

EL GRAN DESAFIO DE DESARROLLAR VACUNAS COVID-19 DURANTE LA PANDEMIA

El brote en China en Diciembre de 2019 del emergente síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) denominada COVID-19 (acrónimo inglés *coronavirus disease 2019*) se propagó tan rápidamente que hasta el 28 de abril de 2020 se han reportado más de 3.000.000 casos confirmados, 895.000 personas recuperadas, y 211.000 muertes en todo el mundo. Estados Unidos es el país del mundo con el mayor número de personas fallecidas por COVID-19 (56.752), siendo este valor superior a sus muertos durante los 20 años de la guerra de Vietnam. El 30 de enero de 2020, la OMS la declaró como la sexta emergencia de salud pública de interés internacional ya que la enfermedad surgió y está progresando rápidamente, y el 11 de marzo de 2020 como una pandemia. Los avances desde las 2 epidemias previamente reportadas del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002-2003 y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) en 2012 han acelerado nuestra comprensión de la epidemiología y la patogénesis del SARS-CoV-2 y el intento de desarrollar terapias para tratar la infección viral. Como no hay terapias con eficacia reconocida disponibles y vacunas específicas para el control de enfermedades, la epidemia de COVID-19 representa una gran amenaza para la salud pública mundial.

El virus causante de COVID-19, es uno de los seis tipos de coronavirus que infectan a los humanos, algunos causan el resfriado común y 3 causan brotes peligrosos (SARS, MERS y el SARS-CoV-2). El nombre de coronavirus proviene de las protuberancias de su superficie que los semejan a una corona. Cada virión SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 50–200 nm, tiene cuatro proteínas estructurales, conocidas como las proteínas S (espiga), E (envoltura), M (membrana) y N (núcleo cápside que contiene el genoma de ARN) y las otras 3 proteínas conjuntamente con partes de membrana de células del huésped crean la envoltura viral. En el siguiente sitio se pueden observar diferentes imágenes de microscopía electrónica coloreadas (https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/fotografias-reales-coronavirus-bajo-microscopio_15335/1).

Durante la infección con SARS-CoV-2, la proteína S de su cobertura (trímero) se escinde en las subunidades S1 y S2. S1 contiene el dominio de unión al receptor, que se une a la enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2), mientras que S2 es responsable de la fusión a la membrana de solo células que expresan el receptor ACE2. Ciertas células (epitelios de fosas nasales, conjuntiva, pulmón, corazón, riñón, intestino; y neuronas de individuos jóvenes y adultos) expresan alta cantidad de ACE2. El virus penetra en estas células, deposita su ARN en el citoplasma y toma contacto con los ribosomas para replicar miles de nuevos virus que inducen apoptosis y/o piroptosis de las células y la infección de nuevas células.

(<https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444?rss=1>), (<https://www.nature.com/articles/s41423-020-0424-9>). También se ha demostrado que ACE2 está expresado en células endoteliales y que las mismas son infectadas por corona virus, induciendo muerte celular y la consecuente endotelitis con alteración funcional de la micro circulación sistémica en diferentes lechos vasculares con graves secuelas clínicas para algunos pacientes con COVID-19 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172722/pdf/main.pdf>). Por último, un reciente hallazgo demuestra que SARS-CoV-2 también infecta linfocitos T usando a CD147 como receptor (<https://www.nature.com/articles/s41423-020-0424-9>).

Los especialistas médicos a nivel mundial desde hace 4 meses se han hecho muchas preguntas sobre esta pandemia y hasta hoy muchas de ellas no han sido respondidas debido a que no ha habido tiempo suficiente para aplicar el método científico y llegar a conclusiones basadas en evidencias sólidas. No todos los profesionales trabajan con los mismos estándares y no todos los estudios cumplen con las exigencias científicas mínimas. Tratando de concentrarme en trabajos publicados en revistas internacionales de un buen factor de impacto, desde noviembre hasta la actualidad se han publicado 1426 trabajos sobre este tema (búsqueda en PubMed: SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus) lo que claramente indica la intensidad con la cual se acumulan los

conocimientos científicos, pero al mismo tiempo la dificultad de llegar a conclusiones abarcadoras de todos los hallazgos. Si a esto le sumamos las injerencias (desconocimiento/ ocultamiento/ recomendaciones erróneas/ nacionalismo, etc.) de muchos líderes mundiales que vienen ignorando, censurando, y manipulando la ciencia, existe el riesgo de que se pongan a los estudios controlados en el mismo lugar que los rumores y anécdotas.

