

Los ratones modificados pueden ayudar en la búsqueda de una vacuna frente al SARS-CoV-2

26/06/2020

En la revista *Cell* se ha publicado un interesante artículo firmado por investigadores estadounidenses de las universidades de San Luís, Washington y Iowa acerca de la protección que los anticuerpos neutralizantes ofrecen en el modelo animal. Hasta ahora, las plataformas vacunales de mRNA, ADN y de vectores víricos han pasado a las distintas fases de los ensayos clínicos sin publicar datos de eficacia en animales, por lo que disponer de un modelo en animales pequeños facilitaría y aceleraría los ensayos, permitiendo la selección de vacunas candidatas tanto en primates no humanos, como en los ensayos clínicos en humanos.

Los ratones no se infectan con facilidad por el SARS-CoV-2 debido a la ausencia de receptores celulares tipo humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que permiten la entrada del virus a la célula. Aunque ya se dispone de ratones transgénicos que expresan ECA2 y que tras la infección por SARS-CoV-2 padecen una neumonía intersticial, no se encuentran disponibles a gran escala como para ensayar tratamientos y vacunas. Para obviar ese inconveniente, los investigadores introdujeron en el pulmón de un ratón comercial un adenovirus no replicante al que se le había acoplado, transitoriamente, el gen que codifica ECA2, lo que le sensibilizó a la infección por SARS-CoV-2 y a generarle neumonía. Con este abordaje se crea un modelo animal muy accesible que permite estudiar la patogénesis pulmonar causada por la infección vírica.

Una vez disponible el modelo, se propagó el virus SARS-CoV-2

en células Vero para inocularlo posteriormente por vía nasal a ratones no modificados de 3-4 semanas de vida. Ninguno de los ratones mostró pérdida de peso y sus pulmones, a los diez días tras el challenge, solo mostraron niveles muy bajos de ARN, lo que demostró que el virus no se replica eficientemente en ratones de laboratorio. Por el contrario, se inoculó por vía intranasal a ratones de nueve semanas de edad $2,5 \times 10^8$ unidades formadoras de placa del adenovirus 5 no replicante, codificador de ECA2 (hACE2-expressing human Ad5, AdV-hACE2). Cinco días más tarde, se les volvió a inocular por vía intranasal e intravenosa una carga de 10^5 FFU de SARS-CoV-2. Los ratones sufrieron un 10-25% de pérdida de peso en la primera semana post-inóculo, detectándose altas cantidades de virus infeccioso en pulmones y en menor cuantía, en corazón, bazo y cerebro.

Para evaluar si este modelo pudiera resultar útil para ensayar vacunas o tratamientos, se les administró una dosis única de 10 miligramos/Kg del anticuerpo neutralizante monoclonal anti SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2 mAb 1B07) o un anticuerpo estándar como control, 24 horas antes del *challenge*. El anti-SARS-CoV-2 mAb 1B07 es un anticuerpo quimérico de ratón generado tras la vacunación de esa especie con proteínas del virus, que reconoce el *receptor binding domain* (RBD) del SARS-CoV-2. La profilaxis con el anticuerpo monoclonal evitó la pérdida de peso en los cuatro primeros días tras la infección y redujo el nivel de virus infeccioso y los niveles de ARN vírico. Adicionalmente, se detectaron bajos niveles de SARS-CoV-2 ARN en corazón y bazo.

Son dos las conclusiones que de sus hallazgos extraen los autores. Por una parte, la administración de un adenovirus que codifique el receptor ECA2 a ratones disponibles comercialmente los hace susceptibles a una infección pulmonar y a enfermedad clínica por SARS-CoV-2, y por otra, que la transferencia pasiva de anticuerpos neutralizantes puede proteger frente a la infección pulmonar causada por el virus.

En definitiva, el desarrollo de un modelo de ratón comercial puede acelerar el desarrollo de agentes terapéuticos y de vacunas.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Inmunogenicidad de la dosis fraccionada de vacuna inactivada frente a la poliomielitis por vía intramuscular

26/06/2020

Resik S, Mach O, Tejeda A et al. Immunogenicity of intramuscular fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. J Infect Dis 2020;221:895-901

La administración de un quinto de la vacuna antipoliomielítica inactivada por vía intradérmica (fIPV) es segura e inmunógena, aunque esa vía se percibe como difícil. Es por ello que se compara en un ensayo clínico de no inferioridad la

inmunogenicidad de la vacuna fraccionada por vía intramuscular o por vía intradérmica en niños cubanos naïve (nacidos tras la segunda ronda bianual de administración de vacuna oral antipoliomielítica) en esquema de dos dosis a los cuatro y a los ocho meses, divididos en cuatro brazos: 0,1 cc de fIPV IM, 0,2 cc de fIPV IM, 0,1 cc ID y 0,5 cc IM.

