



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Minuta Academia Nacional de Medicina

Título: Desarrollo de la vacuna AVX/COVID Patria en México: retos, resultados clínicos, implementación y perspectivas

Academia Nacional de Medicina. Miércoles 12 de marzo 9:00 horas.

Se inicia el simposio con las palabras de la Dra. Lourdes Basurto, secretaria general de la ANM. Presenta la Dra. Basurto a los miembros del presidium.

Comienza la Dra. Basurto por el presidente de la ANM, el Dr. Raúl Carrillo Esper; la Dra. Laura Bonifaz Alfonzo en representación del Maestro Zoé Robledo Aburto, Director General del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Dra. Rosana Pelayo Camacho, Titular de la Unidad de Educación e Investigación del IMSS; Dra. Mónica Guardo, Asesora en Enfermedades transmisibles en representación del Dr. José Moya, de la OPS; a la Dra. Natividad Neri Muñoz, Directora General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS; a la Dra. Laura Palomares Aguilera Directora del Instituto de Biotecnología de la UNAM; al Dr. José Ángel Villalobos, Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía; a la Dra. Yvonne Ronsenstein, Presidenta de la Asociación Mexicana de Inmunología; al Dr. Raúl Romero, representando al Dr. Benjamín Madrigal, presidente de la Academia Mexicana de Vacunología; al Dr. Héctor Villanueva, presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; a la Dra. María Elena Álvarez, exdirectora del CONHACYT, y a los distinguidos invitados ponentes e investigadores de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS.

Palabras del Dr. Raúl Carrillo Esper. Es una reunión de extrema importancia en torno a la vacunación, en particular por la vacuna AVX/PATRIA. Esta vacuna representa el esfuerzo conjunto para el desarrollo de la vacuna en el país, en particular al Dr. Constantino López Macías, Académico e investigador. Esto pone a México a la vanguardia de la investigación en el mundo. Da la bienvenida al Dr. Peter Palese, que dará una conferencia posteriormente. Lo importante también es dar el reconocimiento a los científicos mexicanos que han contribuido en el desarrollo de esta vacuna. Con lo anterior, esta actividad es trascendental para la ANM. Un país sin ciencia y tecnología será un país con esclavitud y esta afecta a la salud de su población. Gran esfuerzo del Dr. Constantino López para reunir a todos los ponentes y expertos en vacunología.

Palabras del Dr. Constantino López Macías, Coordinador del Simposio.

Saludos a los dirigentes de instituciones de salud, personalidades del gobierno y de la industria. Bienvenida a los investigadores del IMSS y agradecimiento al apoyo de la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Coordinación de Investigación en Salud (CIS). Agradecimiento a los ponentes nacionales y a los extranjeros, de forma especial a los miembros del Mount Sinai de EUA. A la ANM, su presidente y la secretaria general, así como a los académicos presentes. A AVIMEX, cuya contribución ha sido importante en el apoyo para el simposio y al Dr. Bernardo Lozano por todo el esfuerzo para el desarrollo de la vacuna. Describe el Dr. Constantino López las pandemias que han existido a lo largo de la historia. El control de las enfermedades a través de la higiene y el desarrollo de vacunas. Explica el proceso largo, costoso y multidisciplinario para el desarrollo de vacunas, inicialmente como prototipos que requieren buenas prácticas de manufactura y posteriormente inicia la investigación por fases I a IV, lo que lleva más de 10 años y muchos millones de dólares a través de la industria farmacéutica y sistemas reguladores. Además de las enfermedades transmisibles, está la progresión de las enfermedades no transmisibles, lo que imprime un doble reto, enfrentarse a tipos diferentes de pandemias. En México se tiene experiencia, pero con sistemas limitados, un ejemplo el caso de los Doctores Robins e Isibasi (en México), para el desarrollo de la vacuna contra la Salmonella a través de las porinas. El proyecto de la vacuna Patria es más que un reto, ha sido un logro que a través del Programa TRASLADA apoyado por la CIS a través de la dirección de la Dra. Bonifaz, apoya los esfuerzos de todos los investigadores.

Dr. Alejandro Macías Hernández. Médico internista e infectólogo.

Profesor titular de la Universidad de Guanajuato.