Por estos motivos y otros, todavía existen varios problemas y dilemas no resueltos referidos al COVID-19 y las recomendaciones profilácticas y terapéuticas no son definitivas.

En los últimos 4 meses se ha avanzado mucho sobre aspectos virológicos, epidemiológicos, clínicos, y tratamientos farmacológicos en COVID-19 (<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372>; [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30165-1/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30165-1/pdf); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138423/>).

Debido a que el Día Internacional de Inmunología (29 de abril) está dedicado a aumentar la conciencia mundial sobre la importancia de la inmunología en la lucha contra la infección, la autoinmunidad y el cáncer, decidí escribir un resumen del estado actual de las múltiples iniciativas a nivel mundial para inducir una respuesta inmune protectora contra SARS-CoV-2 en humanos a través de la obtención de vacunas seguras y eficaces contra este virus en un corto plazo.

Como veremos más adelante una característica sorprendente del panorama de desarrollo de vacunas para COVID-19 es la extensa gama de plataformas tecnológicas que se evalúan, que incluyen: Células presentadoras de antígenos (APC) modificadas con vectores de lentivirus que expresan un mini gen de Covid-19 y genes inmuno moduladores, ácidos nucleicos (ADN y ARN), partículas similares a virus, péptidos, vectores virales (replicantes y no replicantes), proteínas recombinantes, enfoques de virus vivos atenuados y virus inactivados.

Perspectivas de vacunas contra el SARS-CoV-2

La publicación del 11 de enero de 2020 acerca de la secuencia genética del SARS-CoV-2, y que dicho coronavirus causa COVID-19, desencadenó una intensa actividad global de I & D para desarrollar vacunas contra la enfermedad. El rol de las compañías farmacéuticas (CF) fue desarrollar lo más rápido posible una nueva vacuna para SARS-CoV-2 y aumentar sus capacidades de producción para que cuando esté disponible las personas que la necesiten tengan acceso a ella. Desde hace un tiempo la mayoría de las grandes CF trabajan en colaboración con otras de menor tamaño y a su vez en esta época en donde hay que optimizar los recursos y conocimientos vemos asociaciones entre las grandes CF o con instituciones universitarias. La necesidad de cooperación global es fundamental y requiere urgentemente de este tipo de asociaciones e inversiones permanentes para poder proveer de una herramienta terapéutica en esta pandemia.

El 9 de abril, el grupo de Stephen Mayhew de Noruega publicó una buena descripción de todos los candidatos de vacuna contra el coronavirus a nivel mundial en la revista Nature Reviews Drug Discovery (<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>). La lista de candidatos a vacunas de la OMS puede verse en (<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf>), y BioCentury tiene resúmenes de acceso libre de las vacunas y otras terapias que están en la clínica (<https://www.biocentury.com/clinical-vaccines-and-therapies>) y las que aún son preclínicas (<https://www.biocentury.com/preclinical-vaccines-and-therapies>) .

De los candidatos a vacunas COVID-19 activas confirmadas, 56 (72%) están siendo desarrollados por CF, y los 22 (28%) proyectos restantes están dirigidos por organizaciones académicas (del sector público y otras organizaciones sin fines de lucro). Aunque varias grandes empresas multinacionales han participado en estos desarrollos, muchos otros son pequeños y/o no tienen experiencia en la fabricación de vacunas a gran escala. La mayor parte de estas actividades están en América del Norte, con 36 (46%) desarrolladores de los candidatos de vacuna activa

confirmada en comparación con 14 (18%) en Asia (excluyendo China) y Australia, 14 (18%) en China, y 14 (18%) en Europa. Los involucrados en la generación de vacunas COVID-19 se distribuyen en 19 países, que en conjunto representan más de las tres cuartas partes de la población mundial. Sin embargo, actualmente no hay información pública sobre la actividad de desarrollo de vacunas en África o América Latina, aunque en estas regiones existen marcos regulatorios y de capacidad de fabricación de vacunas.

Hasta el 15 de abril había 78 programas de vacunas, con cinco de ellos en etapa clínica. (<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>). **1:** ARNm1273 de Moderna Inc.; **2:** INO4800 de Inovio Pharmaceutical Inc. (plásmido de ADN); **3-4:** LV-SMENP-DC y aAPC específico de patógeno del Instituto Geno-Inmune de Shenzhen; **5:** Finalmente, hay una vacuna que utiliza el vector de adenovirus tipo 5 que expresa la proteína S (Ad5-nCoV) de CanSino Bio. Entre los candidatos preclínicos además hay partículas similares a virus, otros vectores virales (tanto replicantes como no replicantes,) virus vivos atenuados, virus inactivados y más.

