido de aluminio de la forma tradicional (Moyer et al., 2020). En el tercer artículo, la administración de nanopartículas de proteínas de la envoltura del VIH indujo una mayor formación de centros germinales en los ganglios linfáticos. Esto resultó en títulos 90 veces mayores de anticuerpos específicos con relación a la administración de antígenos monoméricos (Tokatlian et al., 2019).

Otros tres adyuvantes se probaron en vacunas para la influenza y también mejoraron la respuesta de anticuerpos. Gorse et al. probaron una vacuna para la influenza inactivada con el adyuvante MAS-1. Este indujo mayores títulos de anticuerpos neutralizantes de hemaglutinina del virus que la vacuna sin adyuvante. Las tasas de seroconversión y seroprotección fueron significativamente mayores con el adyuvante y la duración de la respuesta fue mucho más larga, ya que se mantuvo hasta 6 meses después, en relación con solo un mes sin adyuvante. Además, el uso de adyuvante permitió disminuir la dosis de hemaglutinina de la vacuna (Gorse et al., 2022). Por su parte, Alameh et al. usaron nanopartículas de lípidos como adyuvante

junto con hemaglutinina (HA) del virus de la influenza, observando que se indujo diferenciación a linfocitos T cooperadores foliculares (ThF) específicos para HA, lo que aumentó la activación de clonas de linfocitos B específicas para HA en los centros germinales y generación de células plasmáticas de larga vida y linfocitos B de memoria. Esto se reflejó en títulos de anticuerpos anti-HA diez veces mayores que protegieron contra el reto con virus de la influenza (Alameh et al., 2021). Por último, Zhou et al. usaron como adyuvante Matriz M en una vacuna inactivada para influenza, y observaron un efecto de anticuerpos neutralizantes capaces de inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inhibir la neuraminidasa. Estos anticuerpos protegieron ante reto con el virus de la influenza (Zhou et al., 2021).

Otros tres estudios demostraron efectos positivos de adyuvantes en la respuesta de anticuerpos en vacunas para el SARS-CoV-2. Una vacuna que contiene la proteína Spike del SARS-CoV-2 con el adyuvante Alhydroxiquim-II indujo una respuesta de anticuerpos neutralizantes anti-Spike de mayor magnitud que con el hidróxido de aluminio solo, así como aumento significativo de la frecuencia de linfocitos específicos para Spike secretores de citocinas tipo Th1 (Counoupas et al., 2022). Otro estudio describió que la vacuna de ARNm para SARS-CoV-2 induce niveles altos de anticuerpos IgG específicos para la proteína Spike después de la segunda dosis (C. Li et al., 2022). Adicionalmente, otra vacuna para SARS-CoV-2 en la que parte de la proteína Spike del virus se ancló de forma estable al hidróxido de aluminio indujo títulos de anticuerpos específicos para Spike más de 50 veces mayores al control, así como respuestas robustas de centros germinales y linfocitos Th foliculares (Rodrigues et al., 2021).

Finalmente, dos vacunas experimentales para meningococo también mejoraron la respuesta humoral gracias al adyuvantes. González-López et al. usaron

el adyuvante AS37 en una vacuna conjugada para meningococo y demostraron que fue eficaz en inducir anticuerpos específicos para el polisacárido de la vacuna capaces de inducir lisis las bacterias por activación del complemento. Estos anticuerpos persistieron hasta por 180 días (Gonzalez-Lopez et al., 2019). En otro estudio, Lodaya et al. obtuvieron un alto título de anticuerpos bactericidas específicos para un antígeno de *Neisseria meningitidis* luego de inmunizar con este antígeno disuelto en una emulsión de escualeno en agua que contenía el agonista de TLR7 SIMP.7-9, en relación con el control sin el agonista (Lodaya et al., 2018).