Agradece la invitación e inicia su plática sobre las vacunas ARNm (vacunas autoreplicantes), las de mayor circulación durante la pandemia de COVID-19, elaboradas por Moderna y Biontech de Pfizer. Mil millones de dosis aplicadas. Habla sobre los detractores de las vacunas que argumentaban sobre la probabilidad de desarrollar miocarditis; sin embargo, la posibilidad de desarrollar esta complicación cardiaca es mayor por la enfermedad, así es que la vacuna redujo la frecuencia de la presencia de esta cardiopatía. Vacunas de ADN también ofrecen ventaja por su estabilidad; porque pueden transportarse a temperatura ambiente. Se han aplicado en Japón e India, y ofrecen una posibilidad en lugares donde la cadena fría no es factible. Explicación de otro tipo de vacunas como las de Novavax, etc. Lo interesante son las plataformas que pueden producir millones de dosis; como ejemplo las vacunas a partir de Virus Like *Particles* (VLPs), que se usan para el desarrollo de múltiples vacunas. Comentó sobre la vacuna de AstraZeneca, que también recibió quejas por efectos laterales como las trombosis. De igual forma, la enfermedad produjo muchos problemas vasculares que las vacunas ayudaron a que fueran menores por reducir las complicaciones de los pacientes que adquirieron la enfermedad de COVID-19. La



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

vacuna mexicana con proteína Hexapro (Patria) que tiene seis residuos de prolina, con buenos resultados también. Esta vacuna estabiliza la configuración pre-fusión, expone epítopes diferentes, estables y busca actividad más allá del RBD. Es una vacuna que se puede actualizar, como recientemente lo demuestra una publicación en la que ya se cuenta con una subvariante de ómicron, y mantiene protección contra variantes ancestrales. Ahora se tienen las vacunas multivalentes, lo cual podría ser útil, sin embargo, dependerá de la dinámica de los virus en el futuro. Las vacunas nasales también serán una buena opción, con mejor inmunidad a través de la mucosa respiratoria porque reproducen el mecanismo de transmisión de la enfermedad. Soberanía en la producción de vacunas es lo que se debe procurar en México. Se tienen plataformas que facilitan ello.

Dr. Adolfo García Sastre

Profesor en los departamentos de microbiología y medicina. Director del instituto de salud global y patógenos de enfermedades emergentes del Mount Sinai.

Expone el trabajo sobre un vector vacunal obtenido del virus que produce la enfermedad de Newcastle. Trabajo que se ha desarrollado desde hace más de 30 años. Se utiliza como vector vacunal contra otras enfermedades, además de las que afectan a las aves. Se ha desarrollado un vector con virus atenuado, virus de RNA -que no se integra al DNA-, no tiene efectos adversos en humanos, ofrece gran estabilidad y se pueden insertar antígenos extra; además tiene actividad antitumoral -por matar selectivamente células cancerosas, demostrado en estudios de fase I.

Se inició la colaboración hace 20 años con AVIMEX para la generación de vacunas duales para enfermedades aviares (pollos), por ejemplo, la enfermedad por el virus de la influenza H5N1. Otros antígenos que se incorporan a la vacuna es H7N9. Habla sobre los mecanismos que explican la actividad antitumoral de las vacunas con la plataforma NDV (*Newcastle Derived Virus*), demostrado en modelos animales y en humanos, además de las ventajas de utilizar las vacunas con vectores de NDV en contra de diferentes enfermedades humanas y veterinarias, produciendo respuestas inmunogénicas y protectoras.

Dr. Florian Krammer.

Virólogo. Professor de la Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York.

Director del Ignaz Semmelweis Institute, Medical University of Vienna Austria.

Presentación en idioma inglés

Respuesta immune inducida por las vacunas que utilizan la plataforma NDV.

Esta vacuna a base de NDV puede ser cultivada en huevos o bien en cultivos celulares.

