

ENTREGA DEL REPORTE FINAL DE LA VACUNA QUIVAX CONTRA COVID-19



Dr. Juan Joel Mosqueda Gualito
Dra. Lineth J Vega Rojas
Dra. Teresa García Gasca



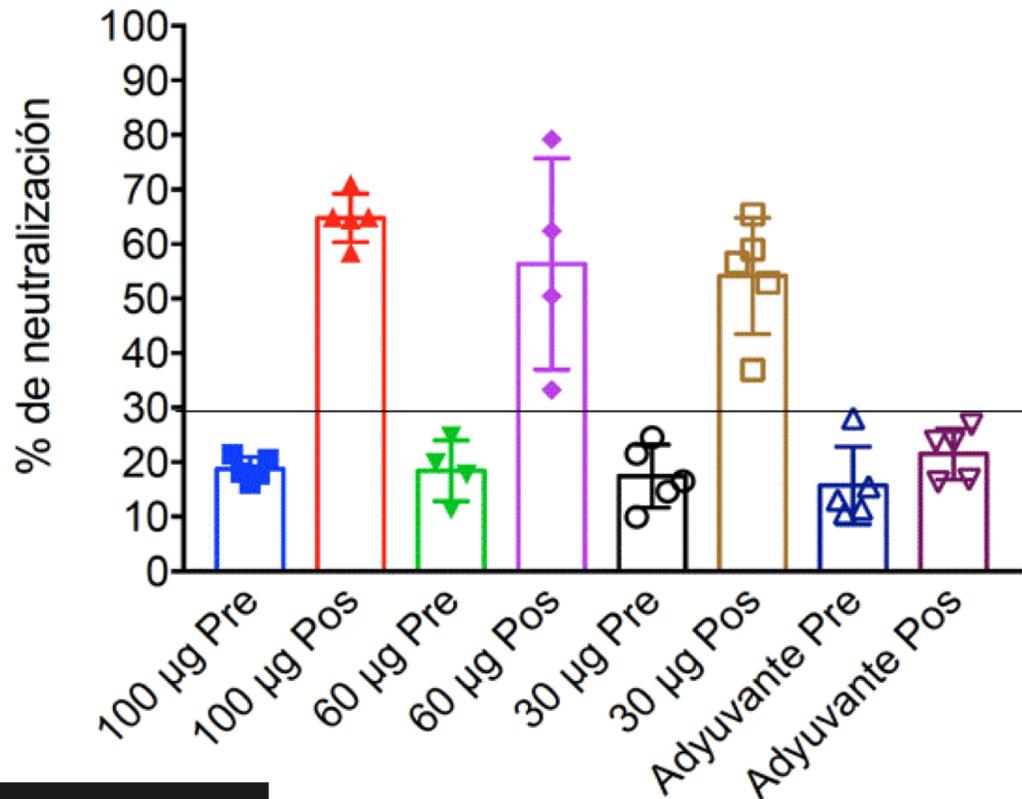
¿Por qué seguir desarrollando y evaluando vacunas contra COVID-19?

- Las vacunas actuales fueron aprobadas con la cepa ancestral (Wuhan).
- Han surgido variantes de preocupación desde entonces: alfa, beta, gamma, delta y ómicron.
- La aparición de una variante nueva incrementa el número de casos.
- Las vacunas impiden la diseminación de la enfermedad y por consecuencia, impiden la aparición de nuevas variantes.
- Se necesitan más plataformas de desarrollar vacunas.
- El objetivo es mejorar la respuesta inmunitaria, bajar el costo de producción, incrementar la vida de anaquel de la vacuna, o disminuir los efectos adversos, etc.

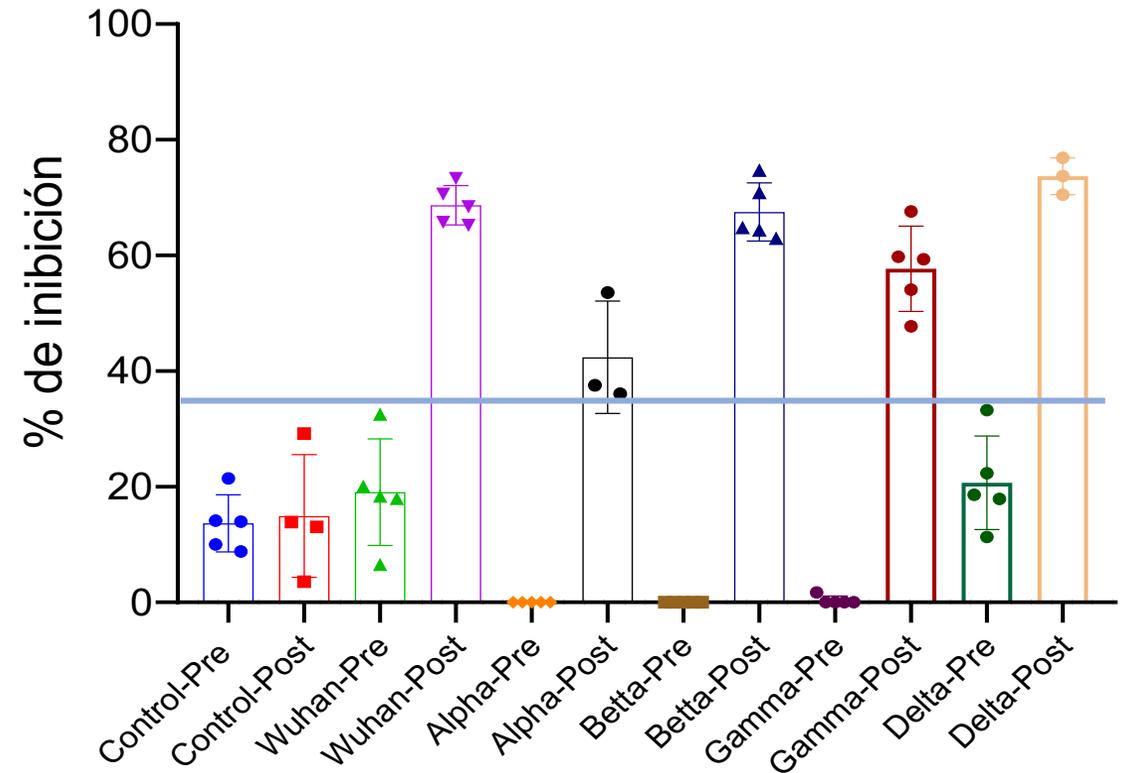
Ensayos de neutralización simulada

- Ensayos con RBD y ACE-2 recombinantes. Colaboración UNAM y CIAD
- Ensayos de ELISA competitiva

Sueros de cerdo: Cepa ancestral

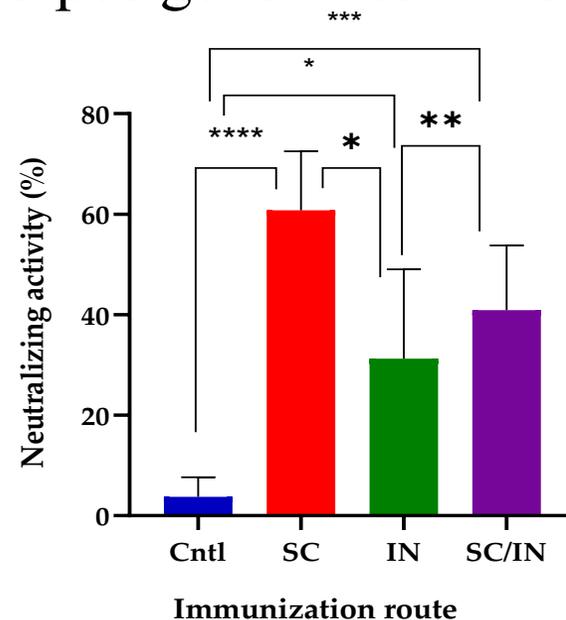


Sueros de cerdo: Variantes de preocupación



Esquema de inmunización vía intranasal

- Dr. Marco Antonio Vega López. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, CDMX, México.
- Dosis con QUIVAX intranasales en cerdos vietnamitas.
- Los animales vacunados por vía intranasal desarrollaron anticuerpos séricos de tipo IgA e IgG. Los anticuerpos generados tuvieron capacidad neutralizante.



2

Rediseño de QUIVAX: diseño cosmopolita

La construcción proteica está compuesta de seis péptidos del RBD de la proteína S del SARS-CoV-2.

Cinco de los seis péptidos se repiten dos veces para generar mayor respuesta inmunitaria.

Tienen sustituciones de aminoácidos para representar a todas la variantes de preocupación (VOC): Alfa, Beta, Gama, Delta y Ómicron.

