Allergy Therapeutics

Los adyuvantes marcan la diferencia en inmunoterapia

Bárbara Cases, PhD
Medical Science Liaison

Allergy Therapeutics

¿Cómo elegimos el mejor producto?

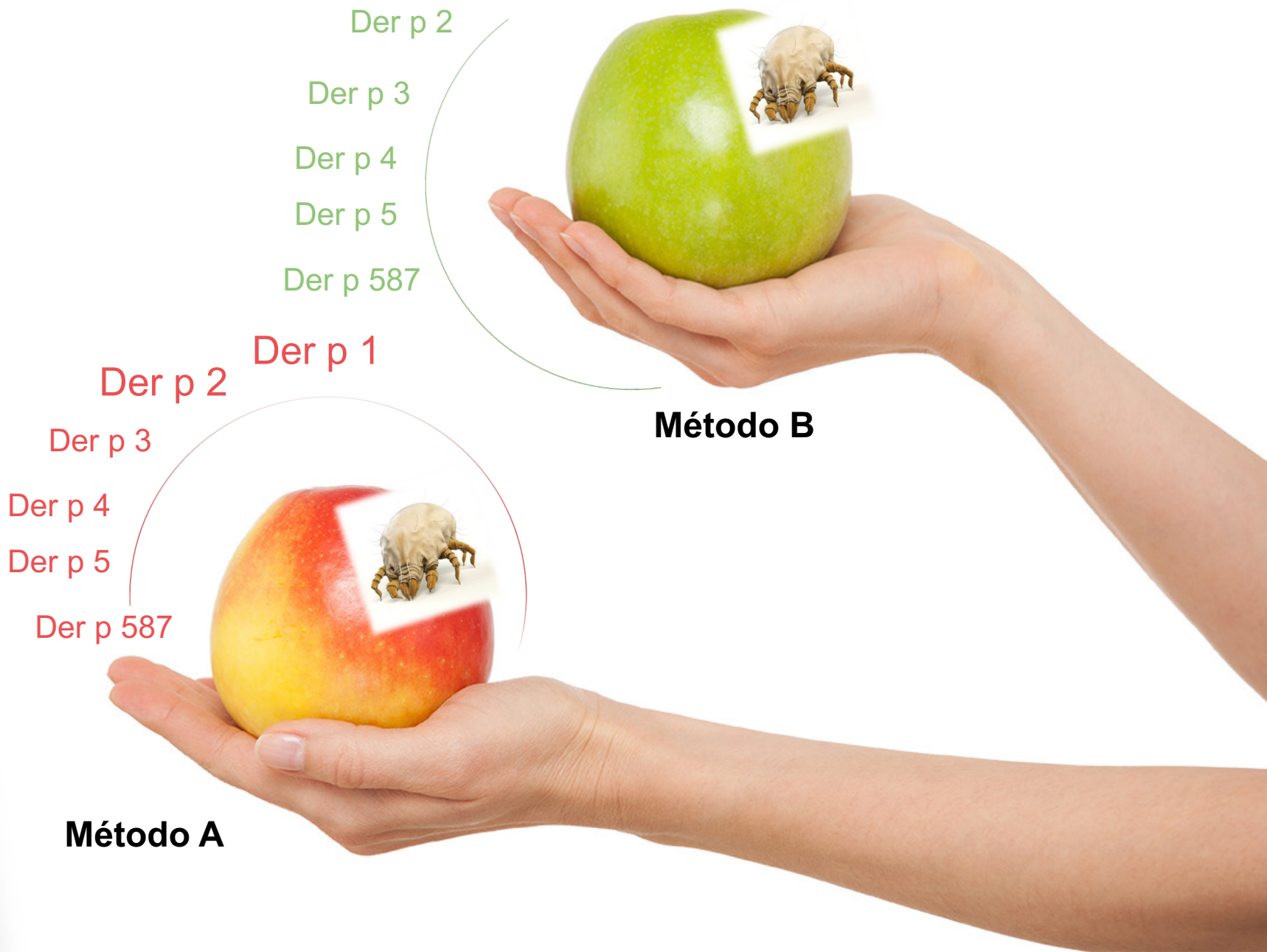
Composición cualitativa

Composición cuantitativa

Allergy Therapeutics

Composición cuantitativa

¿La cantidad importa?



Allergy Therapeutics

Composición cualitativa: más allá del alérgeno

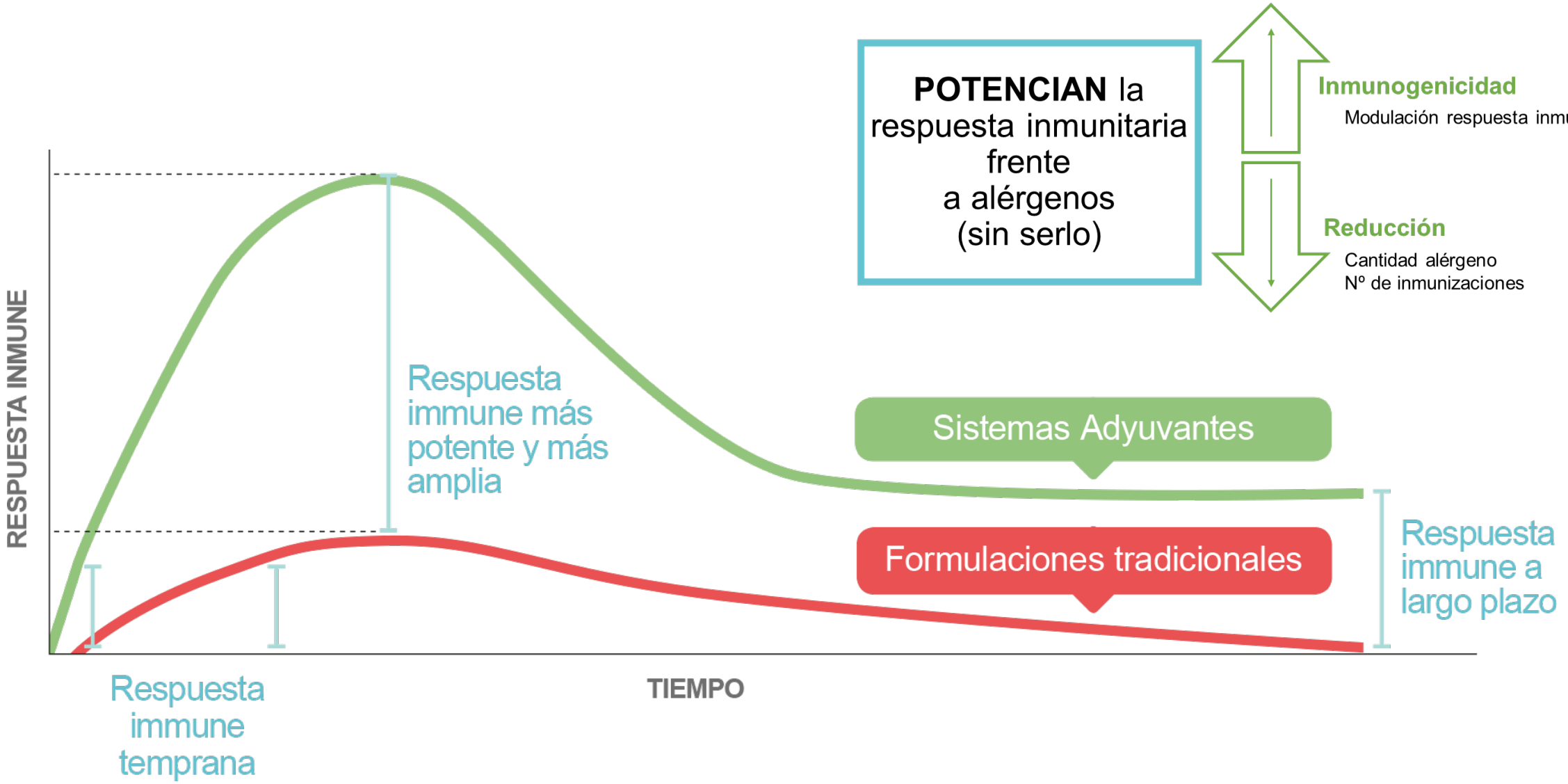
¿Adyuvado?
¿Cón qué adyuvante?

