

Una vacuna de ARN replicante y sus resultados en monos

08/06/2020

En la revista [bioRxiv](https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20108111) se ha publicado un estudio sobre una posible vacuna frente al SARS-CoV-2 firmado por investigadores de la *Universidad de Washington* en Seattle y del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. En él se exponen los resultados obtenidos en ratones y en monos de cola de cerdo con una vacuna compuesta de ARN autorreplicante (RepARN) que incluye la información génica que codifica la glicoproteína S de la cubierta y, previo a su exposición, hacen una pequeña reseña sobre el papel de esa proteína y de los mecanismos de producción de RepARN, así como las ventajas que podrían aportar desde la perspectiva de la protección clínica.

La experiencia con el SARS y con el MERS sugieren que la protección frente a ambos virus puede estar mediada por los anticuerpos anti-S. Por otra parte, a una vacuna segura y efectiva se le pediría, al menos, que indujera respuestas Th1 con anticuerpos neutralizantes y sin producir fenómenos de inmunopatología. Lo no deseable sería la producción de respuestas Th2 que se asocian con graves patologías pulmonares tras *challenge* vírico.

Las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN) tienen, entre otras ventajas, la facilidad de producción ya que al ser sintéticas no dependen del cultivo del patógeno -como en el caso de las vacunas atenuadas o inactivadas- o de la fabricación a gran escala de proteínas recombinantes. Además, respecto a las vacunas de vectores víricos, no existirían interferencias con la inmunidad preexistente que pudiera disminuir la inmunogenicidad de la vacuna.

Las vacunas de ARN pueden ser de ARN mensajero o de ARN

autorreplicante (RepARN). Estas últimas se caracterizan por los siguientes aspectos:

- Derivan de un alfavirus (virus RNA no segmentado) que tiene dos *open reading frames* (ORF): uno que codifica la RNA polimerasa y otro que codifica proteínas estructurales. La ORF que codifica las proteínas estructurales se reemplaza por el antígeno inmunizante (S), mientras que la replicasa vírica permanece como parte integral de la vacuna y provoca la amplificación intracelular del RNA postinmunización.
- Son autorreplicantes, ya que disponen de la maquinaria (ARN polimerasa) para replicar ARN pero no para producir nuevos virus.
- Producen múltiple descendencia mediante transcripción de sí mismo y por ende, en esa transcripción se produce abundante cantidad de proteína inmunizante. Es por ello que con una dosis de vacuna podría ser suficiente. Al ir vehiculizado en un alfavirus remeda una infección por éste, con lo que se activan los receptores *Toll-like* para producir interferón, factores proinflamatorios y quimiotaxis de las células presentadoras de antígeno. Es como si fuera un adyuvante en sí mismo.
- Suelen administrarse con una cobertura lipídica (*Lipid In Organic Nanoparticle*, LION) que favorece el paso del antígeno a la célula presentadora de antígeno, potencia la inmunogenicidad y hace estable la vacuna a temperatura ambiente durante una semana.
- Al precisar menor concentración de antígeno y poder administrarse en esquema de una dosis se reduciría el tiempo para la fabricación a gran escala.

Por su parte, las vacunas mARN, al degradarse con gran rapidez una vez inyectadas, precisan de más de una dosis para alcanzar una óptima respuesta y, adicionalmente, son muy inestables a temperatura ambiente.

En cuanto a los ensayos clínicos, una vez que se comprobó su inmunogenicidad en ratones, pasaron a administrar por vía intramuscular la vacuna en macacos de cola de cerdo:

- Tres recibieron en esquema de una dosis de 250 µg y dos en esquema de dos dosis de 50 µg separadas por cuatro semanas. Se realizó serología y se monitorizó la seguridad en los días 10, 14, 28 y 42 *postpriming*.
- Los que recibieron una dosis seroconvirtieron en el día 10 y los anticuerpos ELISA IgG anti-S aumentaron hasta el día 42. Los de dos dosis también seroconvirtieron tras una dosis, pero a títulos inferiores; aunque catorce días tras el *booster* presentaron concentraciones similares de anticuerpos ELISA respecto de los que recibieron una dosis de 250 µg.
- A los 42 días, la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes fue de 1:176 y de 1:211 para los de una y dos dosis, respectivamente.
- Un dato de suma importancia fue que los cinco animales tuvieron títulos neutralizantes en el mismo rango que los del suero de siete humanos convalecientes de COVID-19, sin diferencias significativas en la media de títulos neutralizantes entre todos los macacos vacunados y los humanos convalecientes.

Los autores concluyen que, aunque no llegaron a hacer *challenge* vírico en los macacos, sus resultados demuestran el potencial de la vacuna ensayada, que pasará a las fases de ensayos clínicos con el nombre HDT-301.

En última instancia, una única dosis de una vacuna fácil y rápida de producir, capaz de inducir una robusta respuesta inmune en jóvenes y personas mayores, podría proporcionar una contención inmediata y efectiva de la pandemia. Muy importante: la vacuna en cuestión ha generado en ratones respuestas Th1 con producción de anticuerpos y respuestas de células T, lo que se asocia en humanos infectados por SARS-

CoV-2 con una enfermedad clínicamente moderada y con una rápida recuperación.

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