

EDITORIAL

ESTRATEGIAS Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA CARRERA PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL SARS-CoV-2

STRATEGIES AND CURRENT STATUS OF THE RACE TO DEVELOP A SARS-CoV-2 VACCINE

Claudio F. Lanata De las Casas^{1,a}, Eduardo Gotuzzo Herencia^{2,b}¹ Instituto de Investigación Nutricional, La Molina, Lima, Perú.² Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.^a Médico cirujano, maestro en Salud Pública; ^b médico infectólogo.

La vacuna es una de las herramientas más poderosas en el campo de la salud pública para el control y la prevención de las enfermedades transmisibles. La introducción de la variolización y, luego, de la vacuna contra la viruela han sido el mejor ejemplo del control de una enfermedad con alta mortalidad que azotó al mundo por muchos siglos y que ahora está erradicada del planeta. Esperamos en un futuro no muy lejano que la polio y el sarampión sean las siguientes en ser erradicadas.

Generalmente, formular y producir una vacuna implica un largo proceso. Por ejemplo, transcurrieron 60 años desde el descubrimiento del agente causal de la polio hasta conseguir una vacuna segura y eficaz. Hoy en día, de 100 prototipos de una vacuna contra un agente infeccioso, es muy probable que solo uno de ellos logre entrar al mercado, con un costo de entre 1500 y 2000 millones de dólares norteamericanos para la empresa farmacéutica. El dinero invertido en los 99 prototipos restantes no se recupera. El desarrollo de vacunas es una inversión riesgosa, por lo tanto, solo culminan de manera exitosa aquellos candidatos que tienen gran potencial de uso en todo el mundo.

Las vacunas contra las enfermedades endémicas prevalentes, que se contraen en países de bajo desarrollo económico, existen gracias al interés de algunas empresas farmacéuticas y también por el estímulo económico de financieras filantrópicas, como la Fundación Bill y Melinda Gates, la organización *Wellcome Trust*, entre otras, que han formado iniciativas como la Alianza Mundial para el Fomento de la Vacunación y la Inmunización (GAVI, por sus siglas en inglés) y, recientemente, la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés).

En contraste con la realidad descrita, lo que está aconteciendo en la pandemia causada por el SARS-CoV-2 no se ha visto antes. Se identificó el virus al inicio del 2020⁽¹⁾, se secuenció su genoma a los pocos días y, actualmente —9 meses después—, tenemos vacunas en evaluación en seres humanos. Esto se debe al avance de las nuevas tecnologías para desarrollar vacunas, que redujeron los tiempos de investigación de años a meses para lograr nuevos prototipos⁽²⁾.

Frente a la magnitud de la pandemia de la COVID-19 y a los estragos de su paso por todo el mundo es admirable la contribución de la comunidad científica, las empresas farmacéuticas, las agencias regulatorias, las financieras filantrópicas y los gobiernos de varios países. La Organización Mundial de la Salud publicó el 28 de setiembre del 2020 que se están evaluando 40 vacunas en ensayos clínicos en seres humanos, 10 de las cuales están en la fase III para evaluar su eficacia y seguridad⁽³⁾. Adicionalmente, hay 151 vacunas en desarrollo, en fase preclínica, que incluyen las desarrolladas en el Perú.

A continuación, describiremos brevemente los diferentes mecanismos biológicos de los prototipos de vacunas contra el virus SARS-CoV-2 y cómo se vienen desarrollando las fases de los estudios clínicos en humanos^(4,5). Siguiendo los ejemplos de la viruela, la polio, el sarampión y, más recientemente, el rotavirus, se podría pensar que para un virus lo mejor sería tener una vacuna con un virus atenuado, que tuviera todos los antígenos del SARS-CoV-2 para lograr la mejor inmunidad posible. En la India y en Turquía en la actualidad, existen 3 prototipos de vacuna con el virus SARS-CoV-2 atenuado en evaluaciones preclínicas. También están en desarrollo 15 vacunas producidas con virus completos inactivados, 6 de ellas en estudios clínicos incluyendo la vacuna Sinopharm, cuyo estudio de fase III ya se inició en el Perú.

Como alternativa al uso del virus completo, se están desarrollando vacunas, generalmente producidas en células cultivadas en laboratorios de una partícula semejante al SARS-CoV-2 pero sin su material genético ARN en el núcleo. Estas vacunas, llamadas VLPs (*viral-like particles*, por sus siglas en inglés) son prometedoras y existen 16 en fase de desarrollo, de las cuales hay 2 en ensayos clínicos.