¿Polímero?

¿Nativo?

Ventajas esperadas de las vacunas formuladas con adyuvantes

Allergy Therapeutics



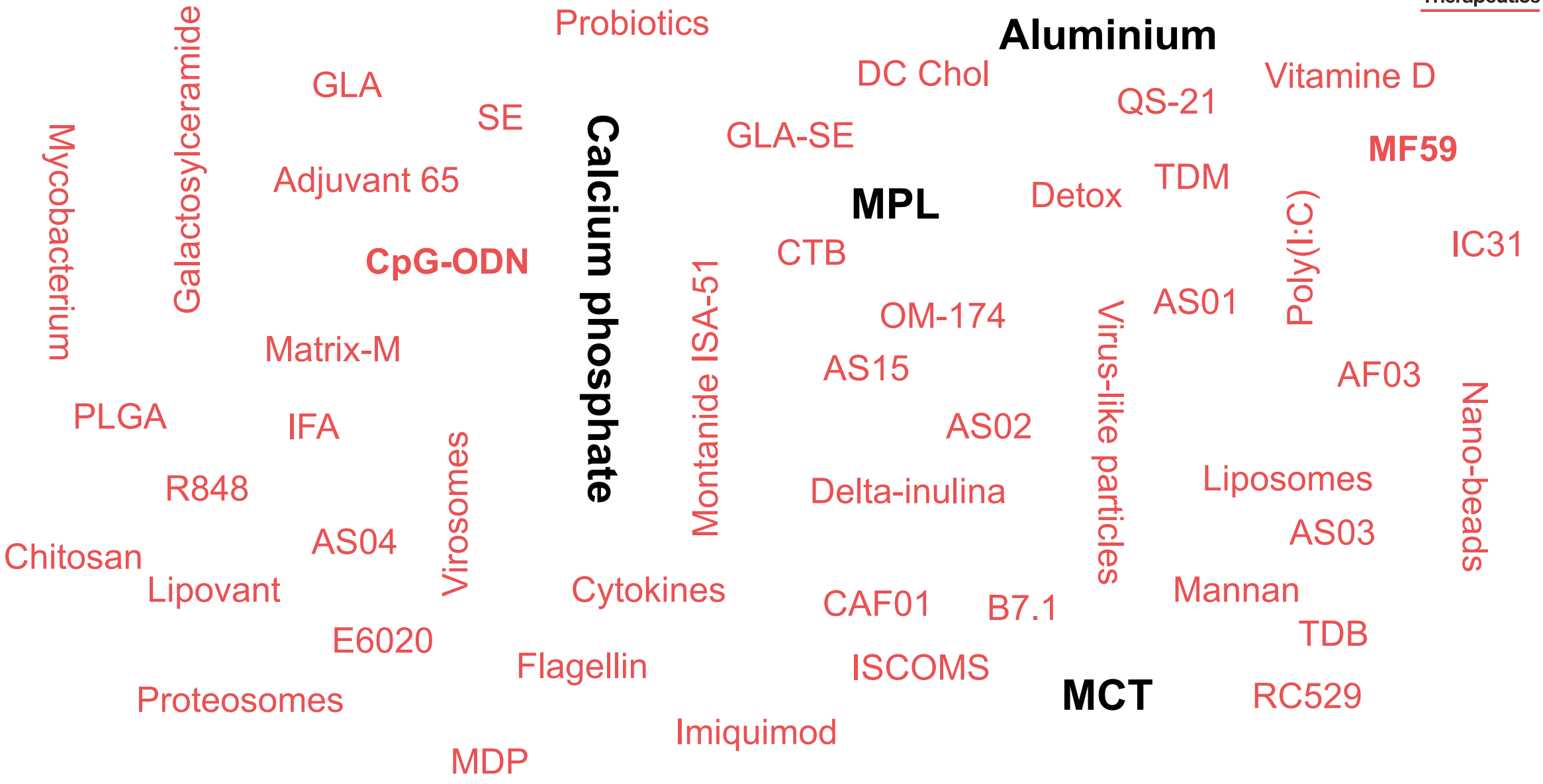
Pulendran B et al. Cell 2006;124:849–863

Características del adyuvante óptimo

Allergy Therapeutics

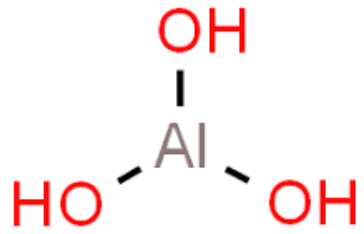
Zubeldia JM, et al.. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019