Puede ser administrada como organismo vivo a través de ruta mucosa (nasal),



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

vivo/inactivado, o por vía intramucosa (ruta sistémica). Lo anterior produce actividad inmunogénica y además protectora contra el SARS-CoV-2 spike protein. Describió el desarrollo de la vacuna en la fase I de la vacuna NDX-HXP-S en Tailandia. En el estudio clínico se formaron seis grupos a los que se les administraron diferentes concentraciones de la vacuna, además de un grupo placebo. Se incluyeron 35 voluntarios por grupo y se aplicó la vacuna dos veces vía intramuscular con intervalo de 4 semanas. Se mostraron los resultados de los análisis de la respuesta de la vacuna. Se pueden observar los títulos de anticuerpos neutralizantes que genera la vacuna en comparación con el grupo placebo. La vacuna mostró altos títulos de anticuerpos neutralizantes con las dos diferentes dosis que se probaron. Además mostraron neutralización cruzada con las variantes B.1.351 y la variante P.1. En términos generales, la vacuna inactivada NDV-HXP-S se evaluó como vacuna contra COVID-19 en muchos países y se licenció en Tailandia; es una vacuna inmunogénica e induce altos niveles de anticuerpos en personas naïve y en seropositivos; también induce respuestas de anticuerpos que ofrecen respuestas superiores a vacunas como la de AstraZeneca; induce respuestas más favorables en proporción a otras vacunas con plataforma a base de RNAm y finalmente la vía intranasal de la vacuna NDV-HXP-S induce una respuesta inmune de mucosas.

Dra. Georgina Paz.

Gerente de biología molecular. IIDEA del departamento de investigación y desarrollo de AVIMEX

Expone la forma de construcción de la vacuna PATRIA. Agradece los fondos federales para la generación de la vacuna.

Se utilizó la plataforma del Virus de Newcastle como vector de vacunas.

Presenta los antecedentes de la plataforma NDV para diferentes enfermedades. Una característica importante es la estabilidad del virus, lo que da seguridad para su uso.

En 2006 y 2013 se generaron las vacunas de interés veterinario en AVIMEX para H5N2 que afecta a aves de corral. Con este antecedente se comenzaron a generar otras vacunas contra otras enfermedades, ya que fue fácil incorporar otros genes. Es un vector que genera respuestas duales, de ahí que se tienen vacunas contra influenza aviar y contra influenza porcina. Se ha trabajado también para enfermedades como la larigotraqueitis. Estas capacidades dieron pie a la generación de la vacuna contra COVID-19.

Avimex destina más de 8.5% de su presupuesto en investigación y desarrollo, con incremento progresivo durante los años. Sus productos son vectores NDV, vector Adenoviral y Backbone PRB. En cuanto a la generación de recombinantes en NDV, este es un virus RNA negativo que con genética reversa aplicada puede usarse como vector,



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

utilizando diferentes cepas vacunales, estables -no genera enfermedad-, que se pueden utilizar en terapias veterinarias y en salud humana (tanto en enfermedades transmisibles como contra el cáncer). Los pasos que se siguieron para la generación de la vacuna: identificación de la clona infecciosa, rescate viral, purificación por ensayo en placa, escalamiento y finalmente la vacuna. El gen foráneo se inserta entre los genes P y M del virus de Newcastle, con secuencias regulatorias para la expresión en sistema NDV, usando la regla del sexteto, con repeticiones de adenina. El diseño generado por AVIMEX fue utilizando la proteína Spike. Se generaron varias versiones hasta encontrar la mejor opción (Spike S1S2).

Dra. Weina Sun

Assistant Professor. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Department of Microbiology.

A next generation of COVID-19 vaccine based on the Newcastle disease virus (NDV) vector.

Describe la inclusión de variantes del SARS-CoV-2. Se tiene en primer lugar una vacuna capaz de bloquear la infección y la transmisión de la enfermedad, generando respuestas de anticuerpos en la mucosa, confiriendo protección a través de la inoculación nasal de la vacuna, lo que también previene la enfermedad y la transmisión. Por otro lado, la generación de la vacuna multivalente confiere protección contra la variante omicron. Mostró los resultados en modelos murinos sobre como la vacunación intranasal, no la intramuscular, con NDV-HXP-S induce una respuesta mucosa local de tipo IgA. No solo en la mucosa respiratoria, también en otro tipo de mucosas en otras partes del organismo. Se producen anticuerpos neutralizantes con una sola dosis de vacuna en modelos animales (Hamsters).

De acuerdo con sus experimentos, la formulación multivalente de la vacuna NDV administrada vía nasal o intramuscular, confiere mejor protección en contra de la variante Omicron en modelos animales, más que la vacuna monovalente. Las vacunas trivalentes inducen mas anticuerpos neutralizantes con reacción cruzada, y previenen la replicación. La administración nasal de la trivalente suprimió la diseminación del virus de forma más eficiente. Las vacunas contra las variantes JN.1 y la KP.2 indujeron mayor cantidad de anticuerpos séricos y en mucosa que su variante homóloga. La formulación trivalente del la vacuna NDV-HXP-S de las variantes históricas y las recientes confieren actividades neutralizantes.

