

La velocidad sideral y los problemas de seguridad

11/05/2020

Muy interesante artículo de reflexión de Barney Graham, miembro del *Vaccine Research Center* del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos, publicado en la prestigiosa revista *Science*, en el que pone el acento en un asunto clave: **“La urgencia en disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2 debe incluir el evitar los problemas de seguridad que pudieran derivarse”**.

Inicia su exposición con los altísimos beneficios -mortalidad, disrupción económica y ajustes drásticos en nuestra manera de vivir- que se pueden obtener cuando tengamos una buena vacuna y particularmente si llegara a tiempo para evitar brotes repetidos o mantenidos. Prosigue con el tiempo necesario para desarrollar vacunas, que se mide por décadas, de manera que supondría un hito sin precedentes si para finales de 2020 o incluso para 2021 tuviéramos vacunas aprobadas y en cantidades suficientes para su distribución a gran escala. Bien es verdad que las nuevas plataformas de fabricación, el diseño de antígenos basados en la estructura, la biología computacional y la ingeniería proteica han proporcionado herramientas para elaborar vacunas más precisas y más rápidamente.

Estas nuevas técnicas nos permiten clasificar las vacunas víricas en dos categorías: las basadas en genes en las que las células del huésped producen las proteínas codificadas por las secuencias génicas y que incluyen a las vacunas atenuadas, las de vectores recombinantes o las de ácidos nucleicos, y las basadas en antígenos proteicos que, a su vez, incluyen las víricas completas e inactivadas, las de proteínas individuales o las de proteínas agrupadas como partículas (VLP), todas ellas fabricadas *in vitro*. De todas ellas, las de vectores recombinantes y las de ácidos nucleicos serían las que mejor

se ajustarían a una rápida fabricación ya que se adaptarían más fácilmente a las plataformas de fabricación en unas tecnologías en las que tanto las cadenas de suministro como los procesos posteriores son idénticos para cada producto. Adicionalmente, se alcanzaría la precisión de esas vacunas al conocer la estructura atómica del antígeno vacunal y que se conservan los epítopes “diana”.

A este particular, incide en el antígeno *spike S*, utilizado en la mayoría de las vacunas prototipo, y en su correcta presentación a las células del sistema inmune para que se conserven los epítopes requeridos para desencadenar una buena respuesta de anticuerpos neutralizantes de alta calidad. También se puede manipular la formulación y presentación de la vacuna candidata para que produzcan respuestas con propiedades antivíricas mediante la inducción de células CD8⁺T y de respuestas inmunes celulares CD4⁺ *helper 1 cell-type*.

De igual modo, si se decide utilizar adyuvantes no solo se puede mejorar la magnitud y la duración de las respuestas humorales generadas por las vacunas proteicas, sino también modular esas respuestas mediante la modificación de los patrones de expresión de citoquinas.

La segunda parte del artículo lo emplea el autor para abordar aspectos relacionados con **la seguridad, que al administrarse a personas sanas, siempre debe ser el objetivo primario de cualquier vacuna**, y en este sentido existe el riesgo de que la vacunación provoque una mayor gravedad tras una posterior infección por SARS-CoV-2. Este hecho ya ha ocurrido con anterioridad con vacunas enteras inactivadas formuladas con adyuvante alumínico. En concreto, en una enfermedad de gatos causada por coronavirus y en una respiratoria infantil causada por otro virus no relacionado con el anterior.

Estas reacciones no deseadas se pueden clasificar en dos síndromes diferentes: uno es debido a la potenciación

dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent enhancement, ADE*) y el otro es el de la potenciación de la enfermedad respiratoria asociada a la vacuna (*vaccine associated enhanced respiratory disease, VAERD*). El síndrome ADE, descrito en la peritonitis infecciosa del felino- previamente vacunado con coronavirus inactivado- provoca una vasculitis sistémica, debida, probablemente, a una respuesta de anticuerpos postvacunales no neutralizantes, bien por concentración insuficiente, poca afinidad por el antígeno o por una especificidad incorrecta. Aunque el fenómeno ADE ha ocurrido *in vitro* con el virus SARS-CoV-1, no hay datos experimentales *in vivo* que muestren que sea relevante en la fisiopatología de ese coronavirus respiratorio.

Por el contrario, el VAERD es una entidad distinta que se manifestó en los sesenta al vacunar a niños con un virus respiratorio sincitial inactivado con formalina. La vacunación de aquellos con antígenos incorrectamente conformados dio lugar a dos fenómenos inmunológicos que se manifestaron con una potenciación del cuadro respiratorio tras contactar con el virus salvaje.