Allergy Therapeutics

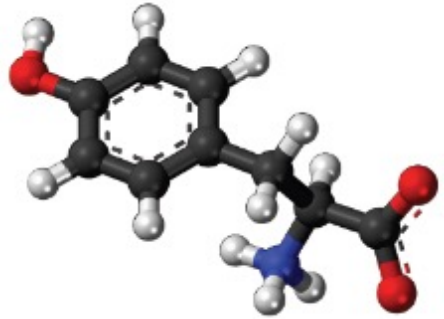


Adyuvantes relevantes

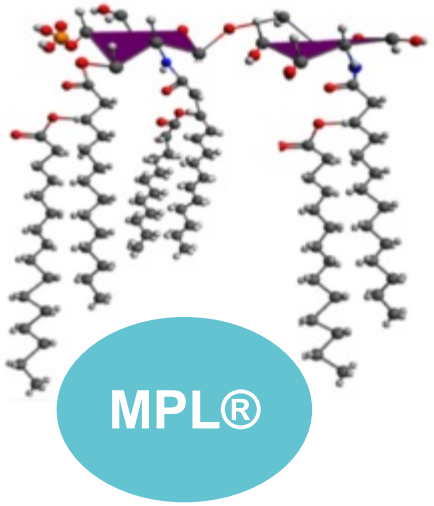
Allergy Therapeutics



TECNOLOGÍA MCT PATENTADA



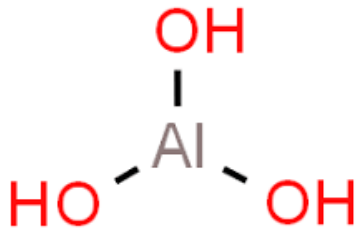
CON ADYUVANTE MPL



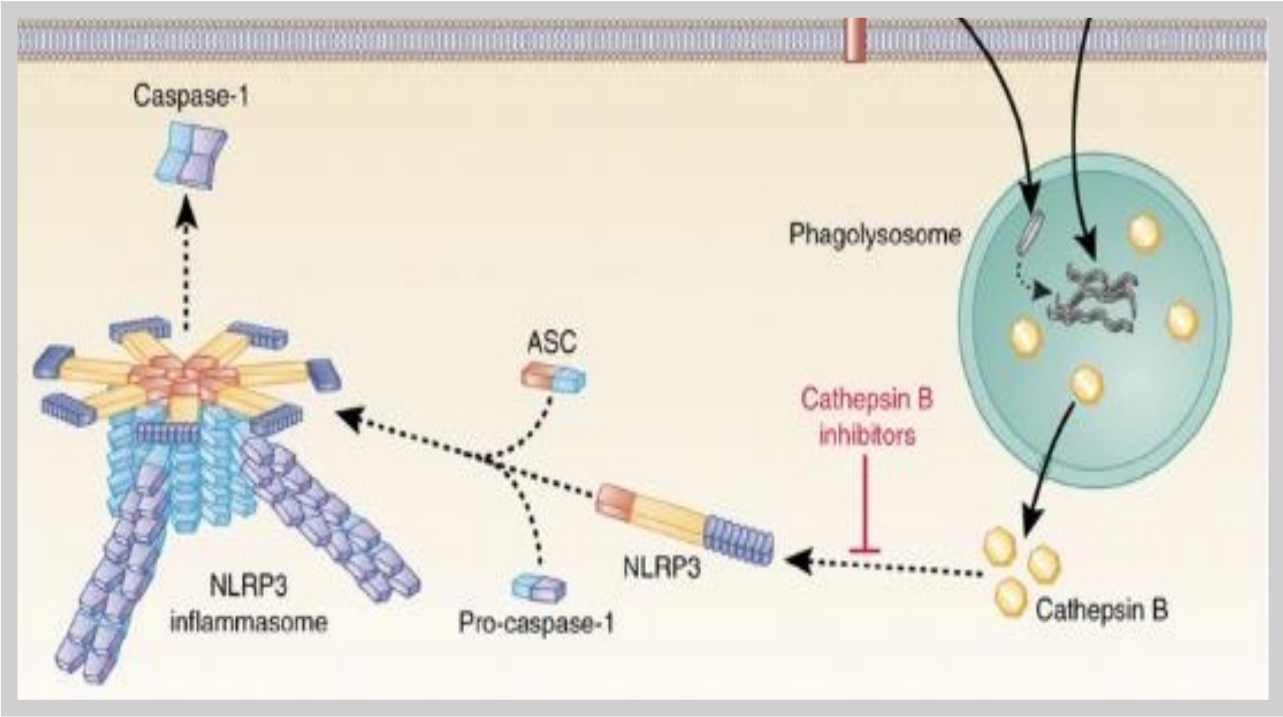
Allergy Therapeutics

Vehículos de presentación del antígeno

Hidróxido de aluminio



Hidróxido de aluminio



Ventajas

- Bajo coste
- Uso amplio y prolongado
- Seguridad
- Eficacia

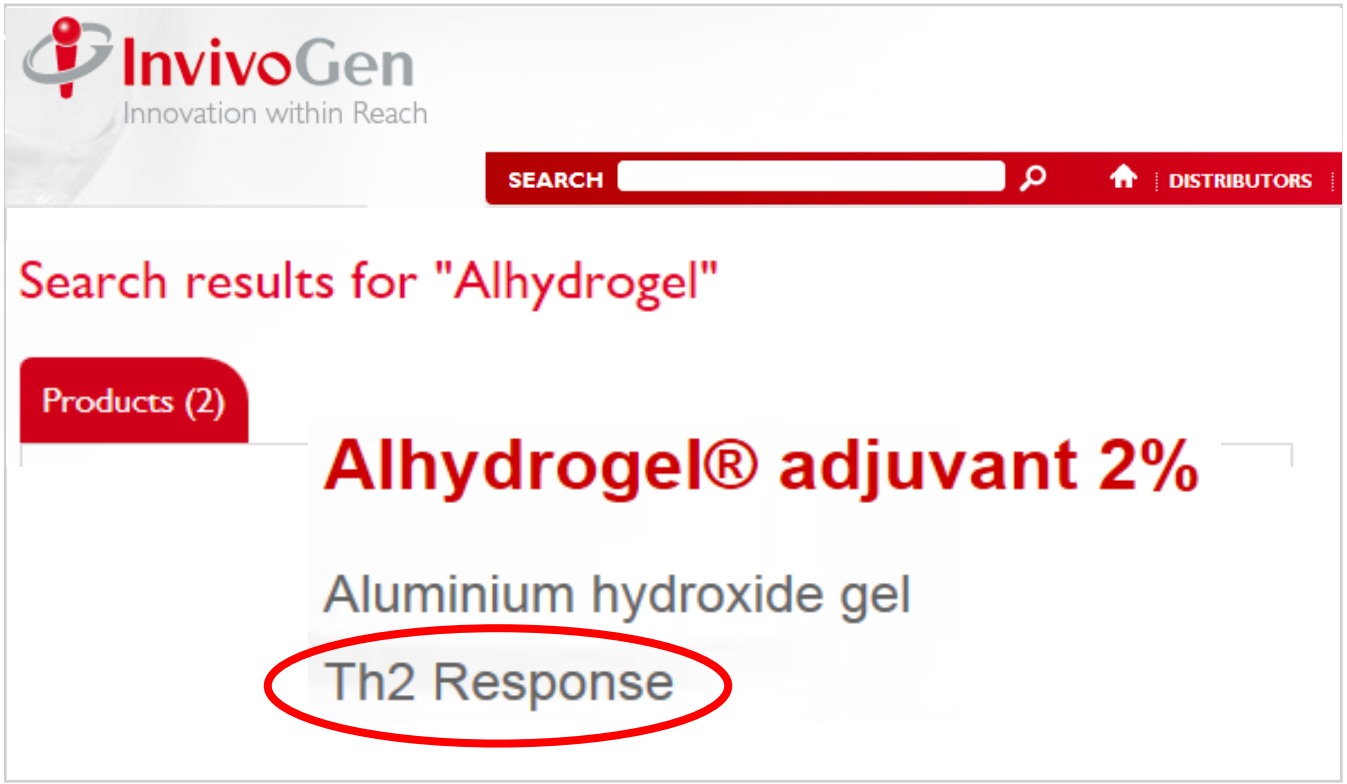
Limitaciones

- Induce respuestas TH2
- Escasa biodegradación
- Neurotoxicidad

Aguilar JC et al. Vaccine 2007;25:3752-62
Lambrecht BN et al. Curr Opin Immunol 2009;21:23-29
Chesné J et al. Immunol Allergy Clin N Am 2016;36:125-45
Guo H et al. Nat Med 2015; 21:677-87