La plataforma basada en la vacuna NDV es costo efectiva; tanto las formas vivas como las inactivadas de la vacuna NDV son seguras para los humanos; las formas vivas indujeron inmunidad sistémica y de mucosas; se pueden formular vacunas



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

multivalentes con amplia protección y se pueden adaptar para otros patógenos (ej. NDV-H5 para uso veterinario).

Dra. Martha Torres

Investigadora en Ciencias Médicas y Titular de la Subdirección de Investigación Biomédica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Comienza su presentación con la mención de las tecnologías utilizadas en el INER para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna AVX/COVID-12. Pruebas realizadas en el laboratorio de inmunobiología: ELISA (para medición de anticuerpos específicos), Mirconneutralización (para determinar la neutralización viral), citometría de flujo (para análisis de células inmunes específicas), ELISpot (cuantificación de células productoras de mediadores inflamatorios como Interferón), y medición de citocinas por Luminex. Definieron la respuesta específica a la proteína Spike del virus de SARS-CoV-2. Se implementaron técnicas no normalizadas para evaluar la inmunogenicidad. Implementaron ISO 17025 con el objetivo de garantizar la competencia y generar los resultados válidos. Se garantizó la competencia del laboratorio de investigación con un sistema de gestión de la calidad. Se organizó un equipo con enfoque de gestión. Después de todo el esfuerzo se logró contar con instalaciones calificadas, equipo calificado, procesos metodológicos validados y personal altamente calificado.

La segunda parte del simposio fue un mesa redonda con los clínicos. Coordinado por el Dr. Aljandro Macías.

La primera ponencia fue por el Dr. Samuel Ponce de León Rosales, profesor titular de Medicina. Investigador Emérito del SNII. Jefe del laboratorio de microbioma.

Tema: Desarrollo de una nueva vacuna para COVID-19.

El primer esfuerzo comenzó con las actividades del Dr. Ponce de León, el Dr. Alejandro Macías y el Dr. Bernardo Lozano. Se comenzaron los trabajos y el resultado de ellos se publicó en Nature (Vaccines) con un manuscrito titulado *Interim safety and immunogenicity results from and NDV-based COVID-19 vaccine phase I trial in Mexico en el 2023*. Fue la primera vez en humanos voluntarios sanos (91) con tres diferentes dosis, diferentes vías (Nasal e IM). Se evaluó la seguridad. Se encontraron eventos adversos (sistémicos), como con otras vacunas y fueron similares. Se hicieron estudios para evaluar la inmunogenicidad. Sin eventos adversos graves. El análisis de estos resultados se sometió al grupo clínico sobre seguridad Fase I. El resultado de este grupo fue satisfactorio para continuar con la siguientes fases de estudio.

Dr. Niels Wachter, medico internista y responsable de las fases II y II/III del estudio sobre la vacuna Patria desarrollada en el IMSS.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Esta fase II se dio durante la fase de la variante Omicron (BA2 y BA5). Se incluyeron voluntarios con antecedentes de haber recibido algunas de las plataformas vacunales disponibles en México. Se ofreció la vacuna autorizada a los voluntarios del grupo placebo una vez medidos los datos requeridos para la comparación. Solo 20% de los voluntarios reclutados cumplieron con los criterios de inclusión, que deberían tener títulos de IgG anti-S menores de 2000. Hubo un grupo placebo, pero al final del estudio se les administró la vacuna de AstraZeneca. Cuatro grupos, dos IM y dos intranasal, con grupo activo y grupo placebo. Se evaluó la respuesta inmune celular y humoral, además de la seguridad y la frecuencia de eventos adversos. Estos últimos sí se presentaron y fueron leves (los habituales que se presentaron con los otros tipos de vacuna, cefalea y fiebre); no hubo muertes. Se construyó un área de estudios clínicos en la UMF20 del IMSS. Los resultados se publicaron en la revista *Vaccine*.

Dr. Arturo Galindo. Subdirector de epidemiología hospitalaria y control de calidad de la atención médica en el INCMNSZ.

Tema: Los estudios clínicos de fase II y III.