Uno se debió al relativamente alto cociente de anticuerpos que se unen, pero no neutralizan, al virus, lo que provoca, en situaciones de alta carga vírica, el depósito de complejos inmunes y la correspondiente activación del sistema del complemento que contribuyó a la inflamación y a la obstrucción de la vía aérea. El otro fenómeno fue el de la aparición de una inflamación alérgica con respuestas predominantes celulares del tipo Th2 que resultaron en una disfunción aérea y un retraso en el aclaramiento del virus. Las consecuencias de la administración de la vacuna inactivada fueron la hospitalización del 80% de los vacunados que se infectaron - con dos fallecidos- frente al 5% que recibió placebo.

A partir de aquí reflexiona sobre las maneras de evitar que esos fenómenos aparezcan tras el uso poblacional de las vacunas que se comercialicen. Para ello es capital la

demostración del potencial de la vacuna en cuanto a generar anticuerpos neutralizantes tanto en las fases iniciales de los ensayos clínicos como en los modelos animales en los que se tendría que demostrar la protección frente a la replicación vírica y enfermedad tras un *challenge*. También es crítico utilizar antígenos correctamente conformados para que puedan inducir respuestas de alta calidad con anticuerpos funcionalmente relevantes y que eviten la aparición de anticuerpos no neutralizantes y con respuestas mayoritarias de Th2.

Teniendo en cuenta lo anterior, existe, por otra parte, el riesgo de demorar los ensayos clínicos para disponer de un completo perfil de seguridad de la vacuna en animales. En medio de una devastadora pandemia, parece razonable querer ciertas cualidades de las vacunas candidatas y comenzar la fase I en base a datos preliminares de inmunogenicidad en animales, para ampliar los ensayos en base a la inmunogenicidad en humanos y a la evidencia de protección en modelos animales. Se podría plantear entrar en las fases II y III de eficacia, con miles de voluntarios, cuando se dispusiera de evidencias adicionales de la seguridad en animales vacunados con dosis limitantes de antígeno para observar la aparición de infecciones *breakthrough* tras un *challenge* de SARS-CoV-2.

El autor finaliza su excelente exposición con: “Una evaluación juiciosa de las vacunas candidatas en adultos sanos, en paralelo con estudios en los modelos animales, y coincidentes con el proceso de fabricación de vacunas a gran escala, supone un gran paso hacia adelante con un riesgo mínimo para los candidatos, y con el potencial de los enormes beneficios que se derivarían de la aceleración del proceso de desarrollo de una vacuna frente al COVID-19.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Resultados prometedores en monos de una vacuna a la antigua usanza (PiCoVacc)

11/05/2020

Por vez primera una vacuna en desarrollo frente al Covid-19 ha mostrado que protege al macaco Rhesus de una infección experimental por SARS-CoV-2, según aparece publicado en *Science* y en un artículo (**no revisado por pares**) aparecido en la revista *bioRxiv*. Se trata de una vacuna inactivada conseguida mediante aislamiento del virus, crecimiento en células Vero e inactivación por propiolactona (“*old school vaccine*”). La vacuna está producida por Sinovac que es una compañía privada de la República Popular de China. En los ensayos con animales ocho recibieron dos dosis diferentes de vacuna y tres semanas más tarde fueron sometidos a un *challenge* instilando virus salvaje en tráquea. Ninguno de ellos tuvo efectos secundarios postvacunales y tampoco desarrollaron un cuadro clínico completo de Covid-19. Aquellos que recibieron mayor cantidad de antígeno tuvieron una respuesta más robusta de manera que a los siete días tras el *challenge* no se aislaba virus en pulmones o faringe. Los animales que sirvieron como controles tuvieron altas concentraciones de ARN en diferentes localizaciones del cuerpo y un cuadro grave de neumonía. Según los responsables de la Compañía, esos resultados son muy alentadores y de hecho, los ensayos controlados de fase I en humanos han comenzado el pasado 17 de abril en 144 voluntarios de Jiangsu. Los responsables tienen previsto comenzar la fase II a mediados

del mes de mayo con más de mil personas.

Un hallazgo de capital importancia tratándose de coronavirus es que no se registraron respuestas inmunes aberrantes en aquellos que produjeron niveles no muy altos de anticuerpos (*antibody dependent enhancement*) al hacer el *challenge* a vacunados. En otras palabras, no se intensificó la enfermedad ni hubo afectación pulmonar.

Otro muy importante es que los anticuerpos neutralizaban los virus aislados en varias partes del mundo: China, Italia, Suiza, España y el Reino Unido, o lo que es lo mismo, neutralizaban variantes del virus y por tanto el virus no está mutando de tal manera que sea resistente a la vacuna.

Ya se han formulado críticas al trabajo en el sentido de que eran pocos los animales del ensayo como para obtener resultados significativos y que, por otra parte, los monos no desarrollan *per se* los síntomas graves que sí se desarrollan en los humanos. Sí coinciden muchos investigadores en que sean los macacos Rhesus los animales idóneos para la experimentación.