Hidróxido de aluminio

Induce respuestas Th2



Hidróxido de aluminio

Escasa biodegración → acumulación
Granulomas

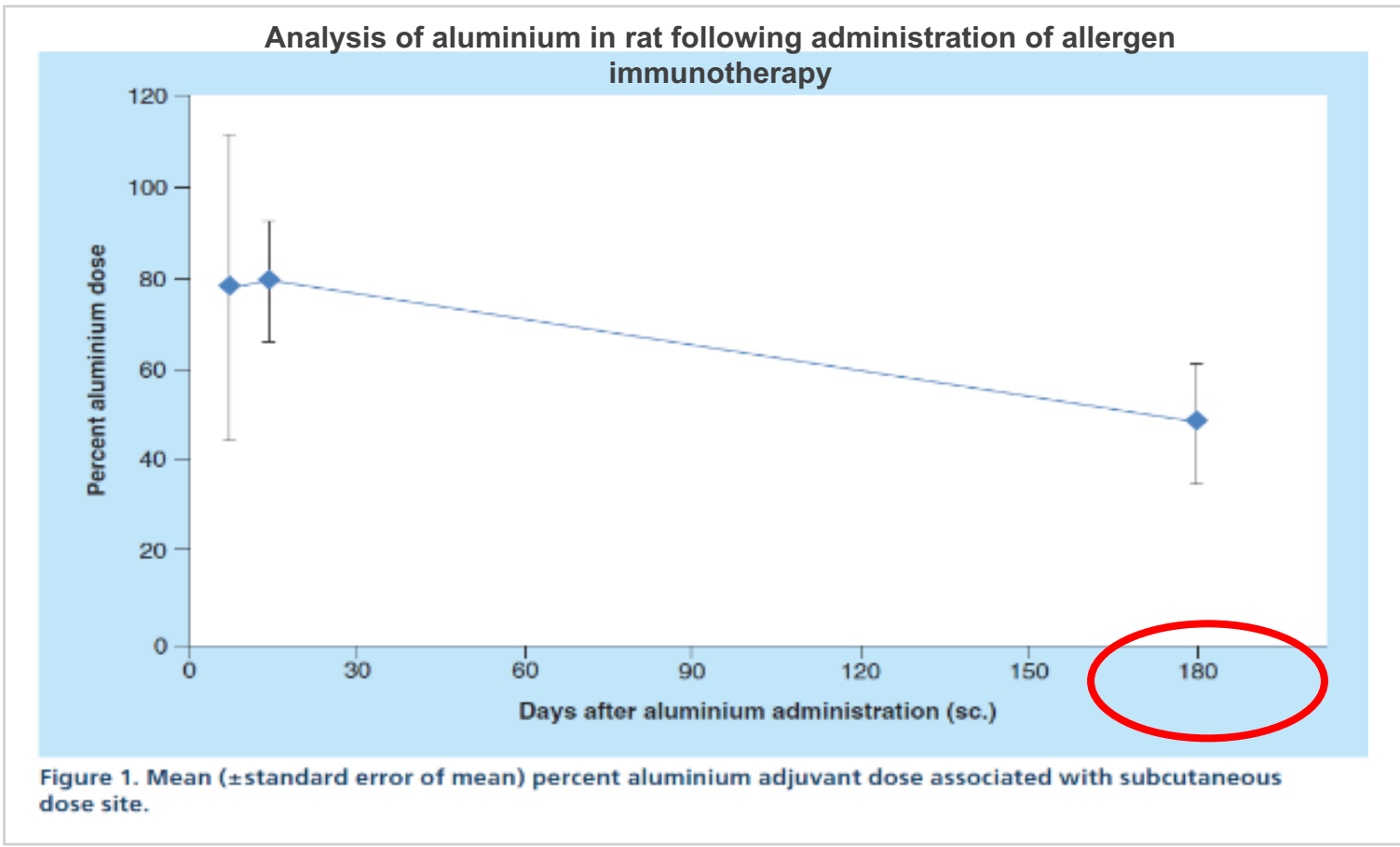
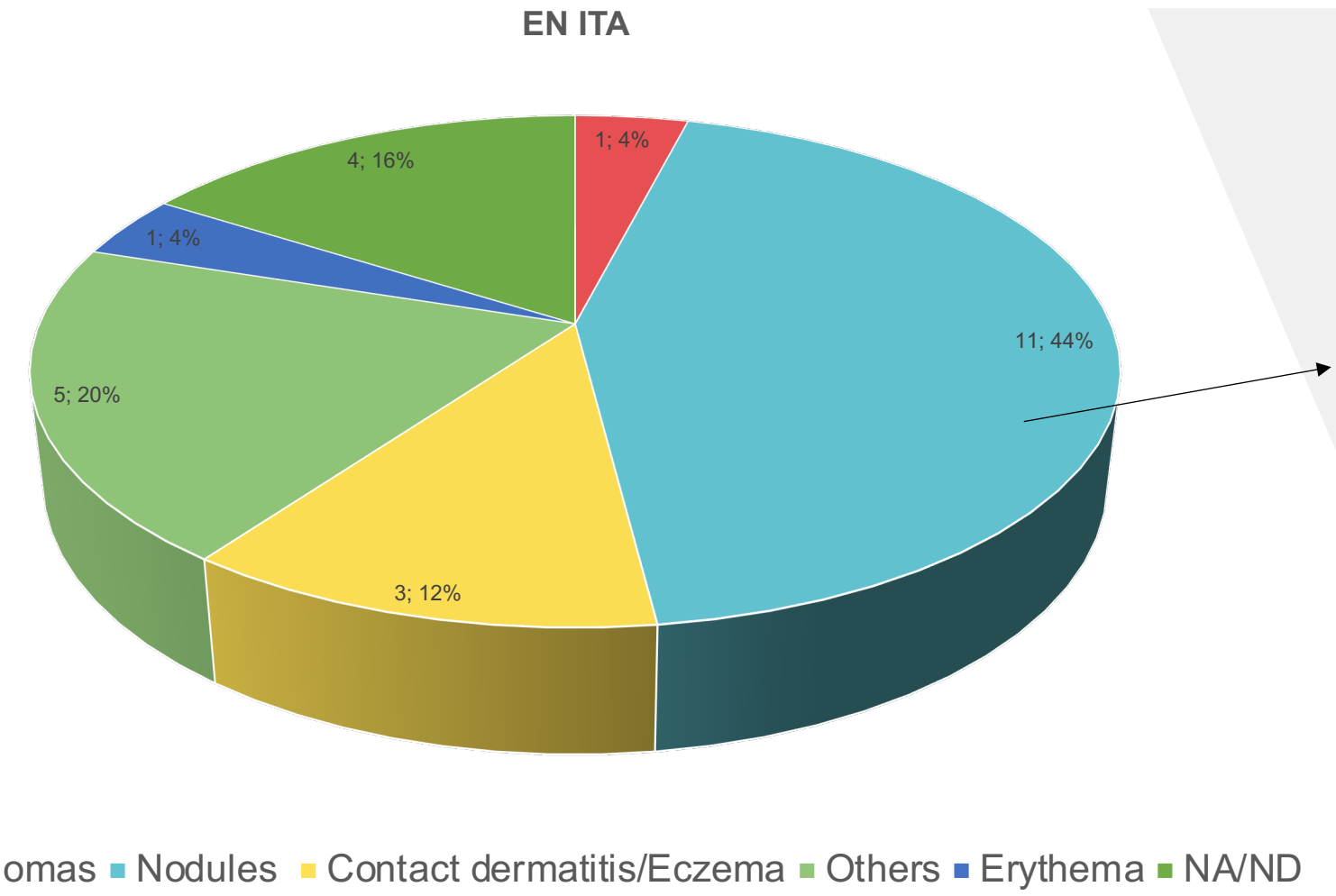


Figure 1. Mean (±standard error of mean) percent aluminium adjuvant dose associated with subcutaneous dose site.

McDougal SA. Bioanalysis 2016

Hidróxido de aluminio

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES PRODUCTOS DE ITA



NÓDULOS

mayor frecuencia de observación

Hidróxido de aluminio

Allergy Therapeutics

compendium.ch by HCI Solutions

"This product contains aluminium (4 mg). The risk of aluminium accumulation in tissues (CNS, bones) must be taken into account, in particular in case of renal insufficiency. The effects on the immune system of long-term administration of aluminium are unknown. As this preparation contains a considerable amount of aluminium, it is recommended to avoid taking other aluminium-containing medications (e.g. antacids) concomitantly."