1: La magnitud del impacto humanitario y económico de la pandemia de COVID-19 ha impulsado la evaluación de nuevas plataformas tecnológicas para una nueva generación de vacunas, y el primer candidato a vacuna COVID-19 (ARNm-1273) fue desarrollado por Moderna Inc. (Cambridge, MA) y el Instituto Nacional de Salud (NIH) que ingresó a las pruebas clínicas en humanos, con una rapidez sin precedentes, el 16 de marzo de 2020. (<https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>).

2: El candidato de Inovio Pharmaceutical Inc. es una vacuna de ADN, una idea muy similar a la vacuna de ARNm, introduciendo en las células del paciente material genético para que ellas produzcan proteínas antigénicas. La compañía ha estado trabajando en esta plataforma durante varios años (esfuerzos anteriores en MERS/ SARS). A inicios de abril comenzaron estudios de dosis en voluntarios jóvenes y mayores en los EE. UU y Corea del Sur. También han desarrollado un nuevo dispositivo para administrar la vacuna a través de la piel (dermal electroporation) subsidiado por la Fundación Gates. Tendrán un desafío importante para fabricar a gran escala una nueva vacuna y un nuevo dispositivo portátil para dosificarlo. (<http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Completes-Enrollment-in-the-Phase-I-US-Trial-of-INO-4800-for-COVID-19-DNA-Vaccine-Interim-Results-Expected-in-June/default.aspx>)

3-4: El Instituto Geno-Inmune de Shenzhen desarrolló 2 prototipos de vacunas utilizando mini genes de Covid-19 diseñados en base a múltiples genes virales, utilizando vectores lentivirales (NHP/TYF) para expresar proteínas virales y genes inmuno moduladores (LV-SMENP) para modificar células presentadoras de antígenos (APC LV-SMENP. a) LV-SMENP-DC + células T citotóxicas específicas de antígeno elaborada modificando DC con vectores de lentivirus que expresan el mini gen SMENP de Covid-19 y genes inmuno moduladores + CTL específicos. Los pacientes recibirían la vacuna LV-DC y CTL a través de inyecciones subcutáneas e infusiones iv, respectivamente y b) APC artificiales (aAPC) genéticamente modificadas utilizando lentivirus modificados con mini genes virales y genes inmuno moduladores. (<http://www.szgimi.org/en/shownews.php?id=385>)

5: Probablemente el candidato más avanzado en este momento es el vector de adenovirus tipo 5 que expresa la proteína S (Ad5-nCoV) de CanSino Bio. Este ha completado estudios de Fase I y la compañía ha comenzado a inscribir a 500 pacientes en Wuhan. Ese tipo de vacuna usa un virus completamente diferente (adenovirus, que infecta fácilmente las células humanas) para administrar ADN codificante para una proteína o proteínas de coronavirus. Es un enfoque híbrido de "virus vivo" y "proteína recombinante", ya que tiene un virus infeccioso real (simplemente no el que causa la enfermedad) que se utiliza para generar antígenos proteicos del nCoV que producirían

anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Vacunas Ad5 de diversos tipos se han sometido a pruebas en humanos para VIH, gripe, Ébola, tuberculosis y malaria, pero ninguna ha sido aprobada para uso humano. (<http://www.cansinotech.com/homes/article/plist/45.html>).

Otros ejemplos de cooperación entre grandes CF con gran experiencia en este campo son:

-Sanofi y GSK, que utilizan tecnologías probadas y capacidad de fabricación a gran escala en la búsqueda de vacunas contra SARS-CoV-2 seguras y efectivas. (<https://www.biocentury.com/article/304919>). En uno de sus desarrollos de vacuna Sanofi aporta la proteína espiga (S: spyke) y GSK el adyuvante, y con ella planean entrar en fases con pacientes humanos a fines de abril y tener todo listo para la presentación reglamentaria en la segunda mitad de 2021. Esta asociación brinda la oportunidad de pasar rápidamente del laboratorio a la fabricación en masa.

-El gigante farmacéutico Pfizer, con sede en Nueva York, anunció que su candidato utiliza una tecnología hasta ahora no probada que produciría una vacuna utilizando ARN mensajero y están adelantando su programación con BioNTech y posiblemente comenzando pruebas en humanos en agosto, lo que probablemente los ponga en una línea de tiempo similar a GSK para una eventual presentación. El director científico de Pfizer, dijo que el final del juego sería "una vacuna que puede proteger a nuestra población y expulsar el virus del suelo de Estados Unidos". (<https://www.pfizer.com/health/coronavirus/updates>).