Se realizó durante la pandemia con variante Omicron XBB. Se comparó con la vacuna AstraZeneca. Se incluyeron 7 centros con más de 4000 sujetos. Para la fase II 422 y la fase III 1417 y la fase III extendida poco más de 4000 personas. Se incluyeron también sujetos mayores de 65 años, obesos, diabéticos, hipertensos, con tabaquismo y enfermedades cardiovasculares. La vía de inoculación fue IM. Efectos adversos fueron comparables con la vacuna adenoviral (AstraZeneca). Cefalea, mialgia y fatiga como eventos adversos; ninguna muerte. Además de los efectos en la zona de aplicación. Concluye su ponencia describiendo las características del centro de estudios del INCMNSZ, con la numeralía de sujetos que se incluyeron.

Comenzó la sesión de preguntas y respuestas. Se discutieron los retos que se tuvieron que vencer durante la pandemia para poder lograr el desarrollo del proyecto de la vacuna PATRIA.

Dr. Constantino López Macías

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del IMSS.

Explica los conceptos de la inmunidad, la inmunidad natural por vacunación y la híbrida, que es cuando la persona se infecta, adquiere inmunidad y además se vacuna. Esta última confiere protección contra las formas graves. Es por ello que la necesidad de una vacuna es real; mantener la inmunidad híbrida es una necesidad.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

La vacuna Patria inició con estudios preclínicos en cerdos, en los que se demostró su seguridad.

Los sueros de personas infectadas con la primera variante sí reconocen a la vacuna Patria, porque los anticuerpos reconocen a los epítomos, en especial los de las variantes de preocupación. Las personas vacunadas con dos tipos de vacunas de RNA también reconocen los epítomos de Patria. La vacuna Patria sí estimula linfocitos T de pacientes con COVID-19. También los linfocitos de voluntarios vacunados son capaces de reconocer los epítomos de la vacuna Patria. Es por ello que la vacuna Patria se puede utilizar como refuerzo.

Muestra además los resultados del estudio de fase 1 de la vacuna Patria en relación con la concentración de anticuerpos neutralizantes. La respuesta con el tiempo, luego de alcanzar cifras altas, va cayendo.

Muestra los resultados de la fase II del estudio de Patria, con vacuna administrada por vía nasal e intramuscular. El resultado fue que los sujetos mostraron respuesta cruzada, observado por la elevación en las concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos fueron mayores por la vía intramuscular, además tuvo una mejor respuesta humoral. La vía intramuscular fue superior a la vía nasal. Esta fue la razón de utilizar la forma IM para la fase III. En esta fase la vacuna indujo anticuerpos neutralizantes contra la primera variante, pero también se observó con la variante omicron. Sigue generando respuesta de anticuerpos por inmunidad cruzada. Además, se hicieron estudios de no inferioridad con respecto a la vacuna AstraZeneca. El análisis de inmunopunteo mostró, finalmente, no inferioridad con respecto a la vacuna de AstraZeneca, requerimiento solicitado por la OMS. El vector del virus de Newcastle, no genera la producción de anticuerpos neutralizantes, por lo que se puede seguir usando como plataforma.

Se comenta un trabajo realizado por la Dra. Sonia M. Pérez Tapia y el Dr. Juan Almagro, un estudio con una vacuna actualizada AVX/COVID-12 BA, que demostró es segura y bien tolerada en ensayos preclínicos. Se observó que la respuesta es buena contra la proteína S. Estos experimentos en modelos murinos también. La inmunización con la vacuna actualizada indujo anticuerpos neutralizantes contra la variante ancestral así como las variantes actualizadas.

En conclusión. La vacuna AVX/COVID-12 BA es segura, bien tolerada e inmunogénica en ratones. Induce respuesta de anticuerpos neutralizantes contra diversos sublinajes de Omicron. Funciona como dosis de refuerzo homólogo y en combinación con AVX/COVID-12 Wu como refuerzo heterólogo. Es un candidato prometedor para actualizar la vacuna AVX/COVID-12 Wu como dosis de refuerzo en la población. Se destaca la adaptabilidad de la plataforma vacunal NVD para el desarrollo de vacunas actualizadas contra variantes de interés y/u otras patologías.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Dr. Bernardo Lozano Doubernard

Director General de los laboratorios AVIMEX

Presentación de aspectos de la vacuna Patria.

Orígenes, retos, aprendizajes y futuro.

