

LA CARRERA HACIA LA VACUNA CONTRA COVID-19 (PRIMERA PARTE)

F. ALEJANDRO SÁNCHEZ FLORES

Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

En México, el conteo más reciente para enfermos diagnosticados con COVID-19 (por pruebas moleculares), es de más de 700,000 casos confirmados. Sin embargo, una alarmante cifra de más de 69,000 muertes nos pone en una situación compleja donde nos damos cuenta que esta enfermedad es mucho más compleja y mortal de lo que se había supuesto. Al cabo de 8 meses donde hemos observado la evolución de una pandemia que ha sido muy difícil de controlar, se tienen avances importantes en el desarrollo de vacunas que puedan prevenir los contagios. Esto nos da esperanza a mediano plazo, donde se espera que la pandemia y enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2 pueda ser controlada y eventualmente, erradicada. El desarrollo de una vacuna es el resultado de la unión de muchos logros en diferentes áreas de la ciencia. Para combatir a un patógeno se requiere tener toda la información necesaria del mismo, empezando por su información genética. Una vez que se tiene dicha información, se puede empezar a estudiar cómo va cambiando el virus genéticamente, qué síntomas provoca y cómo se distribuye en las poblaciones humanas. Dentro de una población, es necesario estudiar cómo responden los individuos, cuáles son sus síntomas y cómo es el desenlace o complicaciones de la enfermedad. Para la COVID-19, el índice de mortalidad ha sido alto y aunque se tiene conocimiento de cuáles son los grupos de riesgo en la población, el contagiarse de SARS-CoV-2 sigue siendo una "ruleta rusa" donde cualquier individuo puede presentar complicaciones que lo lleven a la muerte. Actualmente, no existen tratamientos que puedan eliminar o detener la reproducción del virus y para muchos de los que han sido propuestos como posibles tratamientos, existen evidencias científicas y médicas para concluir que no tienen un efecto significativo en el combate a la enfermedad (ivermectina, hidroxicloroquina, azitromicina, etc.). Solo contamos con algunos medicamentos que pueden utilizarse para una mejor recuperación cuando existen complicaciones, disminuyen la probabilidad de que causen la muerte. Este es el caso específico del antiinflamatorio esteroide betametasona, que al ser aplicado en pacientes intubados, les da una mejor prospección de supervivencia. Debido a que desarrollar un medicamento efectivo para alguna enfermedad es un proceso largo y complicado, la búsqueda de una vacuna podría ser una mejor línea de investigación, con mejores resultados al ser parte de las medidas de prevención contra una enfermedad. En esta entrega hablaré en dos partes, de los desarrollos de vacunas que van en las etapas más avanzadas y que se perfilan como opciones reales para inmunizar a la población mundial. Durante esta primera parte, hablaré de las

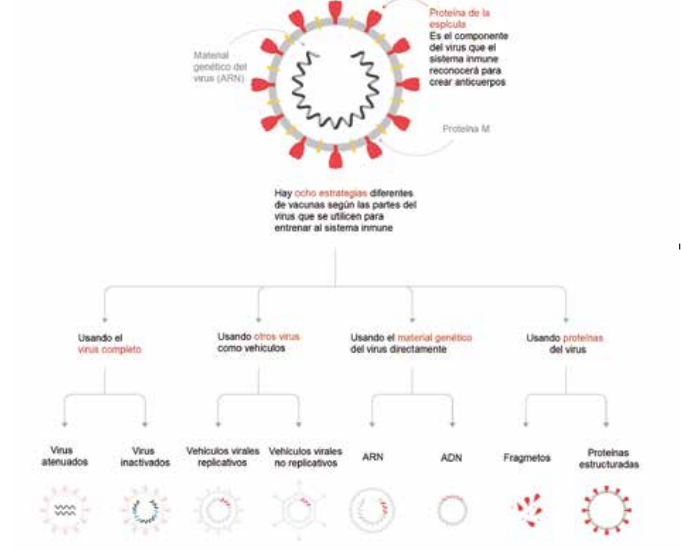
estrategias para desarrollar una vacuna y los resultados para la vacuna desarrollada por la farmacéutica Astra Zeneca y académicos de la Universidad de Oxford.