### **5.5 Aumento de la amplitud de la respuesta adaptativa con uso de adyuvantes**

Ha sido difícil desarrollar vacunas efectivas contra ciertos virus debido a la aparición de variantes que mutan el antígeno de la vacuna y como consecuencia ya no son reconocidas por los anticuerpos generados por la misma. Por esto, es muy deseable que los anticuerpos generados por una vacuna tengan reacción cruzada con los antígenos de variantes distintas a las de la vacuna y esta es otra aplicación que se ha revisado en este trabajo. En el caso del virus de la influenza, los anticuerpos dirigidos a la cabeza de la hemaglutinina no tienen reacción cruzada con otras variantes, mientras que anticuerpos que reconocen el tallo de este antígeno si lo hacen. De esta forma, tres estudios con tres adyuvantes distintos (MAS-1, ASO3 y Matriz M) añadidos a vacunas inactivadas para influenza indujeron anticuerpos contra la región tallo de la hemaglutinina que tuvieron reacción cruzada con otras variantes del virus de la influenza no incluidas en la vacuna (Ellebedy et al., 2020; Gorse et al., 2022; Zhou et al., 2021). Otro virus en el que se ha observado este efecto es el SARS-CoV-2. Counoupas et al. ensayaron una vacuna que contiene la proteína Spike de este virus con el adyuvante Alhydroxiquim-II y observaron la generación de anticuerpos capaces de neutralizar variantes diferentes a la utilizada en la vacuna;

notablemente, hubo una alta cantidad de anticuerpos que neutralizaron la variante Delta luego de inmunizar con Spike de la variante Beta (Counoupas et al., 2022).

### **5.6 Inducción de respuestas de linfocitos T citotóxicos por adyuvantes**

Otro aspecto fundamental para mejorar la eficacia de vacunas contra virus y tumores es la generación de respuestas robustas de linfocitos T CD8+ y nuevamente los adyuvantes han demostrado optimizar este proceso. Por ejemplo, Kim et al. demostraron que vacunas de la influenza con adyuvantes basados en escualeno son capaces de generar repuestas vigorosas de linfocitos T citotóxicos que dependen de la necroptosis que induce la presentación cruzada de antígenos por células dendríticas para activar linfocitos T CD8+ (Kim et al., 2020). Asimismo, la activación de STING por dinucleótidos cíclicos (2'3'-cGAMP y 3'3'-cGAMP) induce una respuesta fuerte de linfocitos T citotóxicos cuando estos se usaron como adyuvantes en dos vacunas experimentales, una con el antígeno ovalbúmina y otra con un antígeno del VIH. Los linfocitos T citotóxicos generados fueron más eficientes que los controles para secretar IFN-g y fueron capaces de matar células tumorales por citotoxicidad de manera eficiente (Gutjahr et al., 2019). Por último, una vacuna experimental del antígeno modelo ovalbúmina con hidróxido de aluminio en nanopartículas y CpG como adyuvantes indujo una respuesta robusta de linfocitos T citotóxicos con aumento de la supervivencia a tumores que expresan la ovalbúmina (Jiang et al., 2018).

### **5.7 Uso de combinaciones de adyuvantes**

Debido a que en una respuesta inmune natural siempre hay varias señales de peligro a la vez, se cree combinar dos o más adyuvantes puede replicar de mejor forma la respuesta inmune. Por esto, también se han ensayado vacunas con combinaciones de adyuvantes en los años recientes. Por ejemplo, Kasturi et al.

usaron el adyuvante 3M-052 junto al adyuvante GLA para activar a TLR7/8 y TLR4 a la vez. La combinación tuvo iguales resultados que el 3M-052 sólo y mejores que el GLA sólo (Kasturi et al., 2020). En tres estudios se formuló agonistas de TLR7 con hidróxido de aluminio, observándose una buena respuesta con esta combinación (Counoupas et al., 2022; Gonzalez-Lopez et al., 2019; Kasturi et al., 2020). En una vacuna para SARS-CoV-2, el uso conjunto de CpG y aluminio o SMNP y aluminio luego de anclaje por fosfoserinas demostró un efecto sinérgico con respuesta inmune más fuerte para las combinaciones (Rodrigues et al., 2021). Lodaya et al. evaluaron la combinación de SMIP.7-9 y escualeno debido a que se sabe que el escualeno no señala por TLRs, por lo que la combinación con un agonista de TLR7 activa dos vías a la vez (Lodaya et al., 2018). Finalmente, se combinaron hidróxido de aluminio y CpG en una vacuna experimental para cáncer, con inducción de efectos citotóxicos específicos gracias a los adyuvantes (Jiang et al., 2018).

