

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