

## El final de los calendarios vacunales universales: Vacunómica y vacunación de precisión

Jose Gómez Rial, Irene Rivero Calle, Federico Martín-Torres  
Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Grupo de Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GEN-VIP), Universidad de Santiago, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago

Vacunamos de manera sistemática y universal porque no somos capaces de identificar de forma práctica a priori la susceptibilidad o resistencia individual a una determinada infección (1). De igual manera, asumimos que todas las personas que reciben una pauta vacunal están protegidas con esa pauta, si bien habrá individuos que no respondan u otros que con menos dosis estén protegidos. En todo caso, es un éxito incuestionable y la vacunación sistemática se encuentra entre las intervenciones clínicas más efectivas en salud pública y se estima que salva alrededor de 3 millones de vidas cada año. Sin embargo, el potencial de los programas de inmunización global no se desarrolla completamente, en muchos casos debido a una cobertura poblacional sub-óptima, problema creciente en el momento actual incluso en contextos donde el problema de acceso a las vacunas no es económico. A esto también contribuyen las respuestas inmunitarias inadecuadas y la escasez de correlatos de protección informativos tras la inmunización, especialmente en grupos de población vulnerables como recién nacidos, prematuros, embarazadas y ancianos, ya que estos grupos de pacientes tienen una respuesta inmune de por sí más comprometida. Más aun, estos grupos de población se muestran infra-vacunados debido a varias razones, incluyendo la falta de concienciación sobre la importancia de enfermedades inmunoprevenibles, y las dudas o ideas erróneas sobre la seguridad y efectividad de las vacunas por parte de padres y profesionales de la salud (1). La existencia de estos grupos de población "no-respondedores" o "infra-vacunados" representa un importante problema de salud pública, particularmente importante en escenarios con recursos públicos limitados. Se hace necesario por tanto desarrollar herramientas a través de la biología de sistemas y las ciencias "ómicas" que ayuden a identificar perfiles genómicos específicos que definan a aquellos individuos no-respondedores para los cuales se necesitan intervenciones específicas, y que nos ayuden a entender la res-

puesta individual a las vacunas así como los correlatos de protección (1,2). Mediante esta estrategia identificaremos huellas genéticas predictivas de seguridad vacunal, inmunogenidad y efectividad/protección específicas para cada antígeno vacunal que nos permitirá avanzar hacia una vacunación personalizada, especialmente importante en poblaciones vulnerables.

### La Biología de Sistemas como herramienta para caracterizar la respuesta inmune a la vacunación

La inmunología actual cuenta con un amplio abanico de tecnologías "ómicas" como la ultra-secuenciación de ADN (DNA-seq) y ARN (RNA-seq), transcriptómica, epigenética, proteómica, metabolómica que se suman a los ensayos inmunológicos clásicos. Los datos producidos a partir de estas diferentes plataformas permitirán la predicción de aquellos pacientes susceptibles de tener una pobre respuesta a la vacunación con relación a seguridad vacunal y/o inmunogenidad (2). La cantidad de información proporcionada mediante estas tecnologías experimentales representan un reto en el análisis de los datos y por tanto son necesarias sofisticadas herramientas bioinformáticas para conseguir la integración de todos los datos generados (3). Estas herramientas "ómicas" han cambiado la dimensión y la perspectiva de los datos a manejar e interpretar. La abrumadora cantidad de datos generados representa tanto una fuente valiosa como un obstáculo hacia el diseño de una medicina de precisión. Sin duda, son necesarios algoritmos complejos capaces de integrar los datos generados a partir de los diferentes enfoques de la biología de sistemas que serán implementados, testados y validados para generar una herramienta clínica que permita desarrollar la personalización de la estrategia de vacunación (4). El "big-data"

aplicado a la vacunación, es una realidad, y necesitamos herramientas adaptadas para ello.