## CONCLUSIONES

- Se han descrito varios nuevos mecanismos moleculares por los cuales diversos adyuvantes activan a las células inflamatorias. Estos conocimientos contribuirán a su aplicación racional para aumentar la eficacia de las vacunas.
- La posibilidad de modificar químicamente los adyuvantes constituye una estrategia trascendental para mejorar su eficacia.
- La formulación de adyuvantes como parte de nanopartículas tiene un impacto beneficioso en la generación de la respuesta inmune.
- Una gran cantidad de estudios recientes demuestra que los adyuvantes impactan de manera positiva en la magnitud, duración y calidad de la respuesta de anticuerpos inducida por vacunas.
- El uso de adyuvantes puede mejorar la amplitud de las variantes de virus cubiertas por una vacuna gracias a la generación de anticuerpos con reacción cruzada.
- Los adyuvantes pueden afectar positivamente la generación de respuestas de linfocitos T citotóxicos inducidas por vacunas para virus y tumores.
- La combinación de adyuvantes en vacunas puede generar una sinergia de mecanismo de activación que optimiza la eficacia de las vacunas ya que mejora la respuesta inmune.

## REFERENCIAS

1. Alameh, M.-G., Tombácz, I., Bettini, E., Lederer, K., Sittplangkoon, C., Wilmore, J. R., Gaudette, B. T., Soliman, O. Y., Pine, M., Hicks, P., Manzoni, T. B., Knox, J. J., Johnson, J. L., Laczkó, D., Muramatsu, H., Davis, B., Meng, W., Rosenfeld, A. M., Strohmeier, S., ... Pardi, N. (2021). Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity*, *54*(12), 2877-2892.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.11.001>
  
2. Arnold, J. N., & Mitchell, D. A. (2023). Tinker, tailor, soldier, cell: The role of C-type lectins in the defense and promotion of disease. *Protein & Cell*, *14*(1), 4-16. <https://doi.org/10.1093/procel/pwac012>
  
3. Bastola, R., Noh, G., Keum, T., Bashyal, S., Seo, J.-E., Choi, J., Oh, Y., Cho, Y., & Lee, S. (2017). Vaccine adjuvants: Smart components to boost the immune system. *Archives of Pharmacal Research*, *40*(11), 1238-1248. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0969-z>
  
4. Counoupas, C., Pino, P., Stella, A. O., Ashley, C., Lukeman, H., Bhattacharyya, N. D., Tada, T., Anchisi, S., Metayer, C., Martinis, J., Aggarwal, A., Dcosta, B. M., Britton, W. J., Kint, J., Wurm, M. J., Landau, N. R., Steain, M., Turville, S. G., Wurm, F. M., ... Triccas, J. A. (2022). High-Titer Neutralizing Antibodies against the SARS-CoV-2 Delta Variant Induced by Alhydroxyquim-II-Adjuvanted Trimeric Spike Antigens. *Microbiology Spectrum*, *10*(1), e0169521. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01695-21>
  
5. Del Giudice, G., Rappuoli, R., & Didierlaurent, A. M. (2018). Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Seminars in Immunology*, *39*, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.05.001>
  
6. Ellebedy, A. H., Nachbagauer, R., Jackson, K. J. L., Dai, Y.-N., Han, J., Alsoussi, W. B., Davis, C. W., Stadlbauer, D., Roupheal, N., Chromikova, V., McCausland, M., Chang, C. Y., Cortese, M., Bower, M., Chennareddy, C., Schmitz, A. J., Zarnitsyna, V. I., Lai, L., Rajabhathor, A., ... Ahmed, R. (2020). Adjuvanted H5N1 influenza vaccine enhances