LAS VACUNAS PARA COVID-19

Como ya se ha escrito en ediciones pasadas de esta columna, las vacunas son tratamientos seguros y efectivos contra enfermedades cuyos síntomas pueden llegar a ser mortales o para los cuales no hay medicamentos que puedan detener o eliminar la enfermedad. Nuestro sistema inmune es capaz de combatir los patógenos a los que constantemente estamos expuestos, pero para muchos de los patógenos más peligrosos, hemos ayudado a nuestro sistema inmune desde muy temprana edad con el uso de las vacunas. Incluso, aquellas personas que no se vacunan quedan protegidas gracias a que un gran porcentaje de la población está vacunada (inmunidad grupal o de rebaño). El desarrollo de las vacunas puede llevar mucho tiempo, pero en la actual situación de pandemia, se han sumado todos los esfuerzos científicos y económicos para acelerar un proceso que normalmente podría llevar entre 10 y 15 años. En la Figura 1 se muestran las diferentes estrategias que se pueden seguir para elaborar una vacuna. En este artículo, hablemos del proyecto más avanzado y que ha mostrado los mejores resultados hasta el momento.

man el Oxford COVID Vaccine Trial Group, se ha desarrollado una vacuna basada en un vector viral no replicativo que contiene la información genética necesaria para producir la proteína de la espiga (*Spike protein* en inglés). Esta proteína es un blanco atractivo ya que es la "llave" que usa el virus para interactuar con las células vía el receptor de la Angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés). Esta vacuna tiene un antecedente importante, ya que se basa en un desarrollo previo para la enfermedad MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) causada por otro coronavirus (MERS-CoV). Para la vacuna ChAdOx1 MERS, se utilizó un adenovirus modificado con la información genética para la proteína de la espiga del MERS-CoV, la cual mostró buenos efectos de protección en las pruebas con animales. En la fase 1 para esta vacuna se comprobó la seguridad, tolerancia y efectividad de la vacuna, donde se probaron 3 dosis. La tercera dosis, que era la más alta (5×10^{10} partículas virales), generaba una respuesta humoral (generación de anticuerpos) y celular contra el MERS-CoV, durante el primer mes después de su aplicación. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19, con clave AZD1222 de la farmacéutica Astra Zeneca, consiste en usar el mismo adenovirus, pero con la información para la proteína de la espiga para el SARS-CoV-2. Incluso, la secuencia genética para esta proteína ha sido modificada para que una vez dentro del cuerpo humano, pueda producirse la proteína de manera eficiente y que pueda formar una estructura tridimensional similar a la que presentaría en el virus SARS-CoV-2. Esto es importante, porque el sistema in-

mune tendrá que generar anticuerpos que reconozcan no solo el patrón de aminoácidos de la proteína, sino la forma tridimensional que tiene la proteína y que le permite unirse al receptor ACE2. Los investigadores ya habían observado que en las pruebas con animales (macacos), con una sola dosis de la vacuna se podía inducir la respuesta humoral y celular. Los macacos vacunados quedaban protegidos contra el virus cuando se les infectaba con una dosis alta del virus SARS-CoV-2. Con estos resultados de la fase preclínica, se realizaron los ensayos para la fase 1 y 2, para la cual se reclutaron 1,077 adultos entre 18 y 55 años de edad, de ambos sexos y todos gozando de buena salud, pero sobre todo que no habían sido expuestos al virus SARS-CoV-2. Se formaron dos grupos al azar, donde 543 personas recibieron la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y otro grupo de 534 personas recibió una vacuna (MenACWY) contra meningitis. Adicionalmente, 10 participantes fueron seleccionados para un estudio donde se les aplicaría una segunda dosis de la vacuna, después de un tiempo determinado. Este esquema se muestra de manera resumida en la Figura 2. Algo importante que mencionar es que ninguno de los participantes sabe si está recibiendo la vacuna para el virus SARS-CoV-2, de tal manera que se puede evaluar si existiera un efecto placebo, ya que la vacuna contra meningitis no tendría por qué generar una respuesta inmune contra el virus en cuestión.