ASSEMBLÉE NATIONALE
Groupe d'études sur la vaccination

"In the light of the results of some studies carried out on aluminium… it is necessary to encourdage research into new, non-neuromigrating adjuvants, which could eventually replace aluminium"

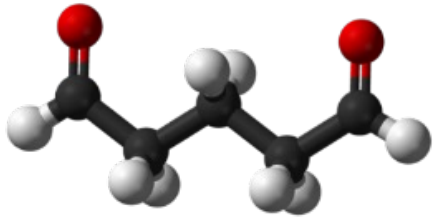
National Assembly in France

Wang Z et al. Neuroscience Letters 2016; 610:200-206

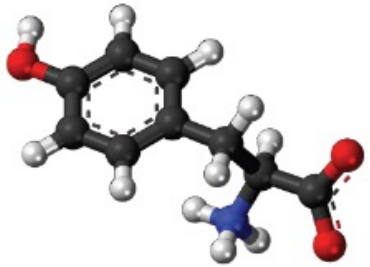
Allergy Therapeutics

Aluminium free company

POLLINEX® Quattro

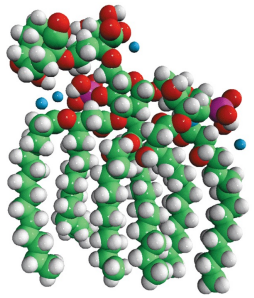


Glutaraldehyd



Micro Crystalline Tyrosine

TECNOLOGÍA PATENTADA MCT



Monophosphoryl Lipid A

MPL

Allergy Therapeutics

Adyuvantes de primera generación

Vehículos de presentación del antígeno

MCT| Características

Allergy Therapeutics

Para uso como **inmunomodulador** e **inmunoestimulante**

Patrón óptimo de adsorción de alérgenos, polisacáridos y lípidos

Formulación depot patentada

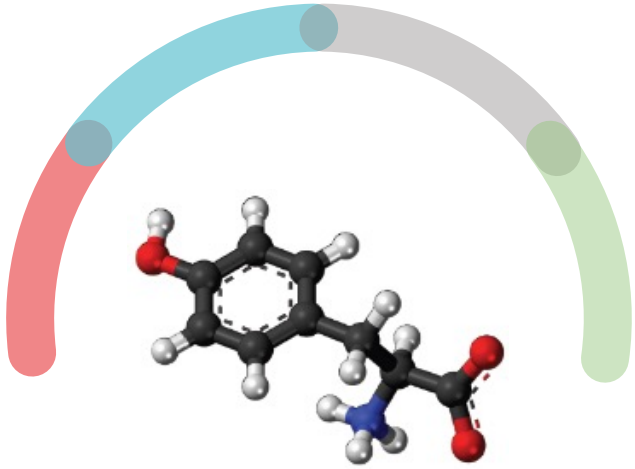
6,2 M de dosis en inmunoterapia con alérgenos

- **Amplia experiencia**
- También uso en vacunas con antígenos recombinantes, conjugados con polisacáridos, vacunas bacterianas y virales