Sinovac ya ha mantenido reuniones con la [O.M.S.](#) para unirse a sus recomendaciones para ensayos clínicos recogidos en el documento Blueprint de 19 de abril. Dado el bajo nivel actual de circulación del virus en China, la compañía está considerando continuar los ensayos en países con más carga de enfermedad. Además, ha solicitado a las agencias regulatorias de su país una autorización de emergencia para administrar la vacuna a los de mayor riesgo de exposición al virus, agentes de aduana y de policía, que no suelen llevar los trajes protectores de los sanitarios.

- La vacuna COVID-19 protege a los monos del nuevo coronavirus
- [Desarrollo rápido de una vacuna inactivada para SARS-CoV-2](#)

Perspectiva de la vacuna de ARN Mensajero (mARN-1273) de Moderna

11/05/2020

El laboratorio norteamericano Moderna fue el primero en iniciar la fase I de los ensayos clínicos de una **vacuna frente al virus SARS-CoV-2** en humanos y ahora, según publica *Fierce Biotech*, la agencia *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) se ha comprometido con aportar 483 millones de euros para ayudar económicamente en las siguientes de los ensayos y a iniciar la fabricación masiva de la vacuna. La vacuna se está ensayando en voluntarios sanos en tres concentraciones diferentes de antígeno y desde que comenzó la fase I el pasado mes de marzo ya han enrolado a 45 adultos de 18 a 55 años y ahora comenzará con el reclutamiento de pacientes de 51 a 70 y con posterioridad a los mayores de esa edad.

Si todo se desarrolla como está previsto, la fase II podría comenzar en este segundo trimestre para pasar a la fase III, como pronto, en el otoño de 2020. Entretanto, y para acelerar la disponibilidad de la vacuna, la compañía ha contratado a encargados de producción, ingenieros y responsables clínicos y de regulatorio. Esa previsión habla de disponer de millones de dosis mensuales para finales de este año y de decenas de

millones para 2021, siempre que los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia sean favorables. Hay que tener en cuenta que no hay ninguna vacuna de mRNA en el mercado y por tanto se desconoce la hoja de ruta. Ello no obstaría para que algunas personas de alto riesgo como sanitarios pudieran recibir la vacuna este otoño mediante un procedimiento de emergencia. El ensayo clínico se llevará a cabo en el *Kaiser Permanente Washington Health Research Institute* de Seattle y en la Universidad de Emory en Atlanta.

En estas vacunas el mRNA procede de una plantilla de ADN que se transcribe *in vitro* en un sistema libre de células para posteriormente transfectar a una célula dendrítica mediante endocitosis. El mRNA sale al citoplasma y en los ribosomas tiene lugar la expresión rápida y transitoria de los genes que codifican los antígenos proteicos que formarán parte de la vacuna. Esas proteínas pueden salir de la célula o ser degradadas en el citoplasma por las proteosomas para ser transportadas al retículo endoplásmico donde se unen a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-1). Esta unión complejos CMH-1+epítopes antigénicos se presentan en la superficie de la célula para dar lugar a respuestas inmunes celulares antígeno- específicas de CD8⁺. Con estas vacunas no se corre el riesgo de integración genómica al desarrollarse todo el proceso en el citoplasma y no en el núcleo. Adicionalmente, al producirse en ambiente libre de células se evita la probabilidad de contaminación con componentes bacterianos.

- Moderna pretende comenzar un estudio de fase 2 de su vacuna COVID-19 en el segundo trimestre, con un estudio de fase 3 que podría comenzar “tan pronto como el otoño de 2020”.
- [Oportunidades y desafíos en la entrega de vacunas basadas en ARNm](#)

Infecciones por coronavirus e inmunidad humoral

11/05/2020

Debido a la importancia que sobre la transmisión y gravedad de la **enfermedad por SARS-CoV-2** tiene la presencia o ausencia de inmunidad protectora, los autores, que pertenecen a las Universidades de Florida, California, Pittsburgh y Cambridge y a la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, llevan a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica hasta el 20 de marzo, respecto de la inmunidad humoral a los coronavirus, que incluye al SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV y a los coronavirus endémicos humanos (HCoVs), HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. Los resultados de la misma aparecen en una [publicación preprint](#) y no revisada por pares.

Tras revisar 1281 *abstracts*, identificaron en 322 manuscritos cinco áreas de interés: a) cinética de anticuerpos post padecimiento, b) correlatos de protección, c) inmunopatogénesis, d) diversidad antigénica y reactividad cruzada, y e) seroprevalencia poblacional.