- both cross-reactive memory B cell and strain-specific naive B cell responses in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(30), 17957-17964. <https://doi.org/10.1073/pnas.1906613117>
7. Fan, J., Jin, S., Gilmartin, L., Toth, I., Hussein, W. M., & Stephenson, R. J. (2022). Advances in Infectious Disease Vaccine Adjuvants. *Vaccines*, 10(7), 1120. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071120>
  8. Georg, P., & Sander, L. E. (2019). Innate sensors that regulate vaccine responses. *Current Opinion in Immunology*, 59, 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.006>
  9. Givord, C., Welsby, I., Detienne, S., Thomas, S., Assabban, A., Lima Silva, V., Molle, C., Gineste, R., Vermeersch, M., Perez-Morga, D., Leo, O., Collignon, C., Didierlaurent, A. M., & Goriely, S. (2018). Activation of the endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 $\alpha$  by the vaccine adjuvant AS03 contributes to its immunostimulatory properties. *NPJ Vaccines*, 3, 20. <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0058-4>
  10. Gonzalez-Lopez, A., Oostendorp, J., Koernicke, T., Fadini, T., D'Oro, U., Baker, S., O'Hagan, D. T., Del Giudice, G., Siena, E., Finco, O., & Medini, D. (2019). Adjuvant effect of TLR7 agonist adsorbed on aluminum hydroxide (AS37): A phase I randomized, dose escalation study of an AS37-adjuvanted meningococcal C conjugated vaccine. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 209, 108275. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108275>
  11. Gorse, G. J., Grimes, S., Buck, H., Mulla, H., White, P., Hill, H., May, J., Frey, S. E., & Blackburn, P. (2022). A phase 1 dose-sparing, randomized clinical trial of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine combined with MAS-1, a novel water-in-oil adjuvant/delivery system. *Vaccine*, 40(9), 1271-1281. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.034>
  12. Gutjahr, A., Papagno, L., Nicoli, F., Kanuma, T., Kuse, N., Cabral-Piccin, M. P., Rochereau, N., Gostick, E., Lioux, T., Perouzel, E., Price, D. A., Takiguchi, M., Verrier,

- B., Yamamoto, T., Paul, S., & Appay, V. (2019). The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8+ T cells. *JCI Insight*, *4*(7), 125107. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125107>
13. Ho, N. I., Huis In 't Veld, L. G. M., Raaijmakers, T. K., & Adema, G. J. (2018). Adjuvants Enhancing Cross-Presentation by Dendritic Cells: The Key to More Effective Vaccines? *Frontiers in Immunology*, *9*, 2874. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02874>
14. HogenEsch, H., O'Hagan, D. T., & Fox, C. B. (2018). Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: You might just get what you want. *NPJ Vaccines*, *3*, 51. <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0089-x>
15. Igyártó, B. Z., Jacobsen, S., & Ndeupen, S. (2021). Future considerations for the mRNA-lipid nanoparticle vaccine platform. *Current Opinion in Virology*, *48*, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.03.008>
16. Irvine, D. J., & Read, B. J. (2020). Shaping humoral immunity to vaccines through antigen-displaying nanoparticles. *Current Opinion in Immunology*, *65*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.007>
17. Jiang, H., Wang, Q., Li, L., Zeng, Q., Li, H., Gong, T., Zhang, Z., & Sun, X. (2018). Turning the Old Adjuvant from Gel to Nanoparticles to Amplify CD8+ T Cell Responses. *Advanced Science*, *5*(1), 1700426. <https://doi.org/10.1002/advs.201700426>
18. Kang, S.-M., & Compans, R. W. (2009). Host responses from innate to adaptive immunity after vaccination: Molecular and cellular events. *Molecules and Cells*, *27*(1), 5-14. <https://doi.org/10.1007/s10059-009-0015-1>
19. Kano, N., Ong, G. H., Ori, D., & Kawai, T. (2022). Pathophysiological Role of Nucleic Acid-Sensing Pattern Recognition Receptors in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.910654>