- J&J anunció el 30 de marzo, la selección de un candidato a la vacuna COVID-19 en la que ha estado trabajando desde enero de 2020. La expansión significativa de la existente asociación entre J&J y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU ha permitido una rápida ampliación de su capacidad de fabricación con el objetivo de proporcionar un suministro global de más de mil millones de dosis de una vacuna. El director científico de J&J dijo: "Valoramos enormemente la confianza y el apoyo del gobierno de EE. UU en nuestros esfuerzos de I&D". Planean los primeros ensayos en humanos en septiembre, y anticipa que los primeros lotes de una vacuna COVID-19 podrían estar disponibles para la autorización de la FDA del uso de emergencia a principios de 2021. Eso está marcando el récord mundial tanto en el frente científico como en el regulador. (<https://www.jnj.com/coronavirus/prevention-and-treatment>).

-La Universidad de Oxford tiene su candidato, que se encuentra en un programa de desarrollo clínico muy agresivo. Están midiendo la seguridad y dosificación en fase I y mediciones de eficacia en fase II con 510 pacientes. Este es otro vector de adenovirus de chimpancé que activará la producción de la proteína S del coronavirus. La buena noticia es que el grupo de Oxford también había trabajado en el desarrollo de una vacuna MERS utilizando esta misma plataforma. Su vacuna ChAdOx-MERS también expresó la proteína S viral, y en los ensayos en fase I en humanos no hubo problemas de seguridad, y de hecho provocaron la respuesta inmune deseada. Este grupo también demostró que monos vacunados desarrollaron inmunidad contra un conjunto completo de cepas MERS mutadas. (<https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-04-23-oxford-covid-19-vaccine-begins-human-trial-stage>).

- Sinovac inició pruebas en humanos de una vacuna de virus inactivado (Sinovac's PiCoVacc). Este tipo de vacunas a menudo necesitan un adyuvante para aumentar la respuesta inmune, y Sinovac se asoció recientemente con Dynavax de EE. UU para usar el adyuvante que esta última CF usó en su propia vacuna contra la hepatitis B. En estos días Sinovac mostró evidencias de que su vacuna produjo anticuerpos neutralizantes en ratones, ratas y monos Rhesus, y estos últimos animales estuvieron significativamente protegidos contra el desafío con el coronavirus.

(<https://www.channelnewsasia.com/news/asia/coronavirus-covid-19-china-vaccine-trial-monkeys-12674920>). Además, estos anticuerpos parecen ser efectivos contra diez formas mutacionales diferentes del virus, lo cual es una buena noticia a la luz de las noticias recientes sobre las variantes de cepas. Quizás la noticia más importante es que la compañía no vio evidencia de facilitación dependiente de anticuerpos. Este es un efecto extremadamente molesto en el que algunos de los anticuerpos generados por una vacuna potencial pueden ser realmente beneficiosos para el virus tras la infección, ayudándolo a ingresar a las células, como los monocitos y los linfocitos. Este fue un problema importante con el intento de vacunación contra el dengue: ese virus tiene variedades estrechamente relacionadas, y resultó que la inmunización contra una podría empeorar la infección posterior con otra.

- La vacuna inactivada desarrollada por el Instituto de Productos Biológicos Wuhan bajo el Grupo Farmacéutico Nacional de China (Sinopharm) y el Instituto de Virología Wuhan recibió el visto bueno para ensayos en humanos al mismo tiempo que la SinoVac, pero no es fácil encontrar información al respecto. Todo lo que se conoce en este momento es que es otro virus inactivado, por lo que será muy interesante ver qué diferencias puede haber entre este candidato y el de Sinovac. (http://www.xinhuanet.com/english/2020-04/25/c_139005855.htm)

Eficacia

La pregunta hoy en día es, ¿cuál de los candidatos previamente mencionados será la vacuna más efectiva y segura? debido a las complejidades de la respuesta inmune humana y su amplia variación en la población a nivel mundial solo podremos responder a esa pregunta probándolas en muchas personas. Apresurar este proceso requerirá una gran cantidad de esfuerzo, y algunos de los pasos tendrán que hacerse en una escala nunca antes intentada. Más aún, si queremos que esto se haga tan rápido como nos gustaría, tendrán que tomarse algunos atajos. Una razón por la cual el candidato a vacuna de Moderna avanzó tan rápidamente es que la ruta del ARNm puede ser intrínsecamente más rápida, pero el motivo más importante es que se omitió el estudio de qué tan bien funciona en los animales. Esto se debió en parte a que todavía no está claro qué modelo animal es el más informativo. Es probable que varios otros candidatos a vacunas clínicas terminarán yendo por la misma ruta que Moderna y omitirán por completo la eficacia en animales.