En relación a la cinética de anticuerpos tras las infecciones por coronavirus la mayoría de los artículos revisados coinciden en que aparecen a partir de la segunda o tercera semana tras el comienzo de la sintomatología. Concretamente, en los casos sintomáticos de SARS-CoV-2, la IgM se detecta a partir del 7-12 día con pico en el día 28, la IgG hacia el 10-14 día con pico en el 49 y a los 11 días se detectan los anticuerpos neutralizantes. Todos los pacientes, independientemente de la gravedad clínica, desarrollan cantidades detectables de anticuerpos aunque los títulos de

los neutralizantes podrían ser superiores en las infecciones más graves. En general y para los coronavirus de los que se tiene experiencia los anticuerpos permanecen detectables alrededor de un año desde el inicio de síntomas aunque algunos autores han encontrado una duración de hasta tres años.

Para conocer los títulos de anticuerpos que se correlacionan con la protección clínica hace falta disponer de la caracterización de las respuestas inmunes previas a la exposición conocida al patógeno. Este dato solo se conoce para los HCoV y quizás la protección que confieren podría estar en función del volumen del inóculo experimental al que fueron sometidos los voluntarios. Para estos coronavirus un *challenge* a los 8 a 12 meses tras la primoinfección no produjo sintomatología respiratoria aunque excretaron virus durante dos días frente a los 5.6 días en los que lo estuvieron tras la primoinfección. Esta protección se correlaciona con las respuestas inmunes séricas de IgG, IgA y de anticuerpos neutralizantes y con la IgA mucosa.

En cuanto a la reactividad cruzada entre coronavirus, todo dependerá de la similitud antigénica de las proteínas estructurales entre las diversas familias y muy especialmente de la proteína espicular (S) y de la nucleocápside (N). La homología para estas dos proteínas entre el SARS-CoV-1 y otros betacoronavirus es del 33%-47% y del 29%, respectivamente, mientras que es menor, 25%-29% y 23%-25%, respectivamente, con los alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63). La homología es mayor entre el SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, llegando al 90% para la nucleocápside y al 76% para la proteína S. Ahora bien, la infección con los coronavirus endémicos humanos HCoV-229E y HCoV-OC43, responsables de catarros invernales, no genera anticuerpos frente al SARS-CoV-1 y el MERS-Co-V, aunque no es así a la inversa: los pacientes con SARS-CoV-1 experimentaron un incremento del título de anticuerpos de hasta cuatro veces en el suero agudo/convaleciente frente a HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. En síntesis, existe reactividad cruzada intra

alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y entre algunos betacoronavirus, pero no entre las subfamilias alfa y beta.

Un tema recurrente en lo referente a la respuesta inmune a los coronavirus es la de la inmunopatología o *Antibody Dependent Enhancement (ADE)*. En cuanto a esta anómala reacción, algunos autores postulan que los anticuerpos preexistentes debidos a infecciones previas por coronavirus endémicos podrían facilitar la entrada del virus a las células causando cuadros clínicos graves. Otros piensan que los anticuerpos aparecidos tras una seroconversión precoz en una infección por SARS-CoV-1 podrían causar este fenómeno “intraepisodio”, con la aparición de un segundo cuadro clínico más grave coincidiendo con la seroconversión de la IgG. Ello podría sugerir que esa “recaída clínica” estaría causada más por la propia respuesta inmune que a una replicación vírica incontrolada. Hasta la fecha no se dispone de una potente evidencia causal, si es que existe, de cómo la presencia de anticuerpos podría influir en la gravedad del cuadro clínico.

En último lugar abordan la seroincidencia de las infecciones por coronavirus endémicos y, tras la revisión, concluyen que no hay una clara tendencia con la edad, pues aunque la edad media de la primera infección con cualquier cepa es de 4.8 años hay infecciones incidentes en poblaciones de personas mayores.

Concluyen la revisión con las implicaciones para responder a la pandemia por SARS-CoV-2 y destacan la necesidad de disponer de pruebas serológicas de alta sensibilidad para el cribado, y con la suficiente especificidad para poder excluir a los individuos de intervenciones innecesarias. Esta alta especificidad, junto al conocimiento de los correlatos séricos de protección, sería imprescindible si se decidiera la implantación del “pasaporte inmunitario”. Especialmente importante sería disponer de datos de la cinética de anticuerpos en las infecciones subclínicas, por la posibilidad de que su respuesta inmune fuera poco potente teniendo

presente que la presencia de anticuerpos no necesariamente implica inmunidad protectora.

Por último y respecto a las cuestiones clave relativas a la dinámica a largo plazo del SARS-CoV-2, subrayan la importancia de conocer a fondo la relación entre el virus y la duración y el tipo de inmunidad que genera y las interacciones con otros coronavirus.