LA VACUNA CHADOX1 NCOV-19

Como resultado de la colaboración entre académicos, principalmente del Jenner Institute de la Universidad de Oxford y otras instituciones académicas que for-

▲ FIGURA 1. TIPOS de vacunas. Para la vacuna del SARS-CoV-2, se utiliza el propio coronavirus o algunas de sus partes para entrenar al sistema inmune. MODIFICADA DE: [HTTPS://ELPAIS.COM/ELPAIS/2020/05/30/CIENCIA/1590828979_735960.HTML](https://elpais.com/elpais/2020/05/30/ciencia/1590828979_735960.html)

CÓMO SE DISEÑÓ LA VACUNA CHADOX1 NCOV-19 Y SUS EFECTOS SECUNDARIOS

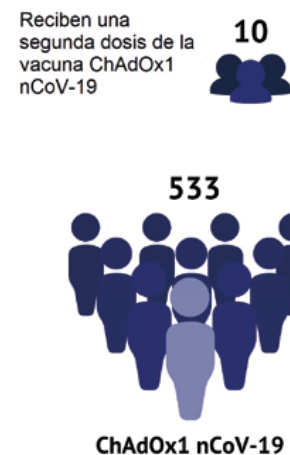


FIGURA 2. DISEÑO de la prueba clínica para la vacuna ChAdOx1 nCoV-19. breaking-news/chadox1-ncov-19-vaccine-is-safe



ESTA PUBLICACIÓN FUE REVISADA POR EL COMITÉ EDITORIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS

Para actividades recientes de la academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx
¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTACTANOS: editorial@acmor.org.mx

Referencias
 https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/fulltext%20

E La vacuna, al usar un vehículo donde el virus utilizado no se va a replicar, la hace mucho más segura ya que no habrá mutaciones que se pueden generar en el proceso de replicación; pero también implica usar una alta cantidad de vehículo que puede provocar efectos secundarios. Debido a que se tiene el antecedente de la vacuna para MERS, la dosis que se utilizó fue de 5×10^{10} partículas virales (50,000,000,000 partículas). Se sabe que para enfermarnos de COVID-19, se requiere infectarse con al menos 1000 partículas virales. En un estornudo o tosido de alguien enfermo con COVID-19, se expulsan entre 1 millón (1×10^6) y mil millones (1×10^9) de partículas virales. Por lo tanto, la vacuna simula una infección con 50 veces más de partículas virales de las que alguien enfermo expulsaría, si nos estornudara o tosiera muy cerca. La vacuna se aplicó de manera intramuscular, inyectando un volumen total de 0.5 mililitros. Un resumen del diseño experimental para la vacuna se muestra en la Figura 3. Se evaluaron los efectos secundarios tanto en el sitio de la inyección, como

de manera sistémica. La mayoría de los participantes que recibieron la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, en los 5 primeros días después de aplicarles la vacuna, presentaron síntomas con intensidad entre leve y moderada, como dolor y sensibilidad en el lugar donde se aplicó la vacuna. Esto es muy común para cualquier vacuna, por lo cual no es un resultado preocupante. A nivel sistémico, los participantes presentaron síntomas leves y moderados en los primeros 3 o 4 días después de la aplicación, incluyendo fatiga, dolor de cabeza y muscular, así como un poco de malestar generalizado. Todos los síntomas se redujeron con la administración de 1 gramo de paracetamol cada 6 horas, durante el primer día después de la vacunación. Como ya se mencionó, se seleccionó a un grupo de 10 personas para recibir una segunda dosis, donde solo algunos presentaron síntomas leves que fueron casi imperceptibles cuando se administró el paracetamol. Por lo tanto, se pueden descartar efectos secundarios graves, probando la seguridad de la vacuna y la tolerancia del organismo hacia ella.