Se metaboliza naturalmente

Biodegradable

Aminoácido natural

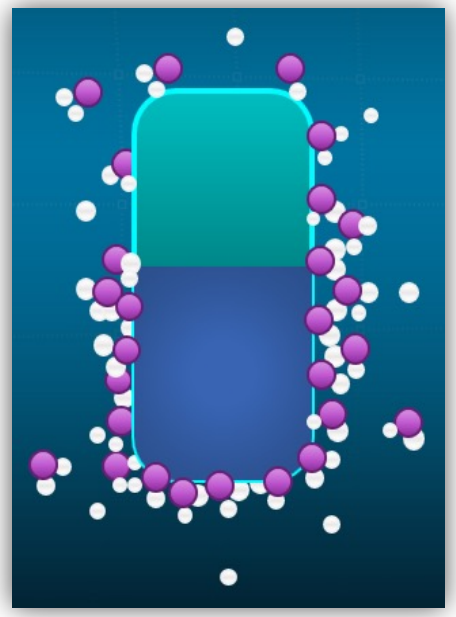


Formulado cumplimiento GMPs

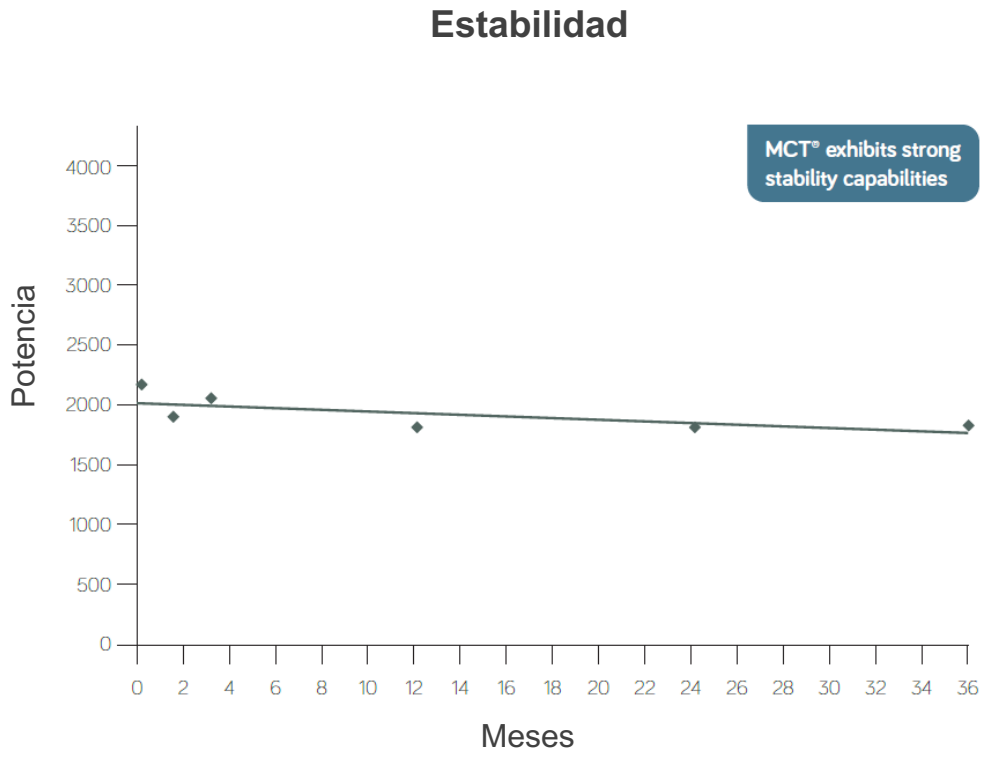
- Morfología
- Tamaño de partícula

MCT| Capacidad de adsorción y estabilidad

Allergy Therapeutics



ADSORCIÓN > 95%

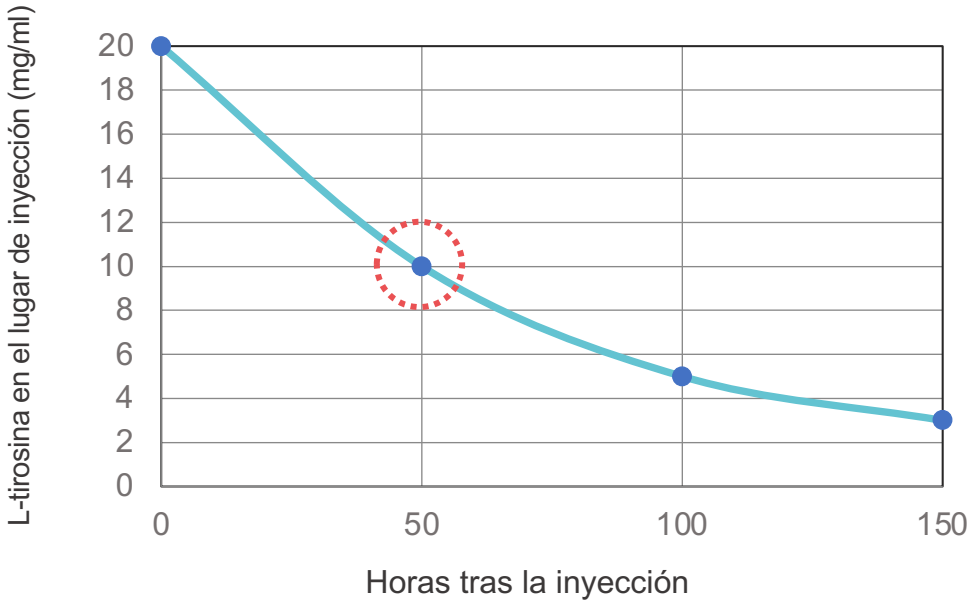


Bell AJ et al. J Inorg Biochem 2015;152:147-53

MCT| Eliminación y Seguridad

Allergy Therapeutics

Tasa de eliminación de MCT en un modelo murino



- Ausencia de toxicidad
- Buena tolerancia local y sistémica

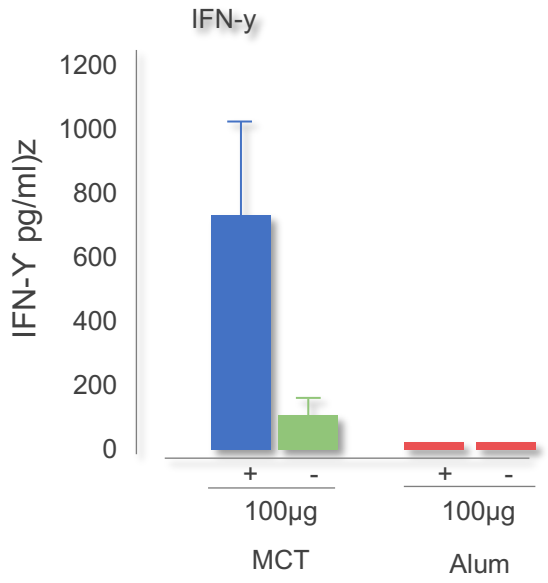
> 9 M de dosis en inmunoterapia

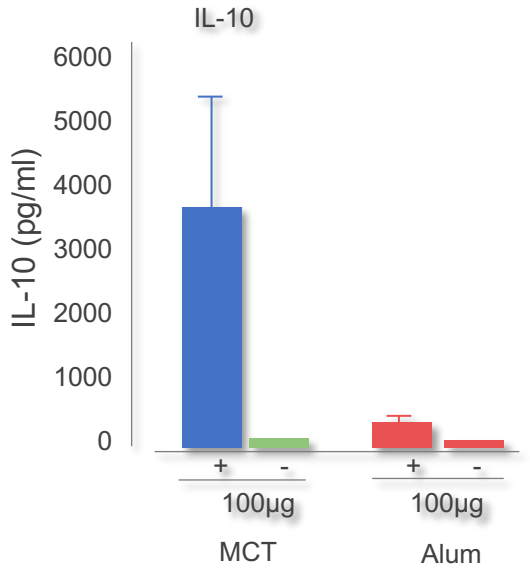
Baldrick P et al. J Appl Toxicol 2002;22:333-44
Hewings SJ et al. EAACI Conference 2013

MCT| Inmunogenicidad

Allergy Therapeutics

Aumento superior de la producción de citoquinas Th1: IFN-γ e IL-10- modelo murino



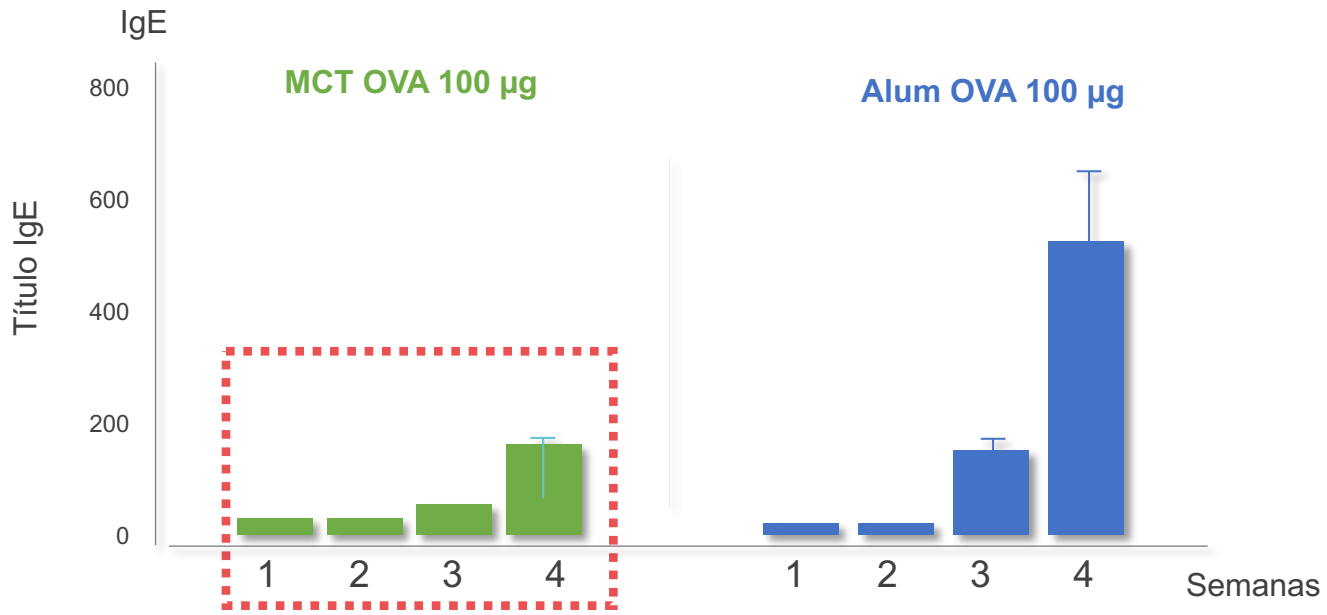


Leuthard DS, et al. J Immunol. 2018 May 1;200(9):3151-3159.

MCT| Inmunogenicidad

Allergy Therapeutics

MCT inhibe la formación de **IgE asociada a la respuesta alérgica Th2**



Leuthard DS, et al. J Immunol. 2018 May 1;200(9):3151-3159.

TECNOLOGÍA MCT PATENTADA

Allergy Therapeutics

Ventajas

- Biodegradable
- No tóxico
- Estable in vivo
- Inmunogenicidad
- Excelente perfil de seguridad
- Amplia experiencia en humanos

Limitaciones

- Contraindicado en trastornos del metabolismo de la tirosina
- Atemperar tratamiento antes de la administración

