

El camino hacia el desarrollo de una posible vacuna contra el coronavirus

marzo 26, 2020

Desde el desarrollo de una vacuna en el laboratorio hasta su aplicación en humanos puede pasar una década. Esto es debido a la gran cantidad de pruebas y regulaciones que deben aprobarse hasta su uso. En una pandemia como ésta, se puede acelerar este proceso destinando muchos recursos.

La posible vacuna contra SARS-COV-2 ha superado todos los récords ya que desde el 12 de enero del 2020 cuando China publicó el genoma completo del nuevo virus <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/es/> hasta la primera prueba de seguridad en humanos han pasado solo dos meses. Es de destacar que esto pudo llevarse a cabo tan rápido porque ya existía mucho trabajo previo sobre virus como el SARS-CoV o el MERS-CoV, que pertenecen también a la familia de coronavirus. No obstante, en el mejor de los escenarios la disponibilidad de la vacuna podría demorar entre 12-18 meses, incluso si la aprobación reglamentaria se acelerara.

Para desarrollar una vacuna contra una enfermedad infecciosa, lo primero que se necesita conocer es el microorganismo causante de la misma y los mecanismos que pueden impedir la infección. En el caso de la enfermedad COVID-19, se conoce que el causante es el virus SARS-CoV-2.

Un virus es un agente infeccioso mucho más pequeño que una célula humana y cuando infecta utiliza la maquinaria de las células del cuerpo para producir sus propias partes y así replicarse. El SARS-COV-2 es un virus con una envoltura lipoproteica y se conoce que usa una proteína propia (proteína S o "spike") para ingresar a las células del cuerpo humano uniéndose específicamente al receptor ACE2 (por sus siglas en inglés Angiotensin-Converting Enzyme 2). Además, se conoce que su genoma consiste en una única molécula de ácido ribonucleico -ARN- simple cadena.

Con una vacuna, se busca que el huésped fabrique una respuesta inmune capaz de neutralizar el virus, bloquear su entrada a la célula para que no pueda replicarse o impedir la replicación intracelular de manera de imposibilitar la propagación.

Hay distintos tipos de estrategias para vacunas antivirales:

1) vacunas que utilizan virus atenuados (Ej. poliomielitis, paperas, rubeola, varicela, fiebre amarilla, etc.), no generan la enfermedad y son muy potentes, pero no se pueden aplicar a individuos inmunocomprometidos o embarazadas;

2) vacunas formuladas con virus inactivados (Hepatitis A, rabia) tienen menos efectos adversos pero su producción es costosa,

3) vacunas formuladas con proteínas puras del virus (hepatitis B y papiloma); las del tipo 2 y 3 al ser menos inmunogénicas requieren del agregado de un potenciador (un adyuvante) en la formulación para que aumente la respuesta inmune; y

4) vacunas basadas en ácidos nucleicos (ADN o ARN) que, en lugar de utilizar la proteína, utilizan el ácido nucleico que la codifica, entonces la maquinaria celular del hospedador es la que expresa la proteína vacunal. El ácido nucleico puede ser generalmente transportado al interior de la célula por una nanopartícula o un microorganismo atenuado.

Una vacuna debe ser protectora y segura. Si tiene algún efecto adverso se descarta en las primeras fases. Hay tres fases iniciales de estudios en la ruta de una vacuna antes de su aplicación:

Fase I: ¿es segura la vacuna e induce una respuesta inmune? Si la respuesta a cualquiera de estas preguntas es “No”, la vacuna no puede seguir desarrollándose. Las personas inscritas en estos estudios suelen ser adultos sanos con un bajo riesgo de infección y generalmente son menos de 100.

Fase II: se realiza en el tipo de personas (varios cientos) que finalmente usarán la vacuna y si se determina que la vacuna es insegura o no induce una respuesta inmune de manera constante, se detiene el proyecto.