El desarrollo de la vacuna AVX/COVID-12, Patria se realizó con la convergencia de Fondos Federales en su parte clínica a través de convenio de CONHACYT (hoy SECIHTI). Patria® es una marca registrada por el Gobierno de México a través de SECIHTI. Avimex está obligado a utilizarla en el producto desarrollado. SECIHTI recibirá regalías por la comercialización de Patria y por lo pronto, solo puede comercializarse a través del Gobierno Federal.

Los cuatro mensajes: Patria surge del dominio de una tecnología, de la capacidad de desarrollar productos y ponerlos en el mercado y de una buena gestión de la propiedad intelectual.

El inicio se da en un entorno adverso para el desarrollo de vacunas y producción de vacunas, que aún no está resuelto. El desarrollo se finca en cinco pilares: el diseño del producto, el desarrollo clínico y la infraestructura para producción, soportados por las finanzas y el cumplimiento normativo. Los retos y aprendizajes son múltiples y hay que aprovecharlo para sostener lo logrado y mejorar el ecosistema para el desarrollo de nuevas vacunas pandémicas.

Describe nuevamente el vector LaSota como capacidad para poder iniciar todo el esfuerzo descrito. Productos de Avimex que se tenían para aves, cerdos, lanzados en 2007. Con el prototipo de AVIMEX se buscó quién lo podría realizar en México. Entonces, la experiencia de la tecnología y con coronavirus para animales, para acelerar una nueva tecnología en humanos. Entorno complicado desde el punto de vista financiero, infraestructura industrial, políticas públicas, empresas con vocación de innovación dispuestas al riesgo. Considerando que había en el mundo más de 300 proyectos contra COVID-19, AstraZeneca, Novavax, Moderna, Johnson & Johnson y Pfizer, fueron las principales. Se invirtieron 10 mil millones de dólares.

Qué alternativas existían para generar una vacuna para los mexicanos?. De ahí CONHACYT que sacó una convocatoria para el desarrollo de una vacuna. Avimex propuso la plataforma tecnológica, la experiencia en la producción de vacunas veterinarias. La alianza público-privada fue extraordinaria. El gobierno invirtió 450 millones y 900 millones AVIMEX. Además Avimex propuso las alianzas tecnológicas y derechos de uso de plataformas vacunales, desarrollo de producto, desarrollo de procesos, inversión para infraestructura nueva (dos plantas, la piloto y la industrial). La parte pública apoyó los proyectos del ecosistema (BSL-3, SGC para obtener BPLs). Financiamiento de fases clínicas y coordinación con el Gobierno Federal.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Los pilares del proyecto fueron el desarrollo del producto, el desarrollo clínico (seguridad y eficacia), y desarrollo industrial. Además del proceso regulatorio-COFEPRIS y el Financiamiento. Mount Sinai colaboró en algunas pruebas de biología molecular, algunas pruebas in vitro, y pruebas preclínicas. El CONHACYT apoyó en la fase I de seguridad, en la fase 2 de inmunogenicidad, en la fase 3 de eficacia. Amexcid también colaboró en la Fase 1.

Principales retos de proyectos: inexistencia de infraestructura para experimentos preclínicos. Falta de insumos: anticuerpos, células, pseudovirus, kits diagnóstico, etc. Falta de experiencia en diseño y ejecución de estudios de primera vez en humanos (fase 1) en el ecosistema de investigación clínica. Inexistencia de infraestructura para producir lote experimental bajo BPF. Se construyó una planta de bajo volumen (BPF) en marzo 2021, luz verde para producción de lotes para la fase clínica. La primera aplicación de la vacuna en fase 1 fue el 26 de mayo 2021.

Otros retos fueron los retrasos en entregas de insumos y equipos, críticos para cumplimiento de las normas. Inexistencia de técnicas validadas de laboratorio para protocolos clínicos. Desarrollo del estudio durante la variante omicron, menos de 10% de los voluntarios admitidos en F2R. Limitaciones de la disposición y tamaño de plantas, por lo que se tuvo que hacer una planta de producción industrial, con licencia sanitaria y con BPF, que se logró hasta octubre de 2023.

Otros retos, endurecimiento de la regulación internacional por mayores datos sobre otras vacunas, la obtención de las BPF de la planta industria en un tiempo breve. Falta de claridad en la regulación sanitaria sobre el mecanismo para autorizar la nueva variante. Falta de estandarización de las pruebas en ratones con las nuevas cepas de omicron JN.1 y KP.2 y las BSL-3.

Aprendizajes: con un proyecto que trasciende a todos, se puede hacer. La unión de industria, gobierno y academia.

El apoyo del proyecto al ecosistema, después de 4 años, ahora ya empiezan a cambiar las características hacia una posibilidad mayor.

Compartir el riesgo entre la industria y el gobierno, con enfermedades infecciosas (otras pandemias), y otras enfermedades como cáncer. Siendo congruentes con One Health. Con más tecnologías (rNDV, mRNA, AdV).

La idea es que vengan otras empresas y que se puedan producir en México más vacunas.

El desarrollo de Patria es un buen modelo de colaboración de la IP con el Gobierno Federal. Tenemos que seguir mejorando el ecosistema del Desarrollo de vacunas innovadoras. La mancuerna IP/Gobierno Federal tiene que aumentar sus inversiones en salud, y en desarrollo de vacunas. Es muy relevante tener un plan integral para la siguiente pandemia que nos permita proteger a la población de manera ágil y segura.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Dr. Peter Palese

Profesor de Microbiología en el Departamento de Microbiología del Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York.

Tema: La pandemia que viene.

Describe las pandemias a través de la historia, la plaga en el siglo VI, la peste negra (1347-1351), la diferentes de Influenza (1918/1919, 1957, 1968, 1977, 2009), COVID-19.

Qué es lo que constituye una pandemia? Depende de lo que se utiliza como definición. Describe los diferentes virus de influenza que han generado las pandemias, comenzando desde el H1N1 en el 1918 hasta pH1N1 del siglo XXI.

Describe la mortalidad de las pandemias de influenza, comenzando por la de 1918 con 50 millones de muertes, y hace mención de una publicación hecha por el Dr. García Sastre, participante en este simposio, cuyo título fue *Characterization of the reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus*, publicado en Science en 2005. Describe los componentes del virus de la influenza a través de una microfotografía. También habla sobre los subtipos de influenza y los tipos de hemaglutininas (17 tipos). Describe los virus H5N1, que afecta a millones de aves en 49 estados, y detectado inicialmente en Escocia en 1959. Describe la visión de una vacuna universal para el virus de la influenza basada en quimeras de hemaglutininas. Describe el interés que existe, a través de los accesos a PUBMED, sobre diferentes virus, representando el primer lugar el virus de inmunodeficiencia humana y el segundo lugar los coronavirus. Difícil predecir las siguiente pandemia cuándo será.

Dra. María Elena Alvarez Bullya.

Palabras de cierre.

Agradece a la ANM y a los organizadores del Simposio.

Felicita a los ponentes y a las instituciones públicas y del gobierno.

Avimex y su magnífico equipo por sus esfuerzo.

También reconoce a los que confiaron el a ciencia y en instituciones nacionales en un momento difícil, durante la pandemia.

Habla de los ventiladores mecánicos como otro logro.

El concepto de una Salud es muy importante, y ella deja claro que es importante una investigación con visión humanística.

El Dr. Constantino López Macías, agradece al personal de la ANM y al personal de la UIMIQ.

Cierre del evento con las palabras del Dr. Carillo Esper.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vicepresidenta

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretaria General

Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Tesorero

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Secretario Adjunto

Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Fue una sesión parteaguas. Agradece a todos los participantes como ponentes.

La importancia y trascendencia de la sesión es porque se deja ver que México tiene la capacidad de desarrollar proyectos como el que se presentó.

Esta sesión fue importante por todos los profesores que participaron.

Esta sesión confirma la importancia de la vacunación como medida de prevención para las enfermedades.

Esta sesión mostró que la cooperación entre la IP y el gobierno puede existir en el marco de la transparencia, la colaboración y un objetivo común, que es la preservación de la salud y la reducción de la mortalidad.

En México existen empresas de talla mundial, queda claro en esta sesión.

Pone en alto a los investigadores mexicanos, que en forma callada siguen trabajando por el bien de México.

También reconoce a los tomadores de decisiones. Propuestas sin presupuesto es demagogia. México es un gran país como se demuestra en esta sesión.

Agradece a los miembros del presidium por su participación y bonomía.

Fin del evento

Dr. Eduardo Ferat

Secretario adjunto.