### La vacuna de la gripe como ejemplo de biología de sistemas aplicada a las vacunas

La aplicación de la vacunología de sistemas al desarrollo de una vacuna tiene su ejemplo en la vacuna de la gripe. Franco et al estudiaron las vacunas trivalentes de la gripe en una población homogénea de 199 voluntarios hombres sanos (4). Realizaron un análisis genómico integrado de la respuesta inmune a la vacunación de la gripe explorando la asociación entre el genotipo, la expresión génica y el título de anticuerpos. En este estudio se identificaron 20 genes asociados a la respuesta transcriptómica de la vacunación, y demostraron que existía un efecto significativo del genotipo sobre la expresión génica y una correlación entre la respuesta transcripcional y el título de anticuerpos. En resumen, el estudio identificaba genes cruciales en la respuesta humoral a la vacunación que podían considerarse biomarcadores predictivos del éxito de la vacunación e identificar a individuos no-respondedores (4). Es la demostración de que el concepto de vacunómica tiene sentido y es aplicable (3).

### Perspectiva futura: de una vacuna única para todos hacia una vacunación personalizada

Las vacunas han mejorado enormemente la expectativa de vida, conteniendo y erradicando en algunos casos, ciertos patógenos causantes de enfermedades. Originalmente, se desarrollaba una única vacuna dirigida a la población global, teniendo en cuenta los limitados casos de fallos vacunales, a pesar de que los datos eran escasos especialmente en grupos de población vulnerables (1). Sin embargo, la expansión de la población de individuos inmunocomprometidos o con factores de riesgo y comorbilidades que muestran una menor respuesta a las vacunas, hacen que los calendarios de vacunación estándar puedan no ser suficientes o infravalorar a esta población, en la que se agrupan con mayor frecuencia e intensidad las infecciones a prevenir (5). Por tanto, los retos de la vacunología se centran en diseñar estrategias de intervención específicas, especial-

mente dirigidas a este grupo de población vulnerable. Por el momento, hay algunas indicaciones sobre como optimizar las estrategias de vacunación en individuos vulnerables. Sin embargo, las intervenciones se deciden a partir del estudio de individuos sanos, bajo la opinión de un experto, o en algunas ocasiones a través de ensayos clínicos post-comercialización desarrollados en algunas de estas poblaciones específicas. Es necesario mejorar la estrategia actual, caracterizar mejor los grupos de población vulnerable, empleando herramientas de la biología de sistemas para integrar los datos y generar modelos predictivos que permitan la identificación precisa de individuos de riesgo y no-respondedores (5). En un futuro próximo, será posible identificar perfiles moleculares únicos que permitan predecir con precisión la seguridad, eficacia y efectividad de las distintas vacunas, y seremos capaces de establecer correlatos de protección clínica en los grupos vulnerables de población. Entramos en la era de la vacunación de precisión.

### Bibliografía

1. Bragazzi NL, Gianfredi V, Villarini M, et al. Vaccines Meet Big Data: State-of-the-Art and Future Prospects. From the Classical 3Is ("Isolate-Inactivate-Inject") Vaccinology 1.0 to Vaccinology 3.0, Vaccinomics, and Beyond: A Historical Overview. *Front Public Health* 2018; 6:62.
2. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert review of vaccines* 2015; 14:935-47.
3. Borriello F, van Haren SD, Levy O. First International Precision Vaccines Conference: Multidisciplinary Approaches to Next-Generation Vaccines. *mSphere* 2018; 3.
4. Franco LM, Bucacas KL, Wells JM, Niño D, Wang X, Zapata GE, Arden N, Renwick A, Yu P, Quarles JM, Bray MS, Couch RB, Belmont JW, Shaw CA. 2013. Integrative genomic analysis of the human immune response to influenza vaccination. *eLife* 2:e00299. doi: 10.7554/eLife.00299.
5. Cotugno N, Ruggiero A, Santilli V, Manno EC, Rocca S, Zicari S, Amodio D, Colucci M, Rossi P, Levy O, Martínón-Torres F, Pollard AJ and Palma P.OMIC technologies and Vaccine Development: from the identification of vulnerable individuals to the formulation of invulnerable vaccines. *Journal of Immunology Research* 2019 (Article ID 8732191)