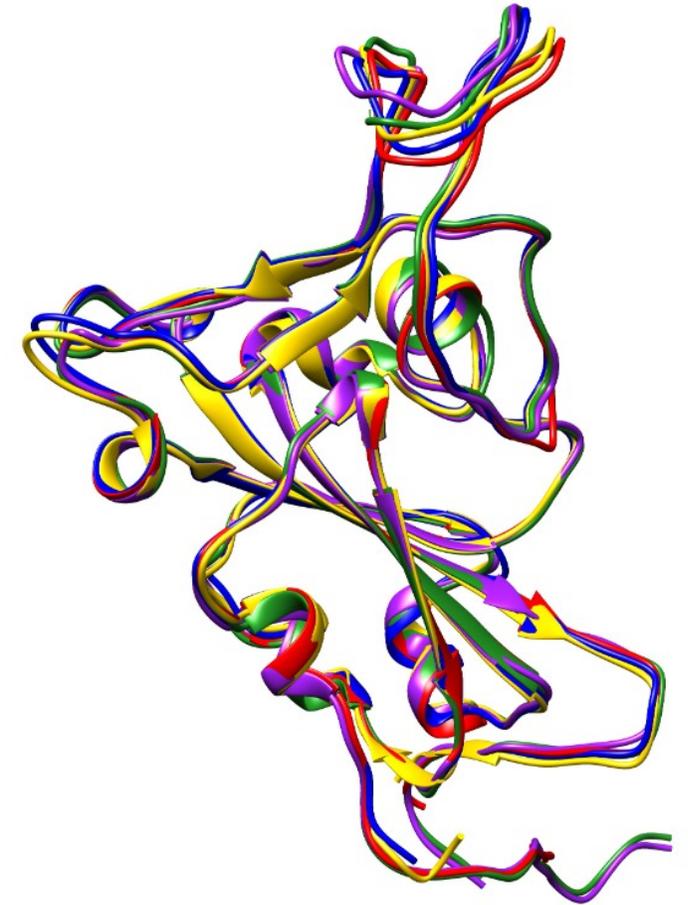
**QuiVax
Cosmopolita (2.1)**



Docking Molecular

- Los péptidos de QUIVAX son reconocidos por anticuerpos neutralizantes específicos a otras variantes.
- El matchmaking y el alineamiento de secuencias demuestran que la estructura no cambia mucho y que el RBD se mantiene conservado

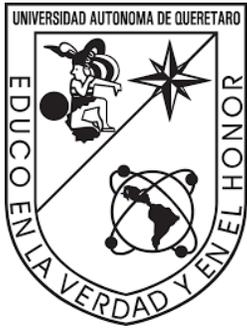
MC Iván Corona Guerrero.



Rojo = Omicron
Verde = Alfa
Morado = Beta
Amarillo = Delta
Azul = Wuhan

QUIVAX 2.1



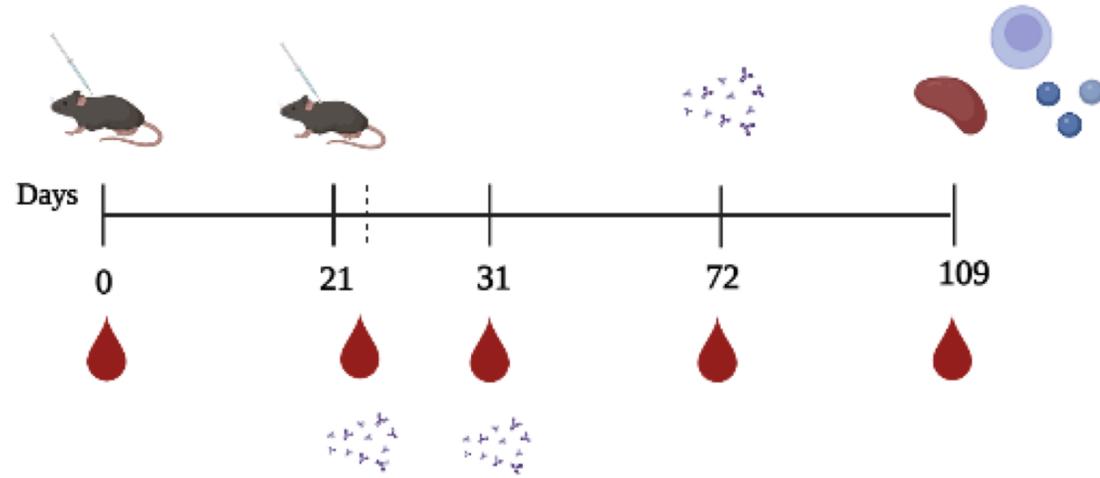


Resultados de la evaluación de la dosis y el adyuvante de la vacuna QUIVAX Cosmopolita (2.1)

Dra. Lineth J. Vega Rojas



Diseño experimental



C57BL6

9-10 Semanas



Grupos

Primer experimento

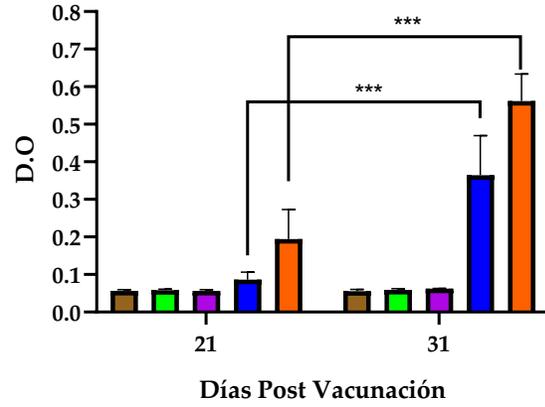
- 1 Quivax (20 μg) + Adju-Phos + MPLA
- 2 Quivax (20 μg) + Alhydrogel + MPLA
- 3 Quivax (60 μg) + Adju-Phos + MPLA
- 4 Quivax (60 μg) + Alhydrogel + MPLA
- 5 Adju-Phos + MPLA
- 6 Alhydrogel + MPLA

Segundo experimento

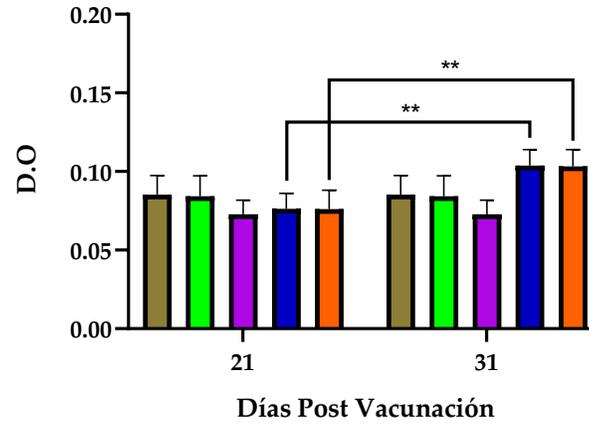
- 1 Quivax (60 μg) + Adju-Phos
- 2 Adju-Phos

Resultados

Anticuerpos totales IgG, 1:400
(60 µg)

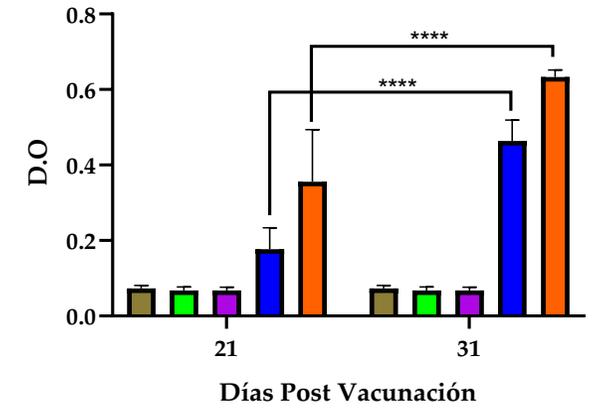


Anticuerpos Totales IgM, 1:400
(60 µg)

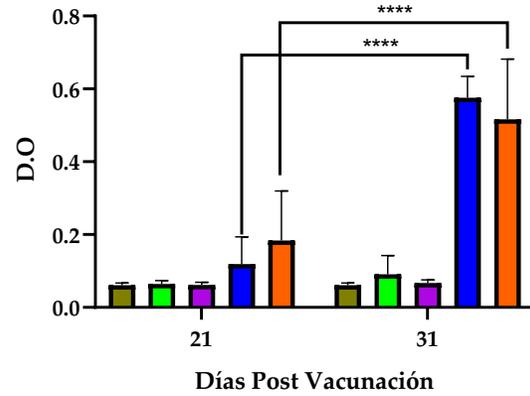


Anticuerpos totales

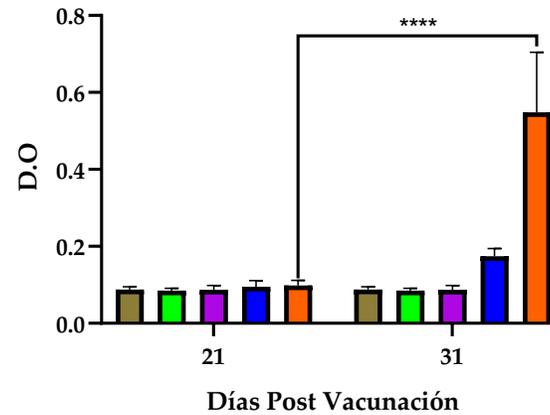
Anticuerpos Total IgG_{2b}, 1:400
(60 µg)