Para conocer la eficacia de una vacuna, deben responderse las siguientes preguntas: ¿un paciente vacunado desarrolla anticuerpos? ¿Cuántos? ¿Son los tipos correctos para neutralizar el virus? ¿Y cuánto duran? En esto se está realizando en este momento una gran cantidad de trabajo. Idealmente, estas preguntas de eficacia se estudian en ensayos de Fase II en diferentes poblaciones (edad, sexo, condiciones de salud preexistentes y rango de medicamentos que se están tomando), todas con diferentes esquemas de dosificación, lo que permite ajustar cuidadosamente las cosas para la Fase III con más personas estudiadas. Muchas de las pruebas serán realizadas simultáneamente en lugar de hacer las cosas de manera más secuencial. Como dije anteriormente hay al menos 78 candidatos de vacuna en desarrollo en este momento, creo que habrá una importante deserción, y solo unos lograrán cumplir con todos los requisitos.

Algunas cosas no pueden acelerarse por ningún medio conocido por la humanidad. ¿Cuánto dura la inmunidad?, es la gran pregunta tanto para las personas infectadas naturalmente por el SARS-Cov2 como para las que reciben una vacuna, y desafortunadamente no hay forma de responder eso que no sea el tiempo. A lo mejor se podría empezar con una vacuna de primera ronda que no dura tanto como podría, pero que proporcionará inmunidad suficiente para hacer el trabajo y brindaría cobertura para recopilar más datos sobre un candidato optimizado.

Seguridad

La seguridad y su equilibrio con la eficacia es un asunto especialmente difícil con cualquier terapia que tenga como objetivo la respuesta inmune, porque las desventajas son gigantescas: una reacción inmune exagerada puede dañar o incluso matar a una persona en cuestión de minutos. El síndrome de Guillain-Barré es un ejemplo: una persona responde a una infección viral o vacuna generando una autoinmunidad contra las vainas de mielina de sus nervios y comienza a destruirlos. Aunque la mayoría de las personas se recuperan, algunas mueren. Incluso una vacuna contra la gripe estacional puede matar a uno de cada diez millones de receptores a través de tal reacción; sin embargo, se la aplica, porque muchas más personas morirán si no lo hacemos. La gran variación inmunológica de persona a persona hace que estos eventos graves nunca se pueden descartar.

Logística

Dependiendo de qué tecnología de vacuna contra SARS-CoV-2 salga a la cabeza, fabricar suficientes dosis de manera reproducible podría ser un desafío, la distribución y almacenamiento (si es necesario cadena de frío) puede ser otro problema, como también el seguimiento si hacen falta aplicar más de una dosis. Producir la vacuna a gran escala podría ser un problema aún mayor que los relacionados con cortar por atajos en otras de las fases del desarrollo. La fabricación podría hacer que se extiendan los plazos para que la vacuna llegue a los individuos, por lo que habrá un gran esfuerzo para adelantar el trabajo. Algunas CF ya han dicho que trabajarán en la producción incluso antes de que lleguen los datos de eficacia.

Conclusión

Podemos decir que hay muchísimas novedades en los últimos 4 meses relacionadas al desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2. Mi objetivo al escribir este artículo fue darles algunos detalles sobre las diferentes estrategias para llegar a producir una vacuna segura y eficaz contra este virus responsable de la actual pandemia. Este es un campo, en el que participan una gran cantidad de CF e Instituciones científicas del hemisferio norte, que permitirá muy seguramente en un futuro cercano crear otras vacunas contra diferentes agentes infecciosos. Derek Lowe, quien realizó su doctorado en química orgánica en Duke y ha trabajado para varias CF importantes (Novartis, Vertex, Bayer y Schering-Plough) desde 1989 en proyectos de descubrimiento de fármacos contra diferentes enfermedades humanas, en un reciente comentario editorialmente independiente de los editores de Science Translational Medicine, titulado “A Close Look at the Frontrunning Coronavirus Vaccines” escribe lo siguiente “Some of the players are doing a lot more than they’re talking about, while others (as is always the case) are talking much more loudly than their actions really justify. The signal/noise isn’t great, but this will be an attempt to make sense of the landscape as of today”.



Profesor Horacio Marcelo Serra, PhD, Especialista Inmunología.
Investigador Principal CONICET.
CIBICI, Facultad Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba.