

Tribuna & Opinión

Buenas perspectivas hacia una vacuna para la COVID-19



Andreu Palou
Catedrático y director del Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología de la Universidad de las Islas Baleares

Estos días hemos conocido resultados muy esperanzadores sobre cuatro prototipos avanzados de vacunas para prevenir la COVID-19. Son estrategias no convencionales. Las vacunas convencionales suelen contener el microorganismo patógeno inactivado o determinadas proteínas del patógeno, que funcionan como antígenos, imitando al agente infeccioso y determinando una respuesta inmunitaria preventiva frente al virus. Pero su desarrollo es lento pudiendo llevar, por ejemplo, 5 o más años. Por ello se trabaja intensamente con otras estrategias, entre las que destacan las vacunas de ARNm (ácido ribonucleico mensajero), de las que cabe destacar que su producción a gran escala, una etapa muy limitante de cara al uso extendido de la vacuna, es la más barata y fácil.

Las vacunas de ARNm aprovechan mecanismos que ya funcionan en nuestras células, en las que continuamente fabricamos muchos miles de especies moleculares de ARNm diferentes, cada una en múltiples copias. Cada especie de ARNm contiene la información necesaria para fabricar una (a veces más de una) de las proteínas que componen nuestro cuerpo, proteínas que nos son propias y así las reconocemos. Las vacunas de ARNm para el virus causante de la COVID-19 proporcionan el ARNm que 'codifica' (lleva la información), no para una proteína nuestra, sino para una proteína del virus SARS-CoV-2. En concreto, en los prototipos ahora en desarrollo, la proteína denominada SPIKE (ESPIGA o PINCHO, en español), situada en la capa externa del virus. SPIKE es la llave que permite al virus entrar en las células porque, con la misma especificidad que una llave de precisión encaja en su cerradura, reconoce y se acopla a los receptores ACE-2 que son la puerta de entrada del virus en las células humanas.

Una vez que la molécula de ARNm de SPIKE está dentro de las células de nuestro cuerpo, sea directamente o como parte de un vector que la transporta, se inicia la fabricación a partir de ella de múltiples copias de la proteína SPIKE, el antígeno, reconocida como extraña por nuestro sistema inmune, y contra la que fabrica anticuerpos. De esta manera, con respuestas inmunes celulares adicionales, podemos resultar inmunizados.

El primer anuncio espectacular, en formato más llamativo que científico, ha sido el de la biotecnológica estadounidense MODERNA (o ModeR-



NA), informando de muy buenos resultados en ocho personas inmunizadas contra el SARS-CoV-2, mediante su vacuna ARNm-2173. Aunque son pocas personas, y solo se haya difundido información detallada para cuatro de ellas, los resultados que se muestran son trascendentes. Revisando la información y el protocolo del ensayo clínico, vemos que se han probado ya varias dosis (25, 100 y 250 microgramos), con 105 personas implicadas, distribuidas en siete grupos de 15, variando dosis y edades. La producción de anticuerpos a las dosis baja e intermedia ha sido comparable a la de personas infectadas por SARS-CoV-2, incluyendo anticuerpos 'neutralizantes', es decir, los que inactivan el virus. Por otro lado, la estrategia que se sigue es acelerada, superponiéndose las fases I, II y III clásicas de los estudios clínicos con medicamentos. En la fase I se ha evaluado seguridad, pero también la relación dosis-eficacia (en la producción de anticuerpos), y ya se está en la fase II, confirmando la eficacia y seguridad en un grupo más numeroso de personas, con dos dosis seleccionadas (50 y 100 microgramos). Para el próximo mes de julio está previsto el inicio de la fase III (con centenares de personas), planificando para otoño la solicitud de autorización a los organismos reguladores (la FDA en EEUU). La investigación en fase IV, ya de post-autorización, a principios de 2021, con decenas de miles de personas, sería ya simultánea a la utilización generalizada de la vacuna por los sistemas sanitarios.