Anticuerpos Totales IgG₁, 1:400
(60 µg)

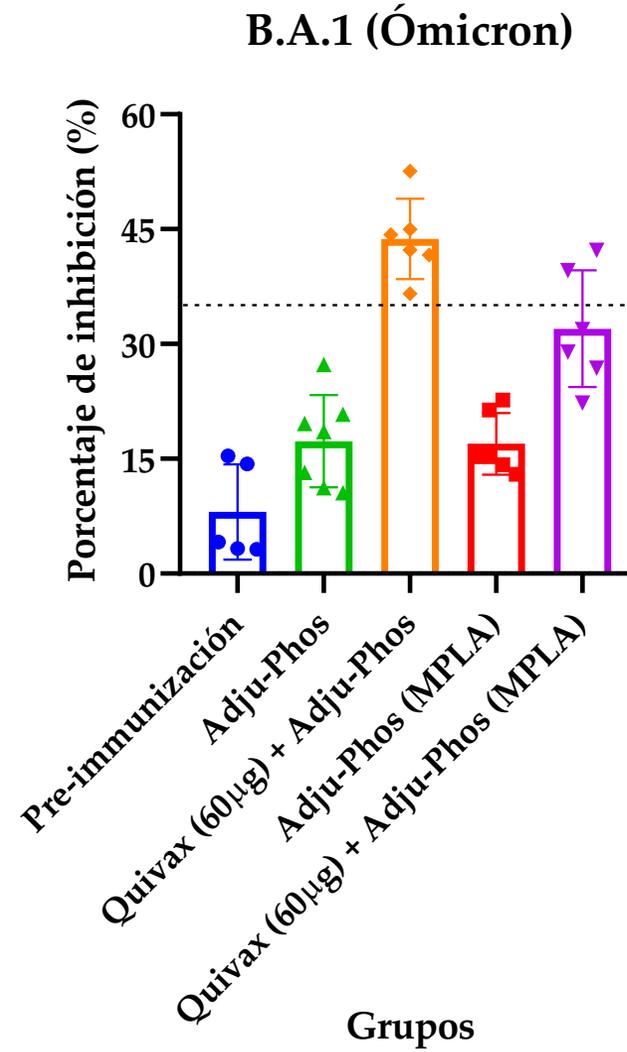
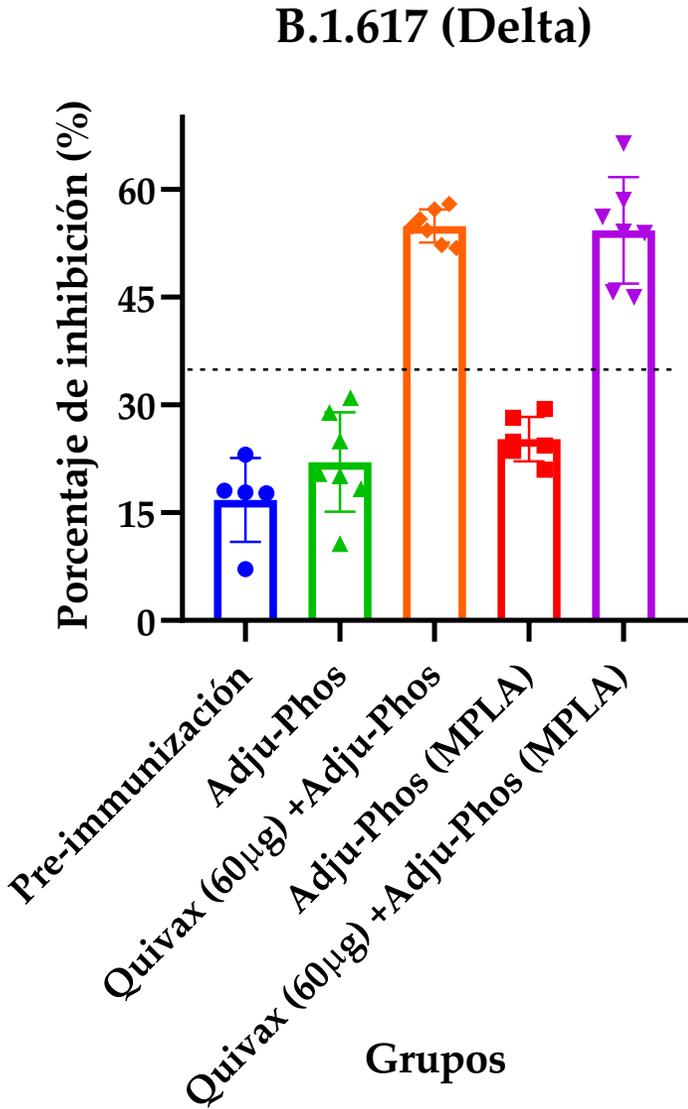


Anticuerpos Totales IgG_{2a}, 1:400
(60 µg)

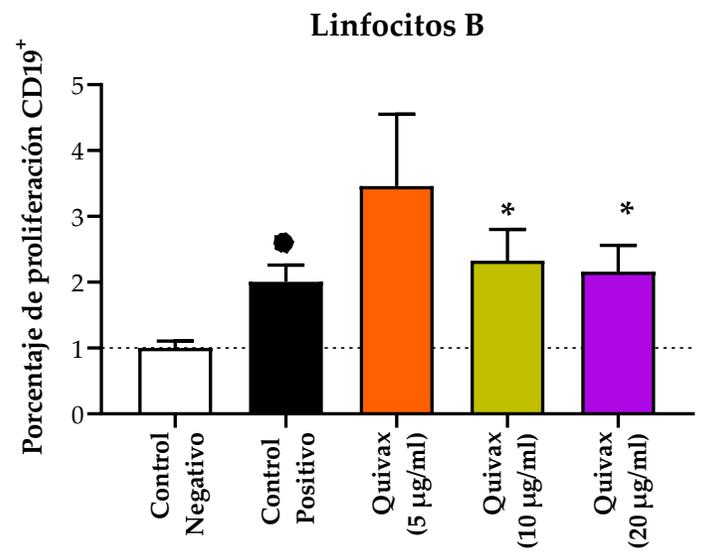
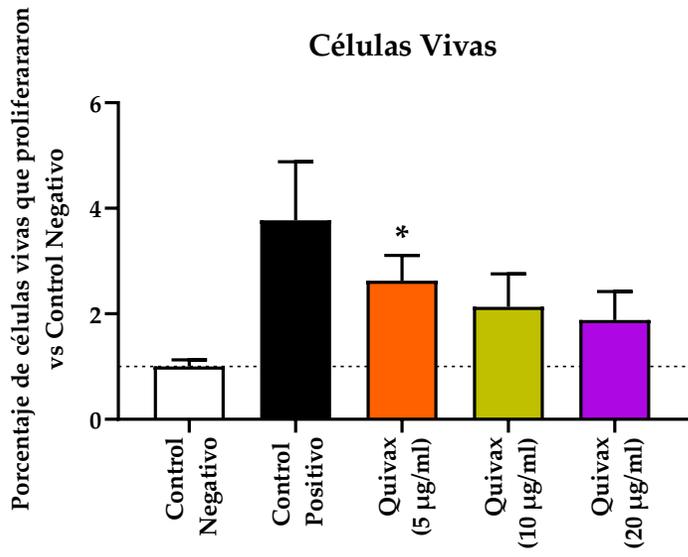


- Pre-immunization
- Adhydrogel
- Adju-Phos
- Quivax + Alhydrogel
- Quivax + Adju-Phos