LA RESPUESTA INMUNE GENERADA POR LA VACUNA CHADOX1 NCOV-19

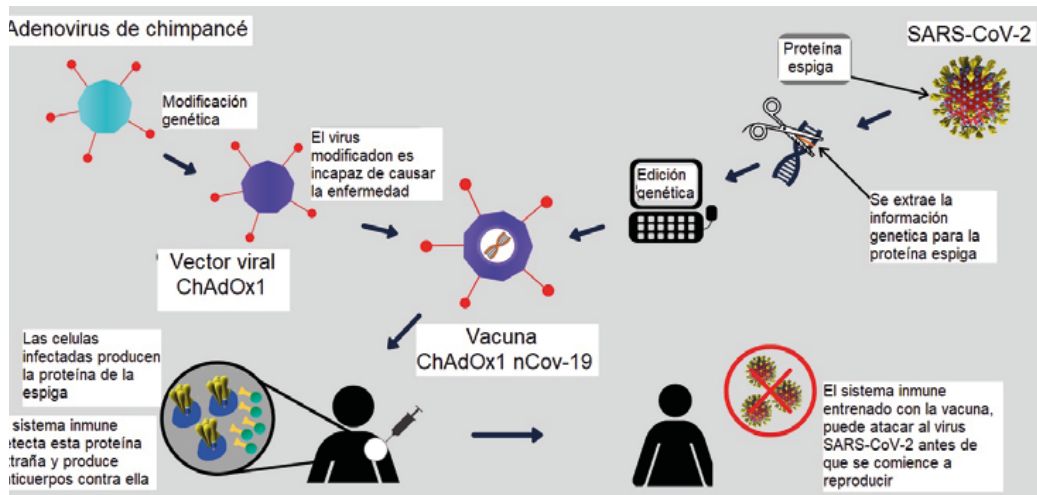
En los estudios realizados, se observó que una sola dosis de la vacuna puede producir una respuesta inmune donde se produce un pico de anticuerpos específicos para la proteína de la espiga del virus SARS-CoV-2 al cabo de 28 días. Después de aplicar una segunda dosis, se observaron altos niveles de anticuerpos capaces de neutralizar al virus. Estos anticuerpos neutralizantes, pueden reconocer diferentes partes de la proteína de la espiga del virus, con lo cual se confiere la protección contra la infección, lo cual se observó en los estudios en macacos. Sin embargo, aunque la efectividad de los anticuerpos se probó utilizando la prueba de ELISA, en la cual se evalúa si los anticuerpos extraídos de la sangre de los partici-

pantes, pueden unirse a la proteína de la espiga del SARS-CoV-2, aún se necesitarían más estudios para probar que este efecto neutralizante y protector observado en animales, es similar en humanos. Lo que es importante, es que una segunda dosis de la vacuna al cabo de 28 días, incrementa la cantidad de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G. Este tipo de anticuerpos son los que nos dan la "memoria inmunológica" y nos protegen a largo plazo. Por razones obvias, el tiempo que durarán estos anticuerpos generados gracias a la vacuna, es desconocido, por lo que se tiene que seguir estudiando a los participantes y continuar a la fase 3 para poder asegurar que la vacuna será efectiva. En la Figura 4, se muestra una imagen esquemática del virus neutralizado por anticuerpos.

Como ya se había reportado en otros estudios, la respuesta inmunológica generada por otro tipo celular llamado linfocitos tipo T, tiene un papel muy importante en la infección del SARS-CoV-2. A diferencia de los linfocitos tipo B que son los que pueden crear los anticuerpos, los linfocitos tipo T pueden proteger al organismo de manera independiente. Algo que se observó, es que la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 incrementó la respuesta de las células T a partir del séptimo día después de su aplicación y se observó un pico de respuesta a los 14 días, que se mantuvo hasta el día 56 dentro del estudio. De manera interesante, la segunda dosis no tuvo mayor efecto a nivel de la respuesta de los linfocitos tipo T.

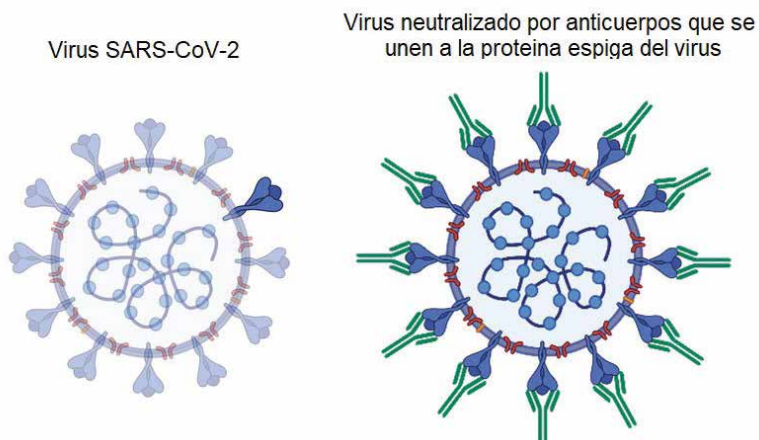
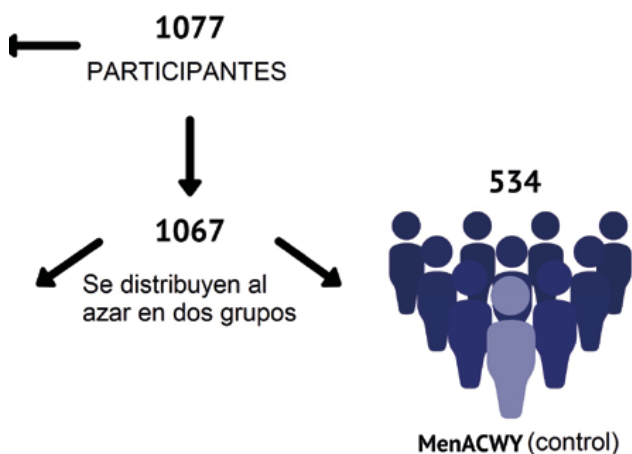
Analizando los resultados para la vacuna desarrollada por la Universidad de Oxford y la farmacéutica Astra Zeneca, se puede concluir que la vacuna es segura y puede generar una respuesta inmune capaz de proteger al organismo de la infección de SARS-CoV-2, sin mayores efectos secundarios. No obstante, será necesario esperar a los resultados de la fase 3, en la cual se evalúan decenas de miles de individuos que incluyen a personas en grupos de riesgo y a niños. Esta fase ya se está llevando a cabo en países como Brasil, Sudáfrica y el Reino Unido, con lo que se espera obtener resultados que lleven a la aprobación para el uso de esta vacuna en todo el mundo. En la siguiente entrega, se hablará del avance y resultados de otros proyectos, para comparar entre ellos. La carrera continúa y aún falta un camino largo para tener un ganador que nos permita combatir y erradicar la enfermedad de COVID-19.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.



▲ FIGURA 3. DISEÑO experimental para la vacuna SARS-CoV-2. MODIFICADA DE: <https://EUROPEAN-BIOTECHNOLOGY.COM/UP-TO-DATE/LATEST-NEWS/NEWS/COVID-19-HALIX-READY-FOR-VACCINE-PRODUCTION.HTML>

FIGURA 4. REPRESENTACIÓN esquemática de la neutralización del virus SARS-CoV-2 con anticuerpos específicos. En azul, se resalta la proteína espiga del virus. En verde, los anticuerpos neutralizantes que evitarán la interacción con el receptor ACE2. Modificada de: <https://www.prnewswire.com/news-releases/affinity-descubre-anticuerpos-potentes-para-sars-cov-2-801943716.html>



se 1 y 2 para la vacuna ChAdOx1 nCoV-19. Modificada de: <https://www.immunopaedia.org.za/and-immunogenic/>

- Ligas de interés y lecturas recomendadas
- <https://covid19enmexico.com/>
- https://elpais.com/elpais/2020/05/30/ciencia/1590828979_735960.html