Completaron el estudio 196 de 214 niños (91.6%). Tras dos dosis la seroconversión para los poliovirus tipo 1, 2 y 3 con dosis fraccionadas intramusculares de VPI fue no inferior respecto a la vacuna administrada por vía intradérmica. Adicionalmente, esa seroconversión tras un quinto de la vacuna intramuscular fue consistentemente mayor para los tres serotipos respecto de la vacuna intradérmica.

Una editorial acompañante de W. Orenstein (<https://academic.oup.com/jid/article/221/6/861/5523740>) enfatiza en la seguridad de la VPI, en la ausencia de polio vacunal aunque sin generar inmunidad de la mucosa intestinal pero sí orofaríngea. Piensan que son resultados prometedores al ahorrar vacuna, ser segura y administrarla mediante una vía que a priori es la preferida en países de baja renta.

- [Inmunogenicidad de la dosis fraccionada de vacuna inactivada frente a la poliomielitis por vía intramuscular](#)

Efectividad, inmunogenicidad

y seguridad de las vacunas antigripales adyuvadas con MF59 en personas sanas de diferentes grupos de edad. Una revisión sistemática y un meta-análisis

26/06/2020

Yang J, Zhang J, Han T et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19095

Revisión sistemática y meta-análisis para evaluar el efecto del adyuvante MF59 a la vacuna antigripal en las respuestas inmunes humorales en personas sanas de seis meses en adelante.

La revisión finalizó en marzo de 2019 tras consultar las bases de datos más representativas. De 1021 publicaciones inicialmente analizadas, se revisaron 31, incluyendo 17 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión para el meta-análisis y 6 válidos para síntesis cualitativa.

La vacuna adyuvada demostró una mejor inmunogenicidad frente a cepas víricas específicas vacunales al compararla con las no adyuvadas, tanto para adultos sanos (RR:2.10 con IC 95%: 1.28 a 3.44) como para personas mayores (RR: 1.26 con IC 95%: 1.10 a 1.44). La calidad de la evidencia es moderada a alta para las tasas de seroconversión y seroprotección, proporcionando mejores respuestas en los adultos para las cepas H1N1, H3N2, H9N2 y H5N1.

Aunque a la vista de los resultados los autores proponen que la vacuna adyuvada con MF59 puede utilizarse con profusión en adultos sanos y en personas mayores, especialmente como vacunas monovalentes prepandémicas, asumen que los títulos de anticuerpos se correlacionan estrechamente con la protección clínica, aspecto éste que está sujeto a mucha discusión.

- [Efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas antigripales adyuvadas con MF59 en personas sanas de diferentes grupos de edad. Una revisión sistemática y un meta-análisis.](#)

Enfermedad neurotrópica tardía asociada a la vacuna frente a la fiebre amarilla: un evento adverso grave

26/06/2020

Barros de Oliveira H, Pardial de Araujo P, Poltronieri de Sousa J et al. Serious adverse event: late neurotropic disease associated with yellow fever vaccine. Einstein (Sao Paulo) 2020;18:1-4

Reporte de un caso de enfermedad neurotrópica secundario a la recepción de la vacuna de fiebre amarilla por parte de un lactante brasileño de nueve meses previamente sano que fue visto en el hospital por un cuadro de tres días de fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, tratado sintomáticamente y

enviado a su domicilio. Regresó al hospital a las 24 horas con peor estado general, estrabismo y atonía muscular. Los antecedentes personales reflejaron que recibió la vacuna frente a la fiebre amarilla veinte días antes de la hospitalización. Fue tratado con antibióticos y aciclovir, siendo la IgM en líquido cefalorraquídeo positiva frente al virus. A los cinco días mejoró ostensiblemente, siendo dado de alta a los diez días.

Los autores discuten los diagnósticos diferenciales que barajaron (meningoencefalitis, entre otras) y concluyen que aunque la vacuna es segura, eficiente y fuertemente recomendada en los que habitan en áreas de riesgo, no está libre de causar efectos adversos graves y potencialmente letales, aunque esta letalidad es mayor cuando se padece la propia enfermedad. La particularidad de esta descripción reside en la aparición tardía de la enfermedad neuropática.

- [Enfermedad neurotrópica tardía asociada a la vacuna frente a la fiebre amarilla: un evento adverso grave.](#)