Todos los otros laboratorios vienen apostando por la inmunidad contra la proteína que conforma la espiga del virus, que incluye la molécula del dominio de unión al receptor con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) de las células epiteliales del aparato respiratorio y digestivo del humano, lugar donde el virus se une e ingresa al citoplasma de las células humanas para su replicación⁽⁶⁾. Los científicos han identificado mutaciones en el virus, que explicarían las diferentes presentaciones clínicas de la COVID-19 en distintas partes del mundo. En todas ellas, el dominio de unión al receptor con la ACE2 está intacto, lo que indicaría que, si hay una mutación en esa molécula, el virus dejaría de infectar al ser humano.

Se han utilizado varias estrategias para lograr una respuesta inmune en seres humanos a la espiga del virus o a su dominio de unión al receptor. La primera fue introducir el código genético para producir proteínas de la espiga viral con el ADN de la célula humana. Las vacunas de ADN tienen la ventaja que se quedan por mucho tiempo en la célula humana y genera una respuesta inmune sostenida. Se están investigando un total de 16 vacunas ADN, de las cuales 4 están en estudios clínicos todas en fase de ensayo clínico I y II. La empresa Inovio ha diseñado un sistema de electroporación, es decir, mediante un sistema eléctrico se hacen microporos en la piel y se introduce la vacuna de ADN en la célula de la piel, la cual migra hasta encontrar la célula que la va a utilizar para sintetizar la proteína de la

Citar como: Lanata De las Casas CF, Gotuzzo Herencia E. Estrategias y situación actual de la carrera para el desarrollo de vacunas eficaces y seguras para controlar la pandemia causada por el SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020; 37(3):401-2. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.6522>.

Recibido: 27/09/2020
Aprobado: 30/09/2020
En línea: 30/09/2020

espija viral⁽⁷⁾. Este tipo de inmunización no requiere cadena de frío, agujas ni jeringas y puede producirse a gran escala.

La segunda estrategia es introducir ARN para codificar la producción de toda o parte de la espija viral en las células humanas, ya sea a través de un vector, viral o bacteriano, o directamente inyectada adosada a una partícula lipídica. El ARN persiste solamente unos pocos días en el cuerpo humano, suficientes para generar inmunidad. Existen 26 vacunas en desarrollo que utilizan vectores virales con poca capacidad de replicarse en el cuerpo humano, de las cuales 7 están en estudios clínicos, 4 en fase III, 2 de las cuales serán evaluadas en el Perú. Los laboratorios de la Universidad de Oxford, en asociación con la farmacéutica AstraZeneca, han desarrollado una vacuna con un adenovirus que infecta a monos, por lo que casi no se reproduce en células humanas, logrando así la respuesta inmune esperada. El laboratorio chino Cansino utiliza como vector al adenovirus tipo 5 que, por ser un tipo viral que infecta humanos, ha presentado interferencia en su respuesta inmune por la inmunidad previa existente en varios voluntarios. El laboratorio Janssen utiliza el adenovirus tipo 26, que casi no circula en humanos. El laboratorio ruso Gamaleya ha combinado los vectores adenovirus tipo 5 y 26, uno usado en la primera dosis y el otro, en la segunda.

Adicionalmente, hay 20 vacunas en investigación que usan vectores virales que, si se replican en células humanas, de las cuales hay 2 en estudios clínicos; una vacuna que usa el virus atenuado del sarampión como vector para el ARN viral y que ha sido desarrollada por el Instituto Pasteur de Francia en asociación con Merck; y la otra producida por un laboratorio chino que utiliza una vacuna intranasal y tiene como vector el virus de la influenza.

Para introducir el ARN sin la necesidad de un vector, las propuestas de vacunas inyectan el ARN que codifica la síntesis de toda la espija o el dominio de unión al receptor del virus, unido a una molécula lipídica que actúa como adyuvante. Hay 24 vacunas de este tipo que se están investigando, de las cuales 6 están en ensayos clínicos en seres humanos. La desarrollada por el laboratorio Moderna es la más avanzada, en fase III; seguida por la vacuna de la alianza BioNTech y Pfizer, también en fase III, con la cual el gobierno peruano ha firmado un acuerdo de compra anticipada. En fase II está la vacuna producida por el laboratorio alemán CureVac, la cual se está evaluando en el Perú. Las otras 3 vacunas están en estudios de fase I y II.

La última estrategia consiste en vacunas que inyectan directamente la proteína de la espija del virus, en su integridad o un sector, junto con un adyuvante. Hay 67 vacunas de este tipo en investigación de las que 13 ya están evaluándose en ensayos clínicos, una de ellas, desarrollada por el laboratorio Novavax que está en un estudio de fase III. Es posible que las vacunas de este tipo de los laboratorios Sanofi Pasteur, Clover y Seqirus se prueben también en el Perú.

