

Rápido desarrollo de la vacuna contra la COVID-19

BARNEY S. GRAHAM

CIENCIA • 29 de mayo de 2020 • Vol 368, Número 6494 • pp. 945-946 • DOI: [10.1126/science.abb8923](https://doi.org/10.1126/science.abb8923)

13.297266

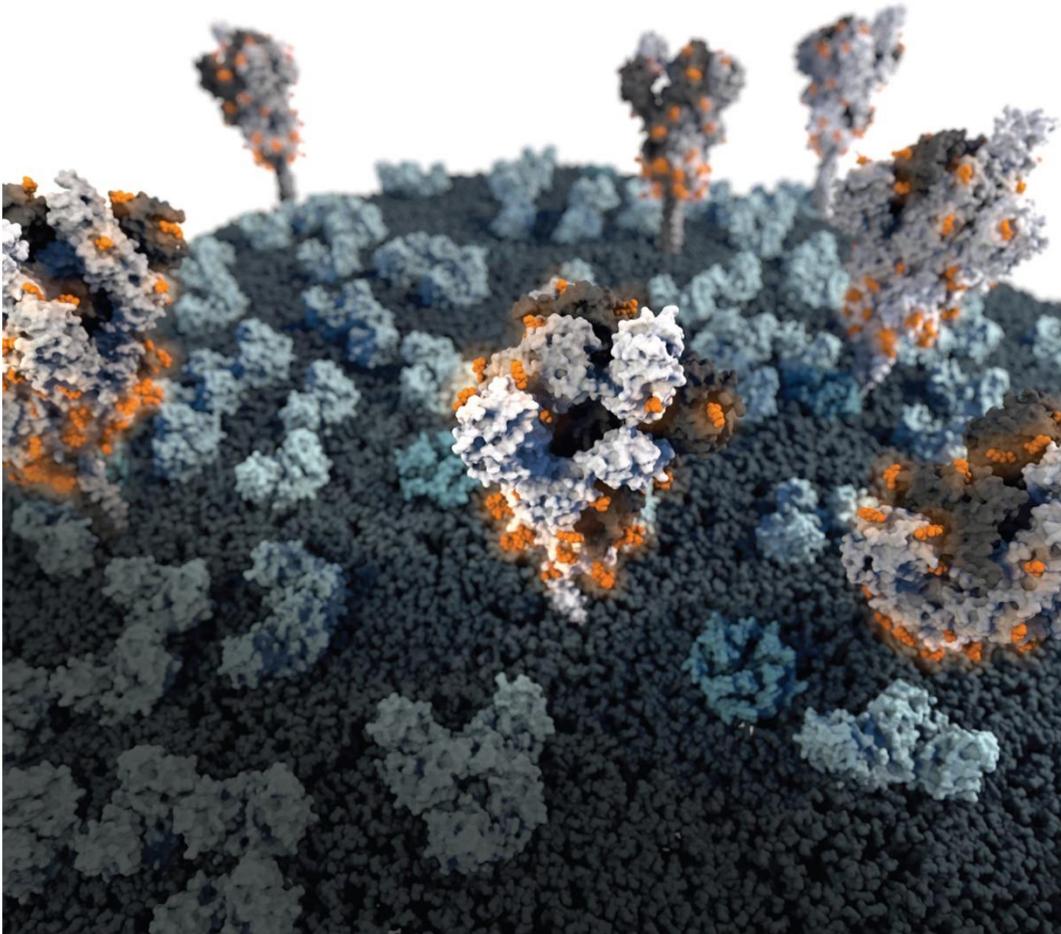
Métricas

Descargas totales 13.297

- Últimos 6 meses 14.325
- Últimos 12 meses 14.325

Total de citas 266

- Últimos 6 meses 68
- Últimos 12 meses 163
- [Reconocimientos](#)
- [Referencias y Notas](#)
- [2eLetters](#)



La proteína espiga trimétrica es el objetivo principal de los anticuerpos inducidos por la vacuna destinados a bloquear la unión del virus al receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

ILUSTRACIÓN: V. ALTOUNIAN/*CIENCIA*

ABRIR EN EL VISOR

El rápido desarrollo de una vacuna para prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un imperativo global, y definir lo que está en juego y los posibles obstáculos es fundamental porque las decisiones regulatorias y médicas se basan en cálculos de beneficio: riesgo. La capacidad de los virus para lograr la propagación pandémica se ve disminuida al establecer niveles más altos de inmunidad comunitaria (colectiva), y una pregunta clave es si la protección contra el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ocurrirá mediante el despliegue generalizado de una vacuna efectiva o por olas repetidas de infección en los próximos años hasta ~ Del 60 al 70% de las personas desarrollan inmunidad. Debido a que la población humana es ingenua con el SARS-CoV-2, las consecuencias de las epidemias repetidas serán una mortalidad inaceptablemente alta, una grave interrupción económica y ajustes importantes en nuestra forma de vida. Por lo tanto, el beneficio de desarrollar una vacuna efectiva es muy alto, y aún mayor si se puede implementar a tiempo para prevenir epidemias repetidas o continuas.