Zubeldia, J M et al, . J Investig Allergol ClinImmunol. 2019;29(2):103-111

Adyuvantes de segunda generación: Moduladores directos de la respuesta inmune

Derivados bacterianos sintéticos

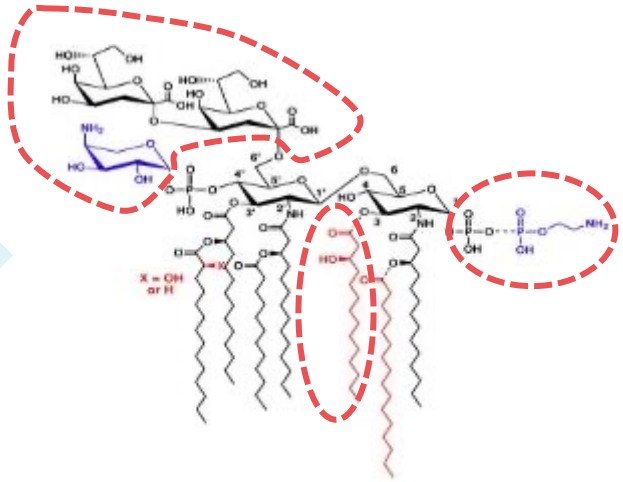
CON ADYUVANTE MPL®

MPL | Qué es

Allergy Therapeutics

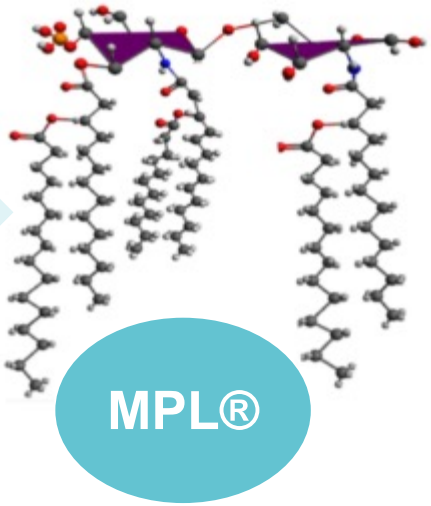
***Salmonella minnesota* R595**

Extracción del solvente



Hidrólisis

Cromatografía

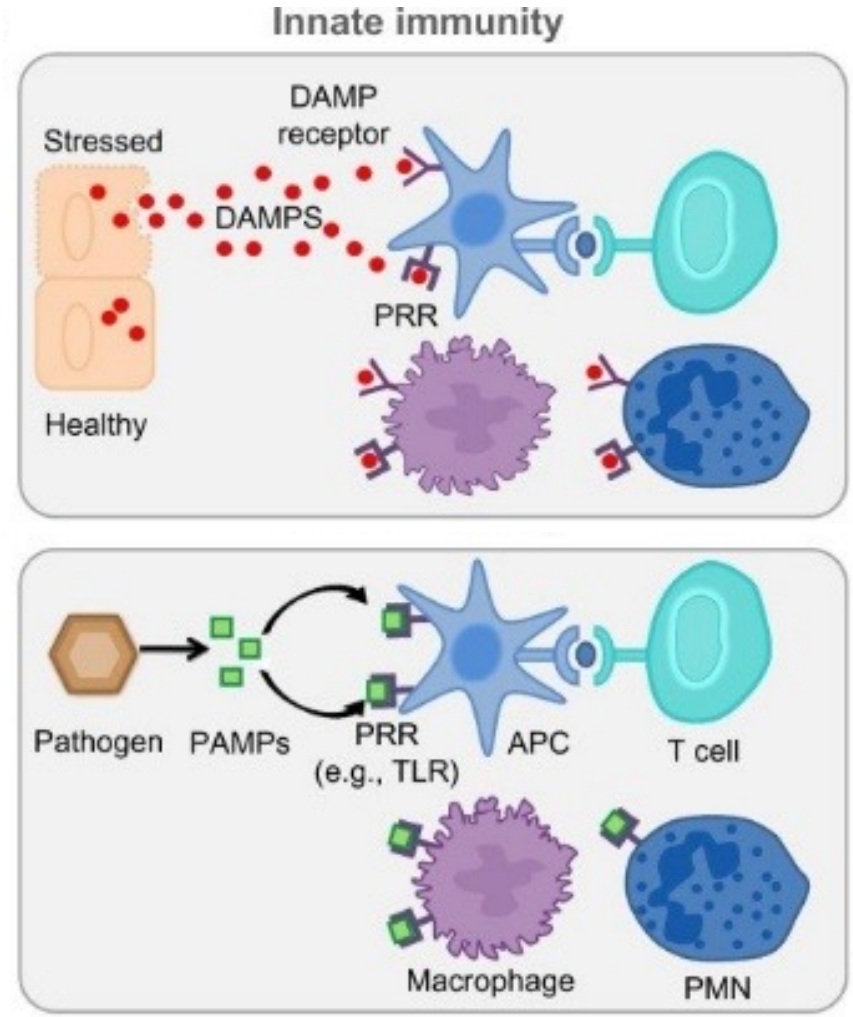


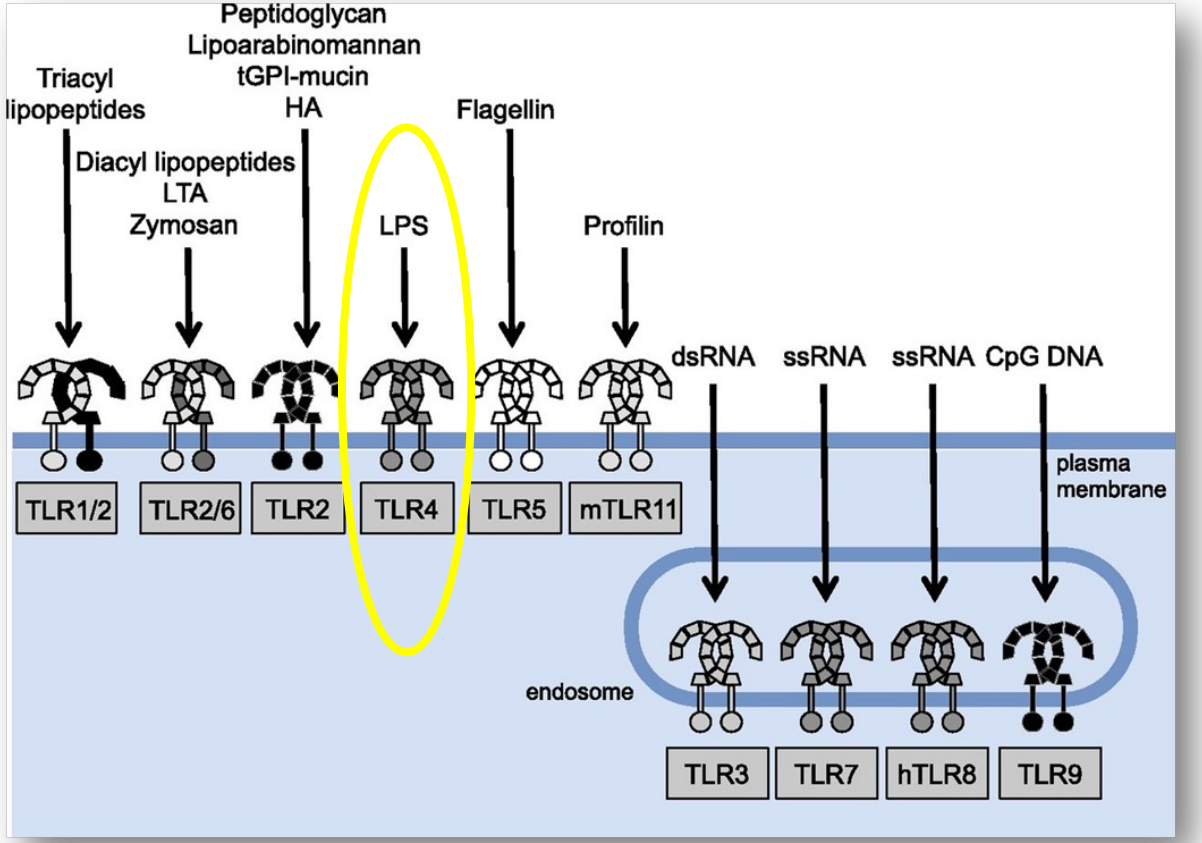
ALARMINAS

Allergy Therapeutics

Patrones moleculares asociados a daño, **DAMPs**
Patrones moleculares asociados a patógenos **PAMPs**

Receptores de reconocimiento de patrón, **PRRs**
TLRs (Toll like receptors): los más relacionados con las vacunas





Tang D et al. Immunol Rev 2012;249:158-75

O'Hagan DT et al. Drug Discov Today 2009;14:541-51

MPL | Seguridad

Allergy Therapeutics

1995

Se comercializa MPL

Fendrix® Cervarix

1999

Allergy Therapeutics lanza una nueva terapia ultra-corta de ITE con MPL

> 200,000 patients

2015

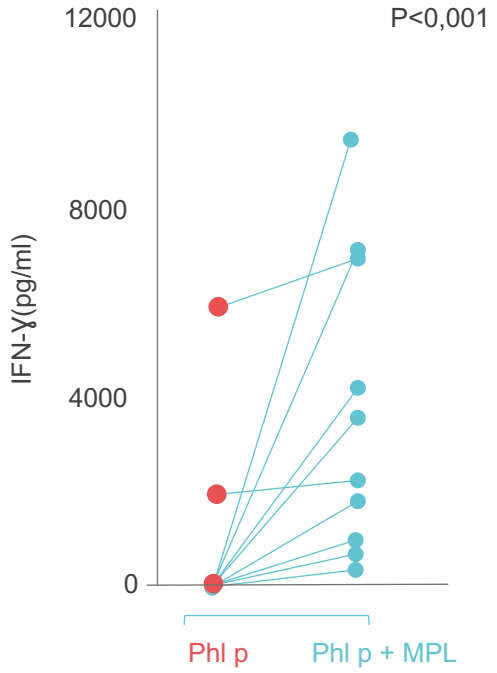
Primeras publicaciones sobre la caracterización de MPL-MCT. Reinicio de estudios clínicos en Europa y EEUU