Fase III: determina si la vacuna funciona e incluye miles de personas, estudiadas por un largo tiempo. A veces se realiza más de un ensayo de fase III. A menudo, estos ensayos

se realizan en una gran área geográfica para garantizar que la vacuna está funcionando en personas con diferentes orígenes y estilos de vida.

Si una vacuna parece segura y funciona, los datos se envían a los científicos y médicos que trabajan en la autoridad estatal de regulación. Ellos comprueban que los estudios se hayan realizado correctamente y que los resultados sean consistentes. Luego de esto hay una recomendación de profesionales asesores acerca de quién debe recibir la nueva vacuna.

Mientras que gran parte de la investigación temprana se realiza en laboratorios de investigación académica, los estudios de Fase I, II y III son realizados por compañías farmacéuticas. Estos estudios suelen costar cientos de millones de dólares.

Actualmente hay numerosos grupos de investigación pertenecientes a organismos del Estado y empresas farmacéuticas y biotecnológicas de diferentes países que trabajan contra reloj, en diferentes proyectos de vacunas contra SARS-CoV-2 (<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/623>).

Muchos de estos proyectos se basaron en la proteína S y utilizaron un rango muy amplio de tecnologías. Actualmente hay dos formulaciones vacunales que han entrado en fase clínica I en humanos, una desarrollada por China y otra desarrollada por USA: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/china-gives-go-ahead-for-human-trials-of-potential-covid-19-vaccine-state-media-idUSKBN2141TI>

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

El primer desarrollo de China está basado en una plataforma de adenovirus recombinante y la de USA se denomina mRNA-1273 y utiliza una plataforma de ácido ribonucleico, así la misma célula del hospedador produce la proteína viral y su consecuente respuesta inmune. Al momento no se dispone de ninguna vacuna de RNA licenciada.

La mayoría de las vacunas para SARS-CoV-2 buscan desarrollar anticuerpos neutralizantes que impidan la unión de la proteína S del virus con su receptor en las células. Es razonable como primer paso, pero tal vez una vacuna exitosa contra SARS-CoV-2 podría necesitar anticuerpos que bloqueen otras proteínas virales y/o que

produzcan células T que puedan reconocer y matar a las células infectadas <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00798-8>.

En los últimos 18 años hemos tenido la emergencia de 3 Coronavirus afectando humanos que no habían sido anteriormente descritos: SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Contra todos ellos y muy rápidamente, los científicos fueron capaces de generar candidatos a vacuna. Sin embargo, los candidatos contra SARS y MERS no prosperaron en vacunas de uso en humanos porque como se pudo contener el brote, se perdió interés del público, los estados se desinteresaron y las empresas farmacéuticas perdieron el incentivo económico para desarrollarlas. Actualmente, nadie puede asegurar que estos patógenos no reaparecerán en algún momento. Si bien los inmunólogos somos conscientes de la fuerte demanda de una vacuna contra el coronavirus, es muy importante realizar todos los estudios clínicos necesarios para no comprometer la calidad y asegurar la salud pública a largo plazo.

Esperamos que la experiencia de esta pandemia sirva en la mayoría de los países para mejorar y valorar el sistema de salud público y para aumentar la inversión en Ciencia, Tecnología y Salud. Esto permitirá tener un sistema sanitario y científico lo suficientemente desarrollado para enfrentar los desafíos que plantearán los agentes infecciosos emergentes y reemergentes.

Dra. Juliana Cassataro. Investigadora Principal CONICET (IIB CONICET UNSAM). Profesora Asociada UNSAM.

Dra. Belkys Maletto. Investigadora Independiente CONICET. Profesora Asociada FCQ, UNC

Dr. Emilio Malchiodi. Investigador Superior CONICET, Profesor Titular UBA, Director IDEHU (UBA- CONICET)

Dra. María Eugenia Rodríguez. Investigadora Principal CONICET (CINDEFI CONICET UNLP). Profesora Titular, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.