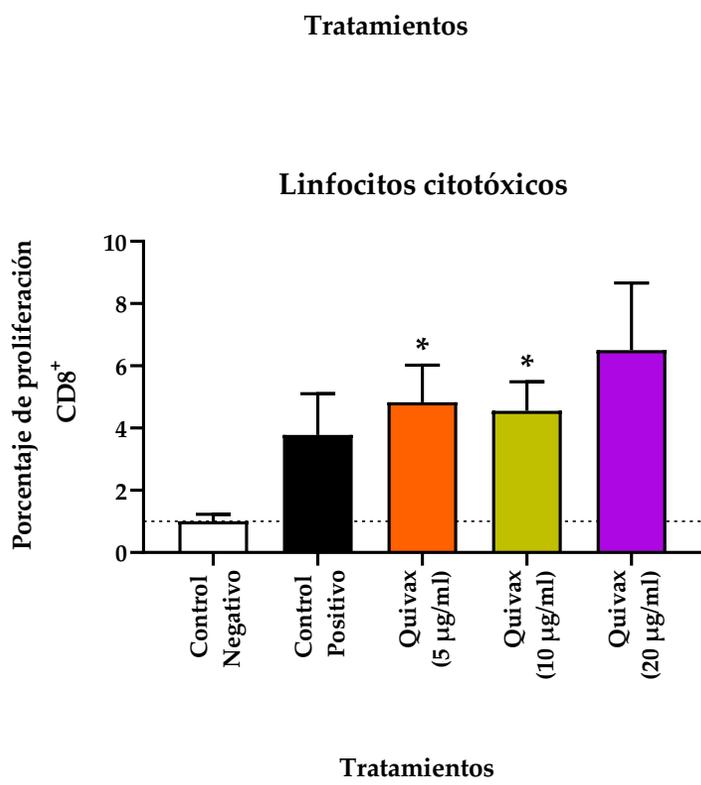
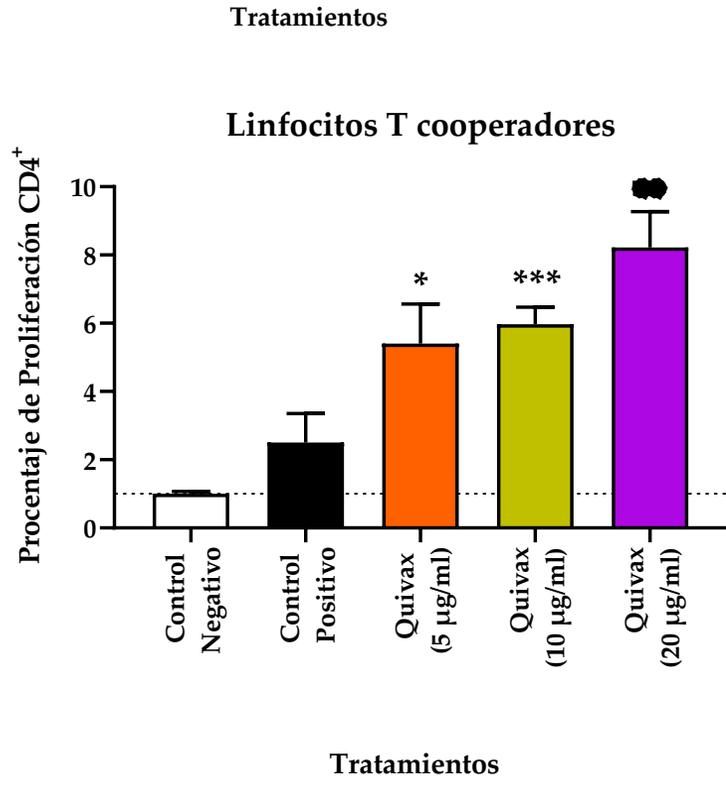
Resultados



Resultados



Proliferación celular



Conclusiones de esta etapa

- Quivax 2.1 genera anticuerpos IgG, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgG₁ tras un esquema de inmunización completo (subcutáneo), con los adyuvantes de aluminio, sin embargo, Adju-Phos presenta mejores títulos de anticuerpos.
- Quivax 2.1 neutraliza la variante Delta y Ómicron en un experimento de neutralización simulada.
- La formulación de Quivax 2.1 con Adju-Phos y MPLA inducen la generación de anticuerpos hacia una respuesta Th1, que es el tipo de respuesta con patógenos intracelulares.
- Esta información está lista para enviarse a publicar.

Prueba piloto dosis-respuesta Quivax 2.1



- Cinética de 0 a 80 μg
- Análisis de la expresión de anticuerpos IgM e IgG
- Ensayo de capacidad neutralizante de los anticuerpos

Cinética de 0 a 80 μg de Quivax 2.1

Concentración requerida Quivax:

4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$

Inicio: 23 mayo de 2022

Reporte final recibido 8 de mayo 2023

Ratones: Hembras C57BL/6

n=3 por cada concentración a evaluar.

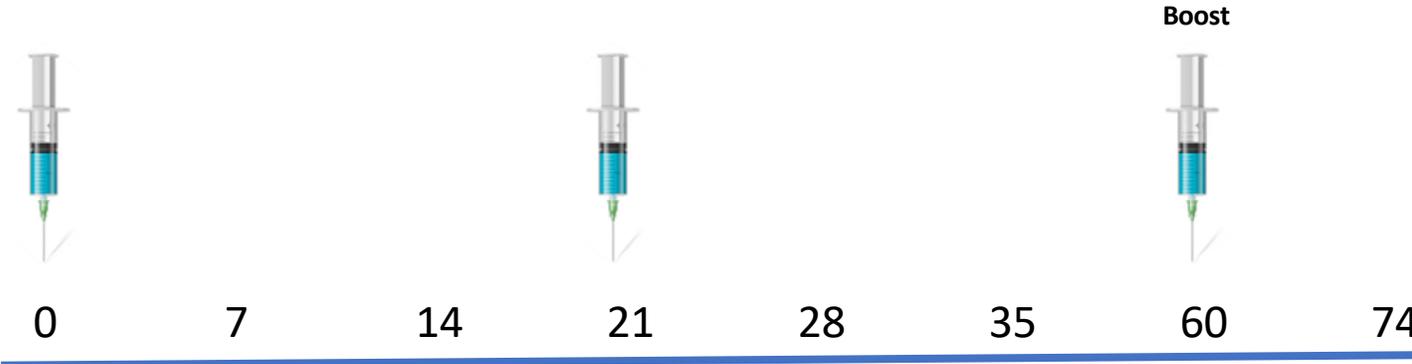
Dosis (μg)	0	1	5	10	20	30	40	50	60	70	80
Quivax (μL)	0	0.25	1.25	2.5	5	7.5	10	12.5	15	17.5	20
Sol. salina (μL)	25	24.75	23.75	22.5	20	17.5	15	12.5	10	7.5	5
Adjuvante (μL)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

Inmunización Piloto Dosis -Respuesta

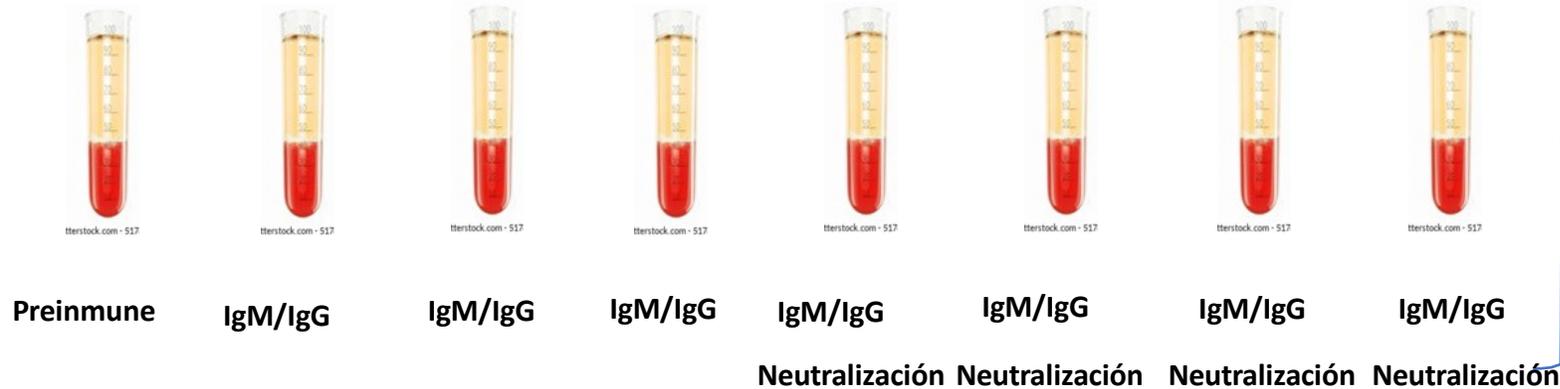
Vía Intramuscular: 50 µl: 0-80 µg

Días: 0, 21 y 60 (boost)

Adyuvante: Adju-Phos



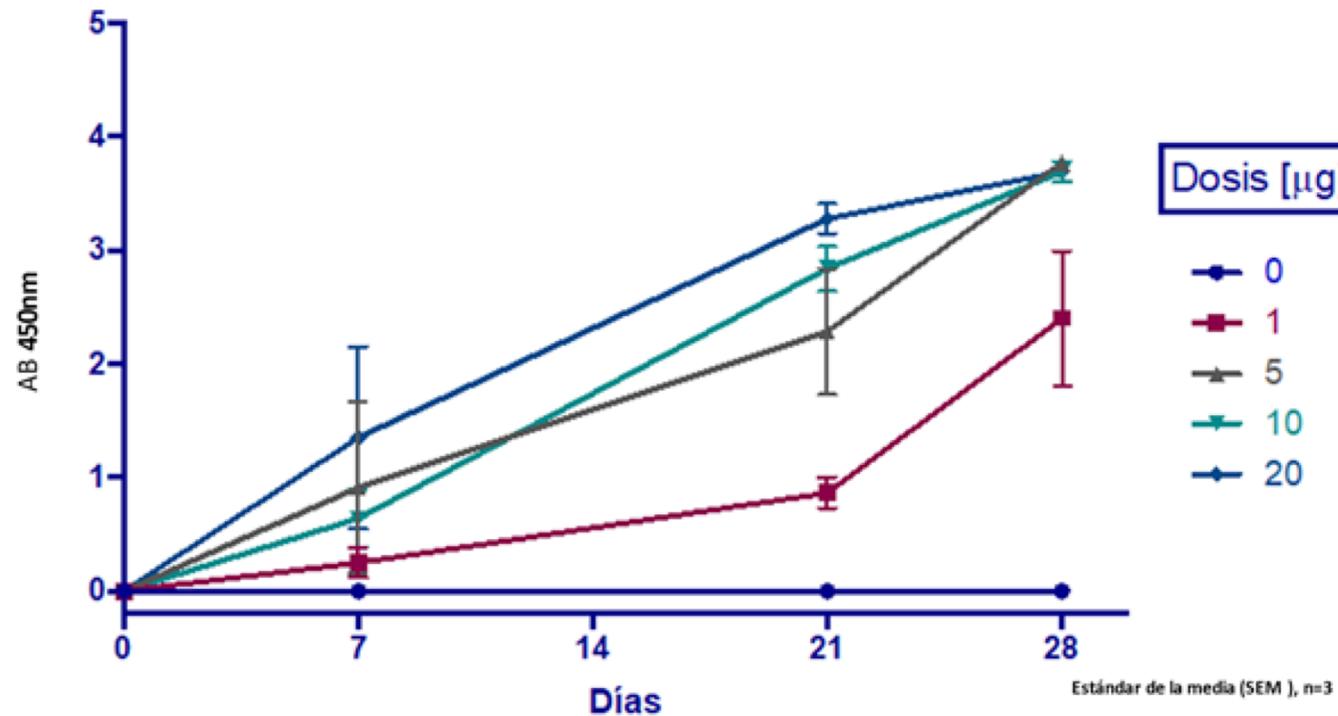
Toma de muestra y análisis



ENSAYOS DE:
-IgG/IgM

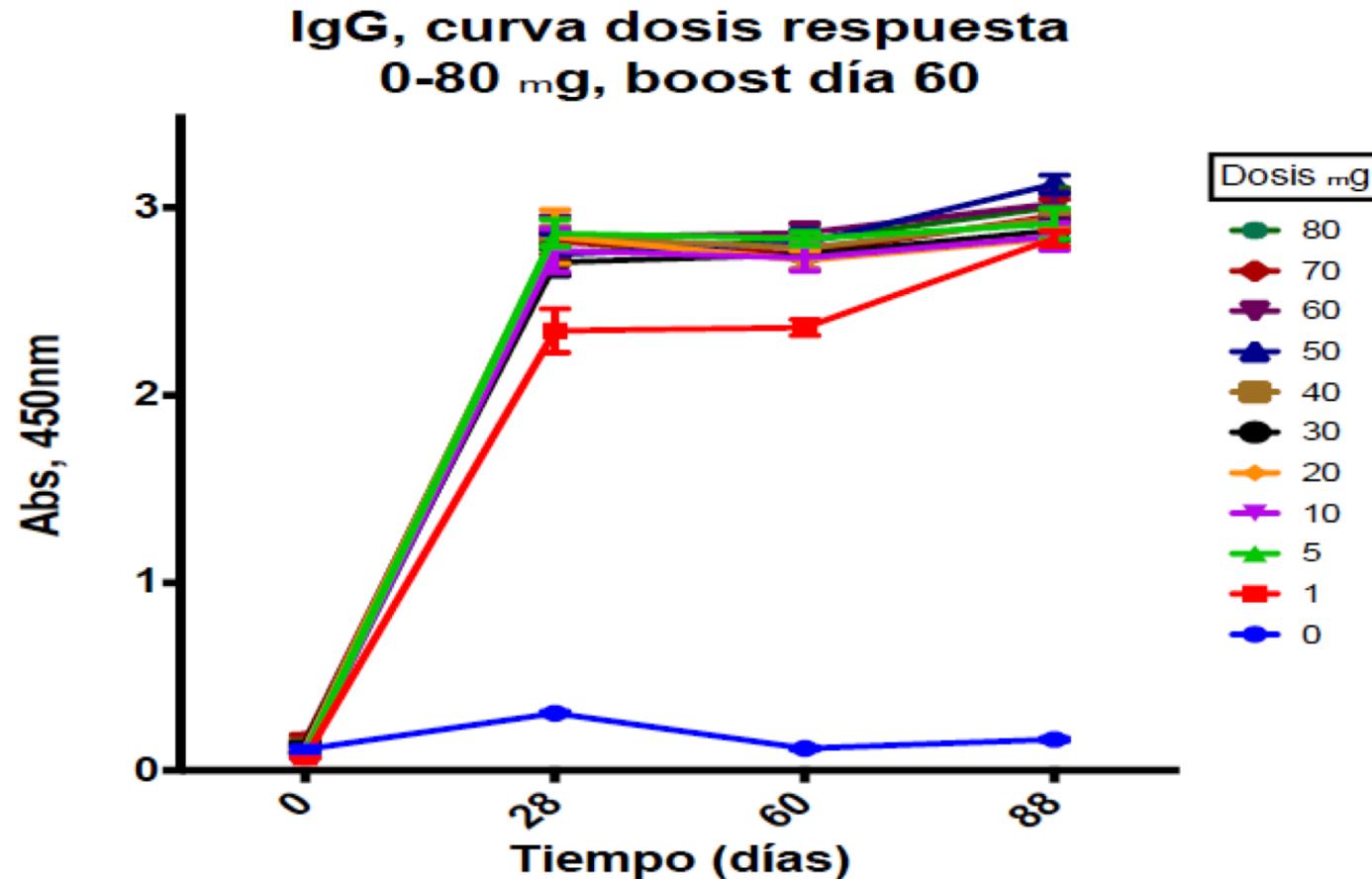
-Neutralización

Quivax 2.1 y adyuvante Adju-Phos induce una fuerte respuesta inmune humoral en ratón.



ELISA con todos los sueros 1:1000, de las dosis de 0-20 μg

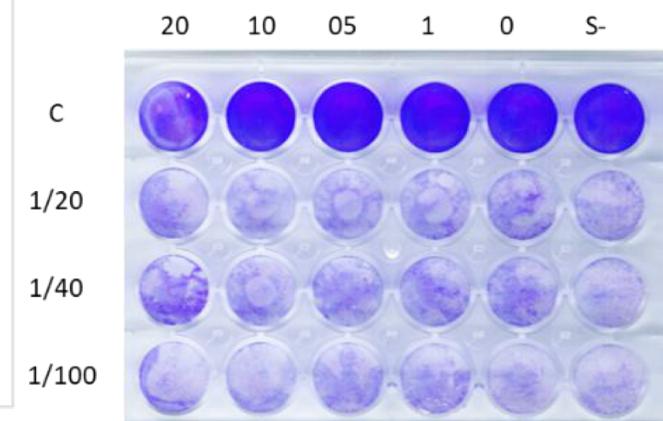
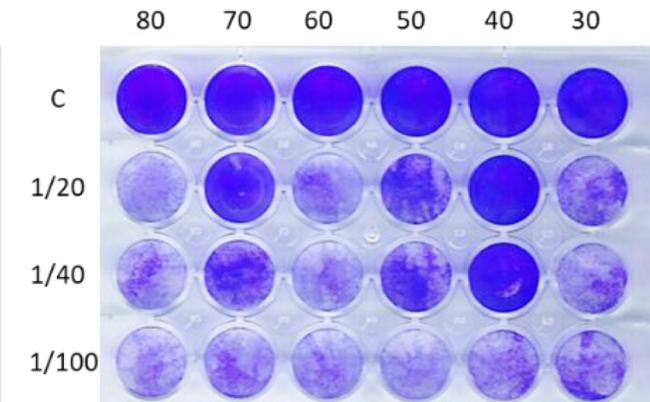
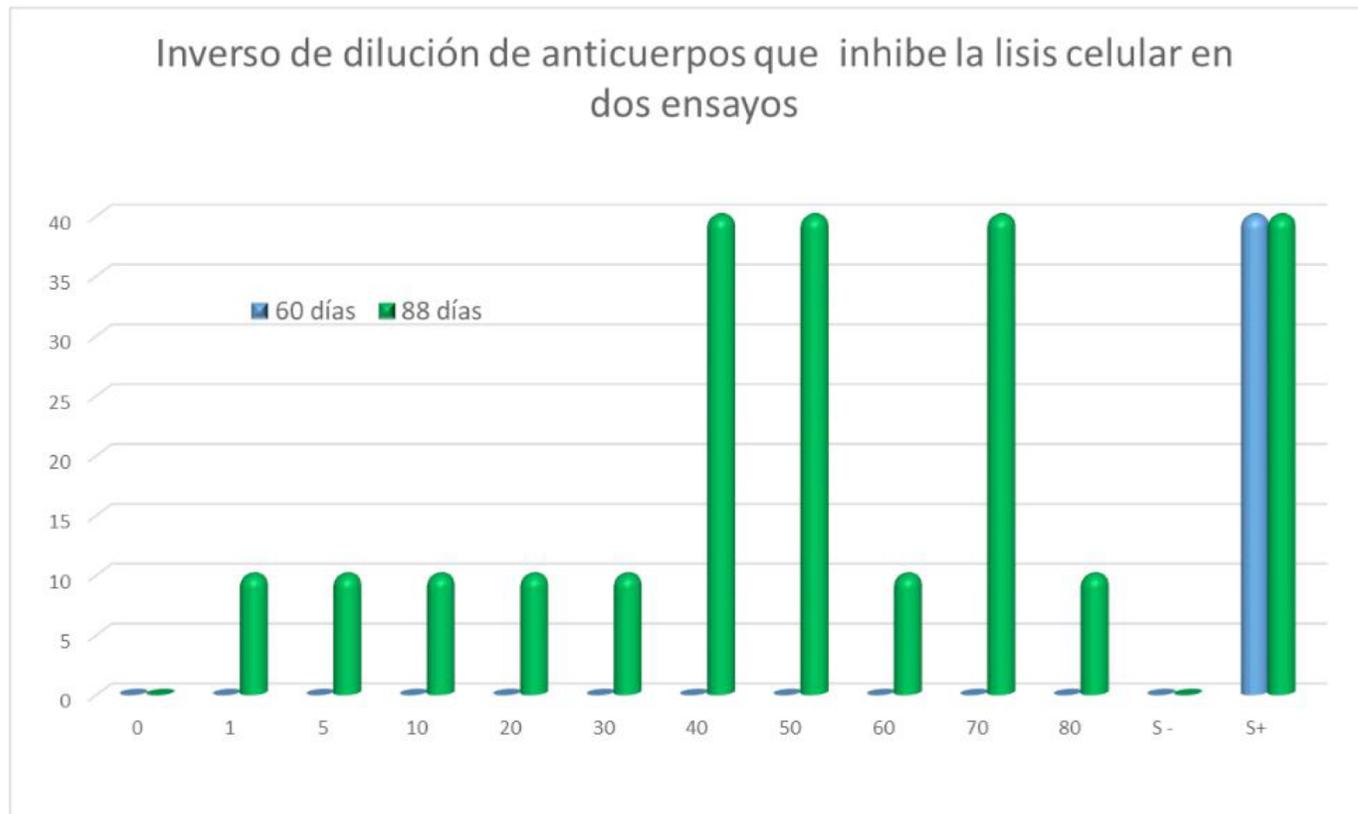
Dosis de refuerzo de Quivax 2.1 a los 60 días, induce una leve respuesta inmune humoral en ratón.



Dosis de refuerzo de Quivax 2.1 a los 60 días, induce una leve respuesta de anticuerpos neutralizantes.

“...en las dosis de 40, 50, y 70 μg con diluciones de 1:40 fue posible observar el 100% de inhibición del efecto citopático...”

Titulación de anticuerpos neutralizante 28 días post-booster



Conclusiones del estudio piloto realizado por el CINVESTAV

- En el ensayo de neutralización por la aplicación de la proteína Quivax 2.1, los resultados sugieren que si se generan anticuerpos neutralizantes después de un refuerzo o booster a los 60 días de la primera inoculación, el nivel de anticuerpos es muy moderado.
- Se debe considerar que el antígeno utilizado no era puro y que los contaminantes pudieron influir en el comportamiento de la respuesta de IgG y de la inflamación de la zona de inoculación.
- Los animales inmunizados en los dos esquemas de inmunización (con y sin adyuvante) desarrollaron respuesta inmune celular.
- De acuerdo con el tipo de adyuvante que se utilizó (AdjuPhos), se esperaba una respuesta inmune celular tipo TH2; sin embargo, la respuesta fue TH1.
- La respuesta TH1 se pudo observar también en los ratones inmunizados con Quivax 2.1 sin adyuvante.
- **RECOMENDACIÓN: INICIAR ENSAYOS PRECLINICOS CUANDO SE TENGA LA CERTEZA DE LA CALIDAD FARMACEUTICA DE LA VACUNA.**

Registro de patente

- Solicitud de patente: "SECUENCIAS QUIMÉRICAS DE AMINOÁCIDOS PARA SU USO COMO VACUNA CONTRA SARS-COV-2".

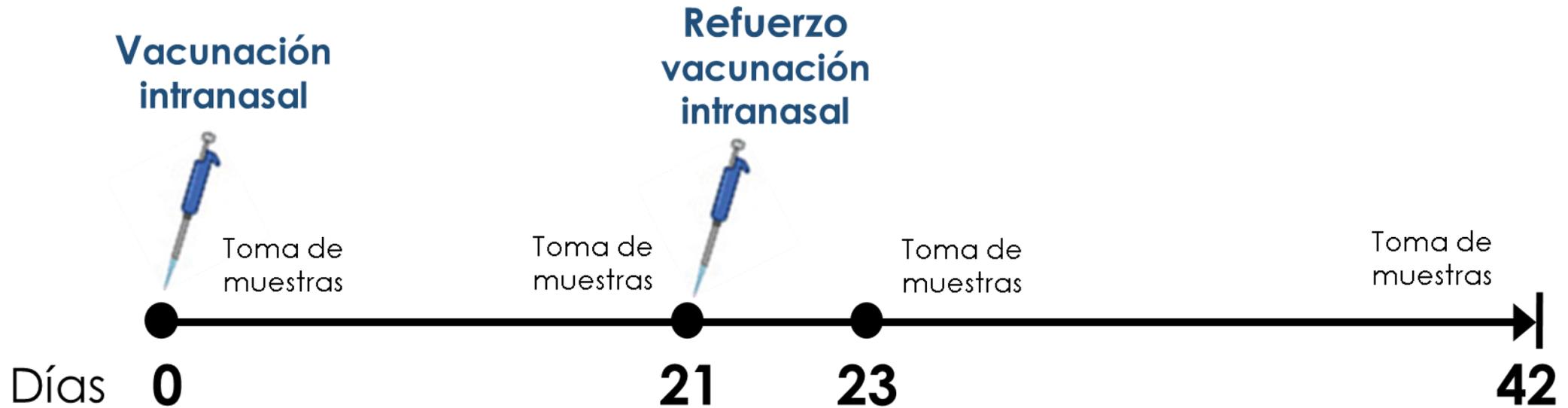
Número de expediente: MX/a/2021/012438. Fecha de ingreso: 08/10/2021.

Examen de forma aprobado: 19/10/2022.

Dr. Alberto Pastrana Palma
Dirección de Innovación de la UAQ

3

Esquema de inmunización vía intranasal utilizando un prototipo de nanopartículas desarrollado por la UAQ



Dr. Héctor Paul Reyes Pool
Facultad de Ingeniería



4

Quivax Multivariante Plus Ultra (3.1).

Secuencias de aminoácidos

Variante Alfa

YQAGSTPCNGV**K**GFNCYFPLAGGTQSYGFQPTY**Y**GVGYQPYR

Variante Beta

YQAGSTPCNGV**K**GFNCYFPLAGGTQSYGFQPTY**Y**GVGYQPYR

Variante Delta

YQAGSTPCNGV**K**GFNCYFPLAGGTQSYGFQPTY**Y**GVGYQPYR

Variante Ómicron

YQAGSTPCNGV**A**GFNCYFPLAGGT**K**SYGFRPTY**Y**GVGHQPYR

Región conservada

Región conservada

Proteína Spike del coronavirus



Se encontraron 5 regiones conservadas de tamaño entre 15 a 21 aminoácidos. Se ensamblaron para formar una proteína quimérica multiepitópica llamada Plus Ultra (QUIVAX 3.1)



Evaluación individual de los péptidos en modelo lepidórido



Evaluación como vacuna quimérica en modelo murino



5

Vacuna de RNA mensajero

- Se comenzó un proyecto para diseñar un prototipo de vacuna de RNA.
- Se está colaborando con el Dr. Greco Hernández del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y su grupo de trabajo.
- Se diseñaron los genes sintéticos y se obtuvieron de forma comercial.
- La Dra. Erika Alejandra García Hernández, especialista en moléculas de RNA está realizando este proyecto.
- Se continúan las pruebas para obtener el material genético para la producción de las primeras moléculas a evaluar como vacuna.

Dr. Greco Hernández.
Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

Productos generados

- Un manuscrito científico aceptado en *Frontiers in immunology* (dos más en preparación).
- Tres tesis: una de maestría y dos de licenciatura:
 - Juan Carlos Rivera Ballesteros. LM
 - Edgar Hurtado Mendoza. MVZ
 - Andrés Velasco Elizondo. MCB
- Una patente aprobada de forma.
- Cuatro convenios de colaboración con instituciones nacionales y empresas:
 - Grupo Alpharma
 - Laboratorio de especialidades Inmunológicas (LEI)
 - Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA)

frontiers | Frontiers in Immunology

TYPE Original Research
PUBLISHED xx xx 2023
DOI 10.3389/fimmu.2023.1276950

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Morten Agertoug Nielsen,
University of Copenhagen, Denmark

REVIEWED BY
Tanushree Dangl,
Northwestern University, United States
Ravi Kant,
Nirma University, India

*CORRESPONDENCE
Juan Mosqueda
✉ joel.mosqueda@uaq.mx
Teresa García-Gasca
✉ tggasca@uaq.edu.mx

PRESENT ADDRESS
Miguel Ángel Mercado-Uriostegui,
Universidad Tecnológica de México,
Campus Querétaro, Santiago de
Querétaro, Querétaro, Mexico
Alma Susana Mejía-López,
Universidad Tecnológica de México,
Campus Querétaro, Santiago de
Querétaro, Querétaro, Mexico

RECEIVED 13 August 2023
ACCEPTED 28 November 2023
PUBLISHED xx xx 2023

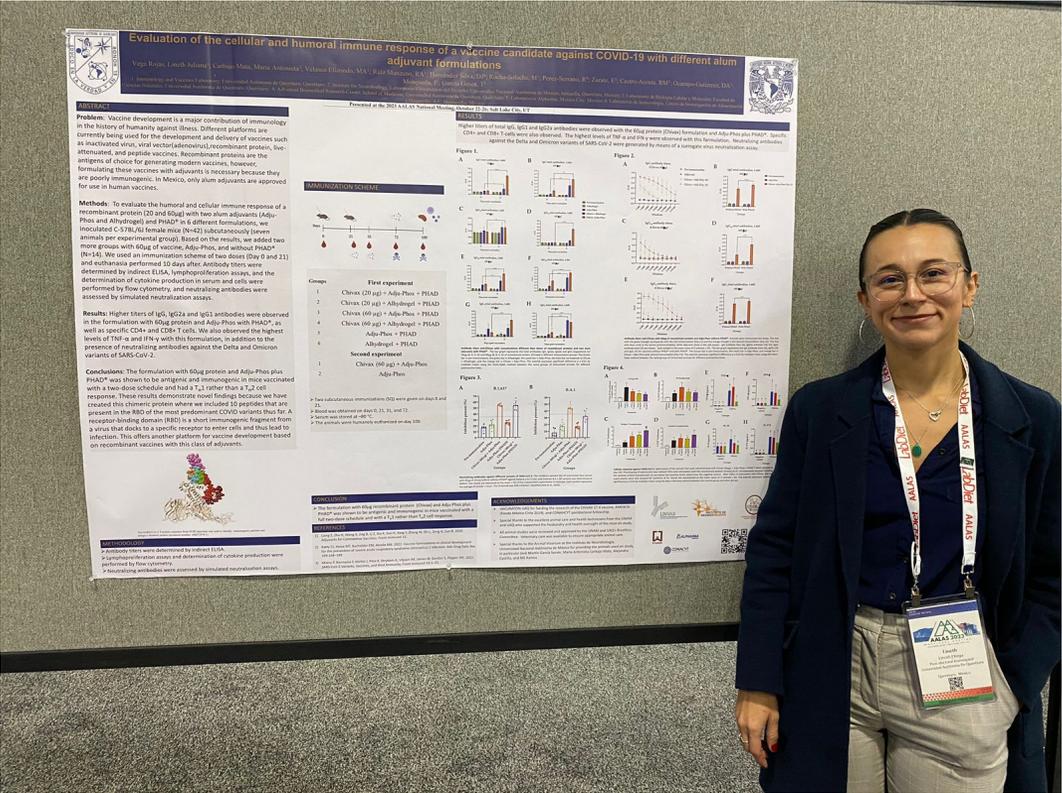
CITATION

Evaluation of the humoral and mucosal immune response of a multiepitope vaccine against COVID-19 in pigs

Juan Mosqueda^{1*}, Diego Josimar Hernandez-Silva¹, Marco Antonio Vega-López², Lineth J. Vega-Rojas¹, Rolando Beltrán³, Andres Velasco Elizondo¹, María del Carmen Ramírez-Estudillo², Mario Fragoso-Saavedra², Chyntia Perez-Almeida¹, Jesús Hernández⁴, Edgar A. Melgoza-González⁴, Diana Hinojosa-Trujillo⁴, Miguel Ángel Mercado-Uriostegui^{1†}, Alma Susana Mejía-López^{1†}, Carlos Rivera-Ballesteros¹ and Teresa García-Gasca^{5*}

¹Immunology and Vaccines Laboratory, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro, Carretera a Chichimequillas, Querétaro Querétaro, Mexico, ²Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Infección y Patogénesis Molecular, Laboratorio de Inmunobiología de las Mucosas, CDMX, Mexico, ³Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico, ⁴Laboratorio de Inmunología, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Mexico, ⁵Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, Mexico

Productos generados



- Cinco prototipos de vacuna desarrollados por la UAQ:
 - Dos prototipos totalmente evaluados con respuestas celulares, humorales y de neutralización de las variantes de preocupación.
 - Dos prototipos de vacuna proteínica para administración intranasal, uno con demostrados efectos humorales y celulares. Un segundo, basado en nanopartículas, en evaluación.
 - Un prototipo de moléculas de RNAm como vacuna contra el COVID-19 (Dr. Greco Hernández, Instituto Nacional de Cancerología).
- 7 resúmenes en congresos nacionales e internacionales.

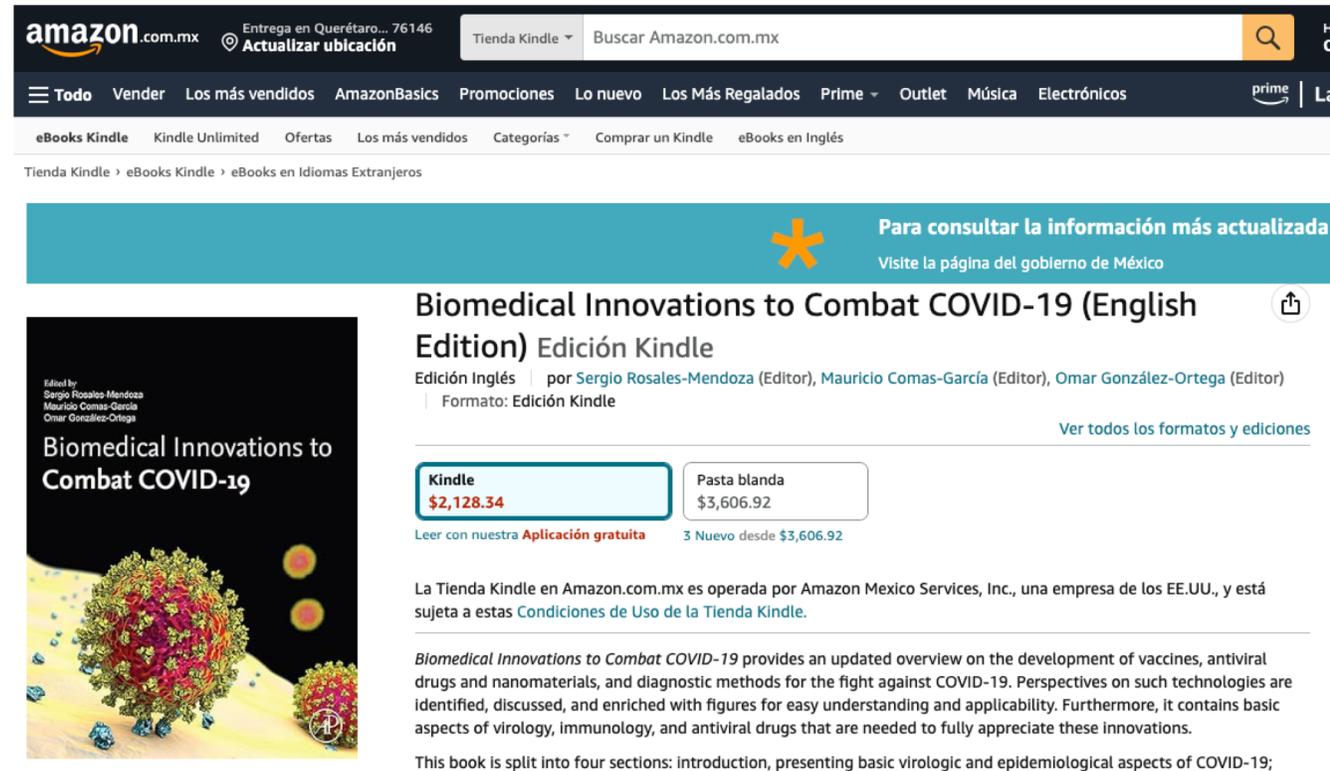
74° Encuentro Nacional de AALAS (Asociación Americana de la Ciencia de Animales de Laboratorio). Realizado en la ciudad de Salt Lake City, Utah, EUA del 22-26 de Octubre, 2023