20. Karch, C. P., & Burkhard, P. (2016). Vaccine technologies: From whole organisms to rationally designed protein assemblies. *Biochemical Pharmacology*, *120*, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.05.001>
21. Kasturi, S. P., Rasheed, M. A. U., Havenar-Daughton, C., Pham, M., Legere, T., Sher, Z. J., Kovalenkov, Y., Gumber, S., Huang, J. Y., Gottardo, R., Fulp, W., Sato, A., Sawant, S., Stanfield-Oakley, S., Yates, N., LaBranche, C., Alam, S. M., Tomaras, G., Ferrari, G., ... Pulendran, B. (2020). 3M-052, a synthetic TLR-7/8 agonist, induces durable HIV-1 envelope-specific plasma cells and humoral immunity in nonhuman primates. *Science Immunology*, *5*(48), eabb1025. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb1025>
22. Khader, S. A., Divangahi, M., Hanekom, W., Hill, P. C., Maeurer, M., Makar, K. W., Mayer-Barber, K. D., Mhlanga, M. M., Nemes, E., Schlesinger, L. S., van Crevel, R., Vankayalapati, R. (Krishna), Xavier, R. J., Netea, M. G., & Bill and Melinda Gates Foundation Collaboration for TB Vaccine Discovery Innate Immunity Working Group18. (2019). Targeting innate immunity for tuberculosis vaccination. *The Journal of Clinical Investigation*, *129*(9), 3482-3491. <https://doi.org/10.1172/JCI128877>
23. Kim, E. H., Woodruff, M. C., Grigoryan, L., Maier, B., Lee, S. H., Mandal, P., Cortese, M., Natrajan, M. S., Ravindran, R., Ma, H., Merad, M., Gitlin, A. D., Mocarski, E. S., Jacob, J., & Pulendran, B. (2020). Squalene emulsion-based vaccine adjuvants stimulate CD8 T cell, but not antibody responses, through a RIPK3-dependent pathway. *ELife*, *9*, e52687. <https://doi.org/10.7554/eLife.52687>
24. Li, C., Lee, A., Grigoryan, L., Arunachalam, P. S., Scott, M. K. D., Trisal, M., Wimmers, F., Sanyal, M., Weidenbacher, P. A., Feng, Y., Adamska, J. Z., Valore, E., Wang, Y., Verma, R., Reis, N., Dunham, D., O'Hara, R., Park, H., Luo, W., ... Pulendran, B. (2022). Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nature Immunology*, *23*(4), 543-555. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01163-9>

25. Li, D., & Wu, M. (2021). Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
26. Lodaya, R. N., Brito, L. A., Wu, T. Y. H., Miller, A. T., Otten, G. R., Singh, M., & O'Hagan, D. T. (2018). Stable Nanoemulsions for the Delivery of Small Molecule Immune Potentiators. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(9), 2310-2314. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.05.012>
27. McKee, A. S., & Marrack, P. (2017). Old and new adjuvants. *Current Opinion in Immunology*, 47, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.06.005>
28. Mitchell, T. C., & Casella, C. R. (2017). No pain no gain? Adjuvant effects of alum and monophosphoryl lipid A in pertussis and HPV vaccines. *Current Opinion in Immunology*, 47, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.06.009>
29. Moyer, T. J., Kato, Y., Abraham, W., Chang, J. Y. H., Kulp, D. W., Watson, N., Turner, H. L., Menis, S., Abbott, R. K., Bhiman, J. N., Melo, M. B., Simon, H. A., Herrera-De la Mata, S., Liang, S., Seumois, G., Agarwal, Y., Li, N., Burton, D. R., Ward, A. B., ... Irvine, D. J. (2020). Engineered immunogen binding to alum adjuvant enhances humoral immunity. *Nature Medicine*, 26(3), 430-440. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0753-3>
30. O'Hagan, D. T., Ott, G. S., Nest, G. V., Rappuoli, R., & Giudice, G. D. (2013). The history of MF59® adjuvant: A phoenix that arose from the ashes. *Expert Review of Vaccines*, 12(1), 13-30. <https://doi.org/10.1586/erv.12.140>
31. Okude, H., Ori, D., & Kawai, T. (2021). Signaling Through Nucleic Acid Sensors and Their Roles in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.625833>
32. Ong, G. H., Lian, B. S. X., Kawasaki, T., & Kawai, T. (2021). Exploration of Pattern Recognition Receptor Agonists as Candidate Adjuvants. *Frontiers in Cellular and*

*Infection Microbiology*, 11.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.745016>