Resultados trascendentes

Unos días después, y de forma más ortodoxa y verificable científicamente, la empresa china CanSino, en colaboración con el Instituto de Biotecnología de Pekín, ha publicado en *The Lancet*, una de las revistas médicas de más prestigio, resultados igualmente positivos para su vacuna Ad5-nCoV, estudiada en fase I con 108 personas adultas de Wuhan. Los resultados, presentados con una mayor dosis de cautela que los americanos, son igualmente trascendentes. Aquí, en lugar de administrar ARNm directamente, la vacuna utiliza como vehículo un virus causante del resfriado común, un adenovirus humano debilitado, al que se ha in-

“
«Los estudios en marcha para conseguir una vacuna siguen una estrategia no común y se desarrollan de forma acelerada»

corporado el material genético para la producción de la proteína SPIKE dentro del organismo y que éste produzca anticuerpos frente a ella. No se han observado efectos adversos graves en los 28 días posteriores a la vacunación y tres cuartas partes (27/36) de los vacunados del grupo de dosis alta mostraron anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. Además, la vacuna estimuló también la inmunidad celular, mediada por células T.

Interesantemente, el estudio mostró cierta inmunidad preexistente en los voluntarios, lo que pudo dificultar el nivel máximo de las respuestas a esta vacuna pero, al propio tiempo, ha sido una observación reveladora de que puede haber en la población cierta inmunidad cruzada frente al virus, generada por otros coronavirus causantes del resfriado común a los que, podemos haber estado expuestos.

También sabemos de la vacuna ChAdOx1, de la Universidad de Oxford y AstraZeneca. Es la que parece estar más avanzada pero, lamentablemente, no se han hecho públicos los resultados. Se viene ensayando desde el 23 de abril en unos 1.000 voluntarios de entre 18 y 55 años, y ya estarían reclutando a más de 10.000 voluntarios para intentar realizar estudios definitivos, de fase III, a partir del mes de agosto, con exposición al virus si aun está circulando. Los investigadores de Oxford han utilizado un sistema similar al chino, utilizando como vector un adenovirus, en este caso obtenido de chimpancés, con la ventaja de que ya habían demostrado su seguridad en estudios anteriores con una vacuna contra el coronavirus del MERS (causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio) más mortífero que el actual pero, afortunadamente, poco extendido debido a su baja transmisibilidad.

Por su parte, la empresa alemana BioNTech y la estadounidense Pfizer acaban de completar un primer ensayo en doce personas con cuatro vacunas del programa BNT162. Este programa incluye varias formulaciones, con modificaciones del ARNm, también de la proteína SPIKE, tres de las cuales se están probando en fase II. En el mes de septiembre se seleccionará una de ellas para el es-

tudio definitivo, con miles de participantes.

Hay ciertas diferencias entre estas vacunas, pero todas son estrategias no convencionales, que se están desarrollando de forma acelerada. Hasta hace poco, las vacunas de ARN, sobre todo las que lo administran directamente, como la americana o la alemana, presentaban bastantes problemas de especificidad –con formación no intencionada de algunas moléculas– y de estabilidad, pues nuestro organismo dispone de sistemas muy activos para la destrucción de los ARN externos. Estos aspectos se han ido ajustando estos últimos 2-4 años, con técnicas de encapsulamiento del ARN, con adición de secuencias directoras para una traducción más selectiva del ARNm, etc. La buena noticia es que estas estrategias funcionan, son más rápidas y parecen seguras, al menos en el corto plazo.

Paradójicamente, el descenso progresivo en la incidencia de COVID-19 que estamos viendo desde hace unos días, va a dificultar mucho que la efectividad de estas vacunas pueda validarse en fase III, que consiste en comparar dos grupos de voluntarios, uno vacunado y el otro no, para ver el grado de protección que ofrece la vacuna en las condiciones normales de una población. Debe decirse que este tipo de estudios no está exento de cuestionamientos éticos, y no me refiero solo a los planteamientos inasumibles de inocular el virus, que han llegado a plantear algunos.

En el lado oscuro, no se nos escapa que estos desarrollos pueden depender, y mucho, del entrecruzamiento de intereses. Surgen dudas inquietantes, más allá de la ciencia. La propia ventaja de la tecnología ARN (y en general de la tecnología de recombinación de ácidos nucleicos), que permite incorporar, en una sola vacuna, las secuencias de otros ARNm y por tanto cubrir más antígenos, más virus, puede cambiar las pautas actuales de prevención frente a varios virus, haciendo posible una vacunación múltiple simultánea. A pesar de los intereses contrapuestos, y si las dificultades de testas en fase III no lo impiden, cabe mantener la esperanza de que dispongamos de una gama de posibilidades durante la primera mitad de 2021.