SHINGRIX® Mosquirix®

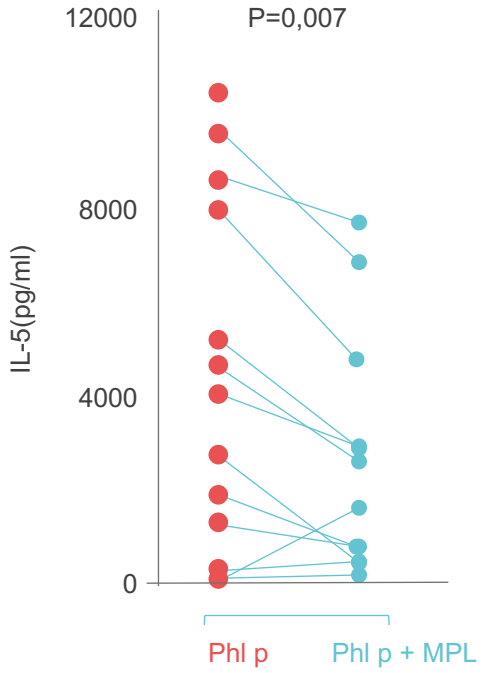
MPL | Inmunogenicidad

Allergy Therapeutics

MPL y la polarización de los linfocitos T



Inducción de IFN-gamma



Reducción de IL-5

Puggioni F et al. Allergy 2005; 60:678-84

CON ADYUVANTE MPL®

Allergy Therapeutics

Ventajas

- Buenas propiedades inmunomoduladoras
- No tóxico
- Ahorrador de dosis de alérgeno

Limitaciones

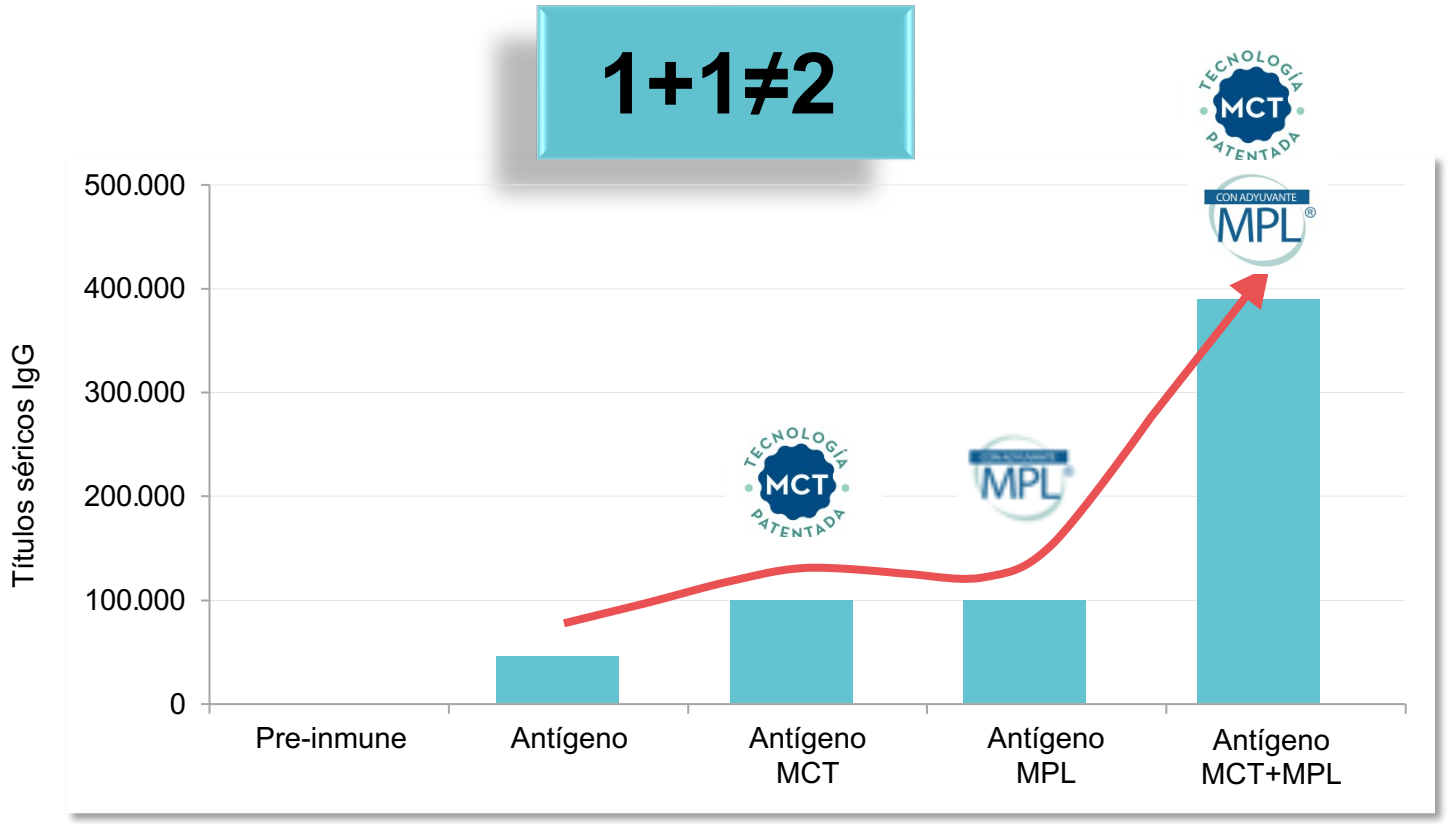
- Precio
- Procedimiento de fabricación sofisticado

Zubeldia, J M et al, 2019

Allergy Therapeutics

Se pueden combinar dos adyuvantes inmunopotenciadores

El uso de dos adyuvantes sinérgicos aumenta la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos



Ratones inmunizados con OVA + MCT + MPL

Wheeler AW et al. 2001

BENCARD
Adjuvant Systems

Allergy Therapeutics PLC

BAS Alpha

MicroCrystalline Tyrosine(MCT®)

- Naturally metabolised
- Established antigen binding capacity
- Extensive experience in humans
- Potent immune system potentiator
- Available in GMP grade with established stability

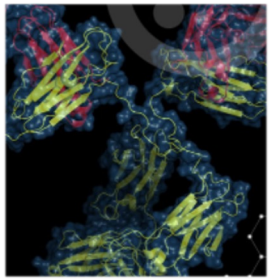
BAS Beta

AdSys-PS

Phosphatidylserine derivatives effect different antibody subclasses and their levels.

- DOPS – stimulator of IgG
- LOPS – stimulator of IgA
- SAPS – inhibitor of IgE

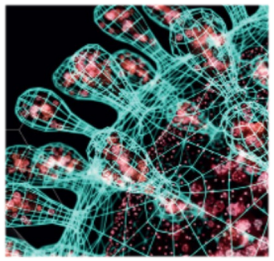
AdSys-PS exhibit no mutagenic properties or cytotoxic effects.



BAS Gamma

AdSys-VCT

- Dual power of MCT and Virus-like particles(VLP)
- Potential to enhance weakly reactive vaccine candidates
- VLP induces strong humoral and cellular immune responses
- MCT-VLP induces higher protective cellular immunity compared with other adjuvants



[Home Page - Bencard Adjuvant Systems (bencard-as.com)]

Allergy Therapeutics

¡Muchas gracias!

Bárbara Cases, PhD
Medical Science Liaison

barbara.cases@allergytherapeutics.com