33. Pulendran, B., & Ahmed, R. (2011). Immunological mechanisms of vaccination. *Nature Immunology*, 12(6), 509-517. <https://doi.org/10.1038/ni.2039>
34. Pulendran, B., S Arunachalam, P., & O'Hagan, D. T. (2021). Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 20(6), 454-475. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
35. Rodrigues, K. A., Rodriguez-Aponte, S. A., Dalvie, N. C., Lee, J. H., Abraham, W., Carnathan, D. G., Jimenez, L. E., Ngo, J. T., Chang, J. Y. H., Zhang, Z., Yu, J., Chang, A., Nakao, C., Goodwin, B., Naranjo, C. A., Zhang, L., Silva, M., Barouch, D. H., Silvestri, G., ... Irvine, D. J. (2021). Phosphate-mediated coanchoring of RBD immunogens and molecular adjuvants to alum potentiates humoral immunity against SARS-CoV-2. *Science Advances*, 7(50), eabj6538. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj6538>
36. Roth, G. A., Gale, E. C., Alcántara-Hernández, M., Luo, W., Axpe, E., Verma, R., Yin, Q., Yu, A. C., Lopez Hernandez, H., Maikawa, C. L., Smith, A. A. A., Davis, M. M., Pulendran, B., Idoyaga, J., & Appel, E. A. (2020). Injectable Hydrogels for Sustained Codelivery of Subunit Vaccines Enhance Humoral Immunity. *ACS Central Science*, 6(10), 1800-1812. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00732>
37. Schlee, M. (2013). Master sensors of pathogenic RNA - RIG-I like receptors. *Immunobiology*, 218(11), 1322-1335. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.007>
38. Stefanetti, G., Borriello, F., Richichi, B., Zanoni, I., & Lay, L. (2021). Immunobiology of Carbohydrates: Implications for Novel Vaccine and Adjuvant Design Against Infectious Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 808005. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.808005>

39. Steinhagen, F., Kinjo, T., Bode, C., & Klinman, D. M. (2011). TLR-based immune adjuvants. *Vaccine*, 29(17), 3341-3355. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.002>
40. Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P.-Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews. Immunology*, 19(8), 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
41. Tahtinen, S., Tong, A.-J., Himmels, P., Oh, J., Paler-Martinez, A., Kim, L., Wichner, S., Oei, Y., McCarron, M. J., Freund, E. C., Amir, Z. A., de la Cruz, C. C., Haley, B., Blanchette, C., Schartner, J. M., Ye, W., Yadav, M., Sahin, U., Delamarre, L., & Mellman, I. (2022). IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nature Immunology*, 23(4), 532-542. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01160-y>
42. Tokatlian, T., Read, B. J., Jones, C. A., Kulp, D. W., Menis, S., Chang, J. Y. H., Steichen, J. M., Kumari, S., Allen, J. D., Dane, E. L., Liguori, A., Sangesland, M., Lingwood, D., Crispin, M., Schief, W. R., & Irvine, D. J. (2019). Innate immune recognition of glycans targets HIV nanoparticle immunogens to germinal centers. *Science (New York, N.Y.)*, 363(6427), 649-654. <https://doi.org/10.1126/science.aat9120>
43. Turley, J. L., & Lavelle, E. C. (2022). Resolving adjuvant mode of action to enhance vaccine efficacy. *Current Opinion in Immunology*, 77, 102229. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102229>
44. Turley, J. L., Moran, H. B. T., McEntee, C. P., O'Grady, K., Muñoz-Wolf, N., Jin, L., Follmann, F., Andersen, P., Andersson, M., & Lavelle, E. C. (2021). Chitin-derived polymer deacetylation regulates mitochondrial reactive oxygen species dependent cGAS-STING and NLRP3 inflammasome activation. *Biomaterials*, 275, 120961. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120961>

45. Xu, X.-X., Wan, H., Nie, L., Shao, T., Xiang, L.-X., & Shao, J.-Z. (2018). RIG-I: A multifunctional protein beyond a pattern recognition receptor. *Protein & Cell*, 9(3), 246-253. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0431-5>
46. Yang, X., Cheng, Y., & Li, C. (2017). The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: A review. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, 17055. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.55>
47. Zhou, F., Hansen, L., Pedersen, G., Grødeland, G., & Cox, R. (2021). Matrix M Adjuvanted H5N1 Vaccine Elicits Broadly Neutralizing Antibodies and Neuraminidase Inhibiting Antibodies in Humans That Correlate With In Vivo Protection. *Frontiers in Immunology*, 12, 747774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747774>