Productos generados

- Capítulo de Libro:

Innovative recombinant protein-based vaccines against SARS-CoV-2. Autores: Juan Mosqueda, Diego Josimar Hernández-Silva, Andrea Romero-Maldonado, Susana Mejía-López and Miguel Angel Mercado-Uriostegui.

Libro: Biomedical Innovations to Combat COVID-19. 1st Edition. Editors: Sergio Rosales-Mendoza, Mauricio Comas-García, Omar González-Ortega. Paperback ISBN: 9780323902489. eBook ISBN: 9780323902496. Imprint: Academic Press. 15th October 2021. Pages: 410.



The screenshot shows the Amazon.com.mx product page for the book "Biomedical Innovations to Combat COVID-19 (English Edition) Edición Kindle". The page features a dark header with the Amazon logo, location information (Querétaro), and a search bar. Below the header, there are navigation links for "eBooks Kindle", "Kindle Unlimited", "Ofertas", "Los más vendidos", "Categorías", "Comprar un Kindle", and "eBooks en Inglés". The main content area displays the book's title, editors (Sergio Rosales-Mendoza, Mauricio Comas-García, Omar González-Ortega), and the format (Edición Kindle). Two pricing options are shown: Kindle at \$2,128.34 and Pasta blanda at \$3,606.92. A note indicates that the Kindle version is available for free with the Amazon app. The page also includes a brief description of the book's content and a link to the publisher's website.

amazon.com.mx Entrega en Querétaro... 76146 Actualizar ubicación Tienda Kindle Buscar Amazon.com.mx

Todo Vender Los más vendidos AmazonBasics Promociones Lo nuevo Los Más Regalados Prime Outlet Música Electrónicos

eBooks Kindle Kindle Unlimited Ofertas Los más vendidos Categorías Comprar un Kindle eBooks en Inglés

Tienda Kindle eBooks Kindle eBooks en Idiomas Extranjeros

Para consultar la información más actualizada Visite la página del gobierno de México

Biomedical Innovations to Combat COVID-19 (English Edition) Edición Kindle

Edición Inglés por Sergio Rosales-Mendoza (Editor), Mauricio Comas-García (Editor), Omar González-Ortega (Editor)

Formato: Edición Kindle

Ver todos los formatos y ediciones

Kindle	Pasta blanda
\$2,128.34	\$3,606.92

Leer con nuestra Aplicación gratuita 3 Nuevo desde \$3,606.92

La Tienda Kindle en Amazon.com.mx es operada por Amazon Mexico Services, Inc., una empresa de los EE.UU., y está sujeta a estas Condiciones de Uso de la Tienda Kindle.

Biomedical Innovations to Combat COVID-19 provides an updated overview on the development of vaccines, antiviral drugs and nanomaterials, and diagnostic methods for the fight against COVID-19. Perspectives on such technologies are identified, discussed, and enriched with figures for easy understanding and applicability. Furthermore, it contains basic aspects of virology, immunology, and antiviral drugs that are needed to fully appreciate these innovations.

This book is split into four sections: introduction, presenting basic virologic and epidemiological aspects of COVID-19;

Productos generados

Formación de Investigadores en desarrollo de vacunas.

- 1. Se obtuvieron dos becas posdoctorales
- 2. Una investigadora por México del CONAHCyT.



Productos generados

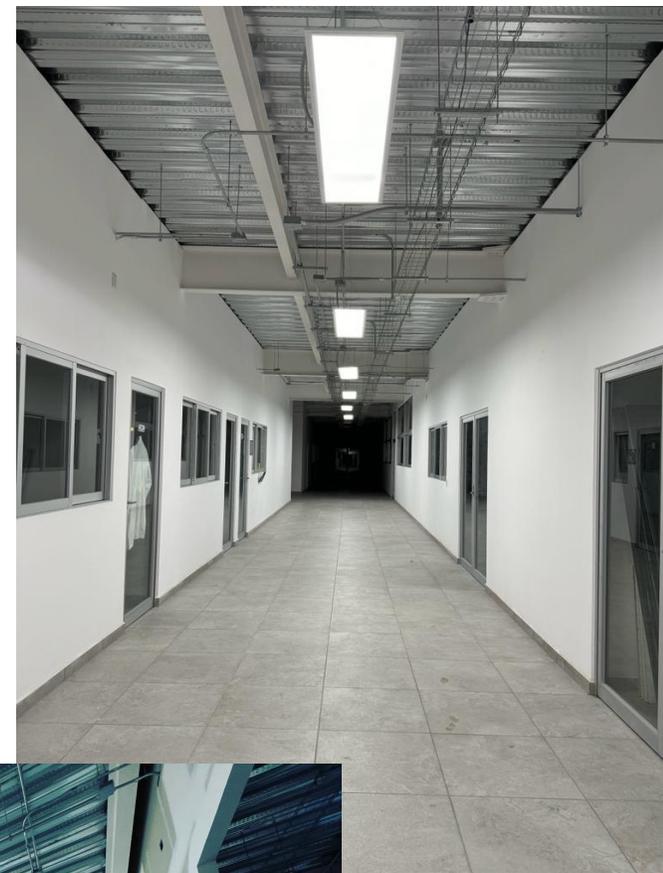
- **Infraestructura**

Se implementó un Laboratorio de Vacunas en la UAQ.

Se manejará con un sistema de gestión de calidad (SGC).

Operará bajo los principios de las buenas prácticas de laboratorio (BPL).

Se darán servicios de investigación y desarrollo, así como diagnóstico molecular, serológico y microbiológico.



Aplicación de Recursos

RECURSOS PROPIOS		
No.	CONCEPTO	MONTO
1	MATERIALES Y REACTIVOS	\$ 586,549.29
2	EQUIPAMIENTO	\$ 2,470,244.35
3	SERVICIOS COMPLEMENTARIOS	\$ 1,083.28
TOTAL EJERCIDO		\$ 3,057,876.92

AMEXID		
MONTO RECIBIDO \$3,333,333.01		
No.	CONCEPTO	MONTO
1	MATERIALES Y REACTIVOS	\$ 1,146,815.72
2	EQUIPAMIENTO	\$ 1,573,811.12
3	INST Y MANT DE EQUIPO DE LAB	\$ 184,336.57
4	SERVICIOS EXTERNOS	\$ 382,044.33
TOTAL EJERCIDO		\$ 3,287,007.74
SIN EJERCER		\$ 46,325.26

VACUNATON Y EVENTOS

MONTO RECIBIDO \$6,668,385.14

No.	CONCEPTO	MONTO
1	MATERIALES Y REACTIVOS	\$ 2,823,890.35
2	EQUIPAMIENTO	\$ 563,793.34
3	INST Y MANT DE EQUIPO DE LAB	\$ 174,759.52
4	HONORARIOS PROFESIONALES	\$ 401,358.52
5	SERVICIOS COMPLEMENTARIOS	\$ 113,397.36
6	ADECUACIONES DE LAB	\$ 1,062,711.31
7	SERV CIENTIFICOS (ANALISIS LAB)	\$ 790,468.00
8	PAGO DE AUDITORÍA	\$ 250,000.00
TOTAL EJERCIDO		\$ 6,180,378.40
SIN EJERCER		\$ 502,900.63

RECURSO DISPONIBLE

\$549,225.89

TOTAL EJERCIDO

\$ 12,525,263.06

INGRESO TOTAL

\$ 13,059,595.07

95.9%

GASTOS COMPROMETIDOS

SERVICIOS DE ANÁLISIS CINVESTAV	\$ 720,940.00
PUBLICACIONES	\$ 3,295.00 USD



Zárate Álvarez Lara y López Auditores S.C.

Agradecimientos



ESTANCIAS POSDOCTORALES POR MÉXICO



LABORATORIO UNIVERSITARIO DE BIOTERIO