La mayoría de los estudios de fase III incluyen dos grupos etarios: personas de 18 a 60-64 años, y personas de 61 o 65 y más años. Por lo tanto, no se contará con datos de seguridad y eficacia en personas menores de 18 años; tampoco en gestantes o mujeres lactantes, por ser excluidas de la mayoría de los estudios, ni en personas de alto riesgo, como aquellas con

cáncer, diabetes insulino-dependientes, con alguna enfermedad crónica no controlada, en terapias antirretrovirales, entre otras.

Respecto a la seguridad de las vacunas, las agencias regulatorias de ensayos clínicos han dado facilidades no vistas anteriormente para la investigación con estas vacunas. Por lo que, el paso de los estudios de la fase I a la II no se basa en la respuesta inmune de la vacuna, sino, casi exclusivamente, en datos tempranos de seguridad, es decir, en las reacciones adversas observadas en un periodo corto (7-28 días después de la vacunación), donde la mayoría de las vacunas inyectables producen una reacción local y sistémica tolerable y breve. El paso de la fase II a la III se basa en datos de reacciones adversas tempranas y quizás con datos preliminares de los primeros resultados de la respuesta inmune a la vacuna. En los ensayos de la fase III, es posible que el código del estudio se abra apenas se tenga un número de casos comprobados de COVID-19 en los participantes, lo cual puede ocurrir a los pocos meses de iniciados los estudios, dado el gran número de voluntarios.

La mayoría de las farmacéuticas que tienen vacunas más adelantadas en su desarrollo, no solo tienen sus fábricas construidas, sino que las vienen produciendo masivamente, de modo que apenas obtengan la licencia para su uso, en condiciones de la emergencia sanitaria, las podrán distribuir. De ahí que varios gobiernos han aportado una considerable cantidad de fondos para la compra anticipada de una o más vacunas en desarrollo, fondos que ayudan para su producción. El uso de las vacunas será tan rápido —probablemente en el primer trimestre del 2021— que se contarán con muy pocos datos de seguridad a largo plazo de las vacunas. Tampoco se sabrá la duración de su protección; si se requerirán dosis de refuerzo; si la vacuna dejará de tener efecto debido a mutaciones del virus, como ocurre con el virus de la influenza, lo cual requeriría producir nuevos prototipos; o si evita la infección o disminuye la gravedad del cuadro clínico de la COVID-19.

En el Perú, según el número de dosis que podamos adquirir, la pregunta será ¿a quién vacunar?, ¿a los transmisores, como las personas de 18 a 50 años? ¿o a los que tienen mayor riesgo de morir, como los mayores de 60 o 65 años? Probablemente se priorizará al personal de salud, de la policía nacional y a los militares que controlan la seguridad ciudadana, a los profesores de escuelas y universidades, entre otros. Es también probable que la vacunación se requiera como condición para viajes internacionales.

Como se ha visto, existe un increíble esfuerzo internacional para el desarrollo de estas vacunas. Esperamos tener muy pronto datos sobre su eficacia y seguridad a corto o mediano plazo para que, cuando se usen masivamente, logren controlar esta pandemia. Será inevitable que existan muchos problemas logísticos para producir y distribuir la gran cantidad de vacunas que se requieren⁽⁸⁻¹⁰⁾. Otro aspecto por develar será qué proporción de una población debe vacunarse para lograr la inmunidad de rebaño, que permita reducir o detener la transmisión del virus en la comunidad. ¡Hagamos votos para que así ocurra!

Conflictos de interés: Claudio Lanata De las Casas es el investigador principal de un ensayo clínico autorizado en el Perú, que evalúa una vacuna contra el SARS-CoV-2. Eduardo Gotuzzo declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- DeGregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2014;14(7):505-14. doi: 10.1038/nri3694.
- World Health Organization [Internet]. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines; 2020 [citado el 29 de septiembre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Funk CD, Laferriere C, Ardakani A. A snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic. *Front Pharmacol* 2020; 11:937. doi: 10.3389/fphar.2020.00937.
- Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Yatoo MI, Malik YS, Sah R, et al. A vaccine is not too far for COVID-19. *J Infect Dev Ctries* 2020;14(5):450-53. doi: 10.3855/jidc.12744.
- Zhang Y, Kutateladze TG. Molecular structure analyses suggest strategies to therapeutically target SARS-CoV-2. *Nature comm* 2020; 11:2920. doi: 10.1038/s41467-020-16779-4.
- Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nature comm* 2020; 11:2601. doi: 10.1038/s41467-020-16505-0.
- Editorial. Global governance for COVID-19 vaccines. *Lancet* 2020; 395: 1751-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31405-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31405-7)
- Kartoglu UH, Moore KL, Lloyd JS. Logistical challenges for potential SARS-CoV-2 vaccine and a call to research institutions, developers and manufacturers. *Vaccine* 2020;38(34):5393-95. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.056
- Edwards KM, Orenstein WA. Anticipating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine testing, licensure, and recommendations for use. *J Peds* 2020; 224:124-28. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.048