El desarrollo de vacunas generalmente se mide en décadas, por lo que tener acceso a vacunas aprobadas disponibles para su distribución a gran escala antes de finales de 2020 o incluso 2021 no tendría precedentes. Sin embargo, las nuevas plataformas de fabricación, el diseño de antígenos basado en la estructura, la

biología computacional, la ingeniería de proteínas y la síntesis de genes han proporcionado las herramientas para fabricar vacunas con velocidad y precisión. Las vacunas antivirales se pueden clasificar en dos grandes categorías. Las vacunas basadas en genes entregan secuencias de genes que codifican antígenos proteicos que son producidos por las células huésped. Estos incluyen vacunas de virus vivos, vectores de vacunas recombinantes o vacunas de ácido nucleico. Las vacunas basadas en proteínas incluyen virus inactivados completos, proteínas o subdominios virales individuales, o proteínas virales ensambladas como partículas, todas las cuales se fabrican in vitro. Los vectores de vacunas recombinantes y las vacunas de ácido nucleico son los más adecuados para la velocidad porque se pueden adaptar más fácilmente a las tecnologías de fabricación de plataformas en las que las cadenas de suministro ascendentes y los procesos posteriores son los mismos para cada producto. La precisión se logra conociendo la estructura atómica del antígeno de la vacuna y preservando los epítomos a los que se dirige la vacuna.

Para cualquier vacuna destinada a generar inmunidad mediada por anticuerpos, la entrega de una proteína conformacionalmente correcta es crítica. La proteína espiga de CoV se muestra en la superficie del virus y lleva a cabo la entrada viral. Lo logra sometándose a un reordenamiento masivo que une el virus y las membranas celulares y las fusiona. Por lo tanto, la espiga es una proteína dinámica y metaestable que tiene dos estados conformacionales principales, prefusión y postfusión. Mostrar este antígeno para que mantenga los contornos superficiales y la química de la proteína espiga de prefusión nativa original preservará los epítomos necesarios para provocar respuestas de anticuerpos neutralizantes de alta calidad. La formulación y la administración de la vacuna también se pueden diseñar para influir en las funciones de las células T y los patrones de respuesta. La administración basada en genes puede inducir células T CD8⁺ y generalmente impulsar una respuesta inmune de tipo CD4⁺ T helper 1 (T_H1), que tiene propiedades antivirales favorables. Los adyuvantes no solo se pueden usar para mejorar la magnitud y la durabilidad de las respuestas de anticuerpos inducidas por las vacunas basadas en proteínas, sino que también pueden influir en los patrones de citoquinas derivadas de las células T y, por lo tanto, modular las respuestas inmunes.

La seguridad es un objetivo principal para las vacunas que se administran a personas sanas, y existe el riesgo de que la vacunación pueda hacer que la infección posterior por SARS-CoV-2 sea más grave. Lo suyo ha sucedido antes con vacunas basadas en virus totalmente inactivado formulado en alumbre para un coronavirus de gatos y para otro virus respiratorio no relacionado en niños. Hay dos síndromes diferentes previamente asociados con la enfermedad mejorada por la vacuna (ver la tabla). Uno es la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) (1) y el otro es la enfermedad respiratoria mejorada asociada a la vacuna (VAERD) (2). Ade es una mejora mediada por Fc (el extremo de la cola de un anticuerpo) de la infección típicamente asociada con flavivirus, como el virus del dengue (3). La ADE se mide in vitro en células que expresan receptores Fc (FcR) de forma natural o por transfección. El mecanismo ADE implica una mayor eficiencia de unión de los complejos virus-anticuerpo a las células portadoras de FcR, lo que desencadena la entrada viral. Esto es más probable que ocurra cuando el anticuerpo inducido por la vacuna no logra neutralizar eficazmente el virus debido a una concentración o afinidad insuficientes o a la especificidad incorrecta.

La ADE se ha descrito para el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV), un coronavirus que se dirige a los macrófagos para la infección (tropismo) y causa una enfermedad sistémica similar a la vasculitis (4). La mejora de la enfermedad mediada por anticuerpos se demostró después de la infección en gatos que fueron vacunados previamente con virus inactivado adyuvado con alumbre. Aunque el tropismo celular del SARS-CoV-2 no se ha definido completamente, es un virus respiratorio, y consistente con los coronavirus que causan el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS (SARS-CoV-1), la infección del epitelio respiratorio resulta en una patogénesis muy diferente a la FIPV macrófago-trópico. Se demostró que la ADE ocurre para el SARS-CoV-1 in vitro en una línea celular de linfoma de células B humanas portadora de FcR y se basa en la detección de fragmentos de genes virales por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, no hay datos experimentales in vivo que demuestren que este tipo de entrada mediada por anticuerpos sea relevante para la fisiopatología de coronavirus respiratorios como el SARS-CoV-1, e incluso in vitro, no se produjo ningún virus infeccioso, lo que sugiere un ciclo de replicación abortivo en células mieloides (5).

VAERD es un síndrome clínico distinto que ocurrió en niños pequeños en la década de 1960 cuando se probaron vacunas de virus inactivados completamente para el sarampión y el virus sincitial respiratorio (VSR) (6, 7). La inmunización con dosis limitantes de antígeno del VSR, especialmente con antígenos conformacionalmente incorrectos, puede dar lugar a dos tipos principales de fenómenos inmunológicos que se correlacionan con la enfermedad respiratoria mejorada (ERD). Uno es una proporción relativamente alta de anticuerpos de unión a anticuerpos neutralizantes. Tener una gran cantidad de anticuerpos que se unen, pero no neutralizan, al virus en presencia de una alta carga viral podría resultar en la deposición del complejo inmune y la activación del complemento. Esto se demostró en las vías respiratorias pequeñas de los bebés durante el ensayo de la vacuna contra el VSR inactivado con formalina (FI) en 1966 y contribuyó a la inflamación y la obstrucción de las vías respiratorias (8). Un fenómeno similar ocurrió después de la infección por sarampión de macacos Rhesus que fueron inmunizados con la vacuna contra el virus del sarampión inactivada completamente (9).

Potential risks associated with vaccine development for COVID-19

Antibodies that bind virus without neutralizing infectivity can cause disease through increased viral replication or formation of immune complexes that deposit in tissue and activate complement pathways associated with inflammation. T helper 2 cell (T_H2)-biased responses have also been associated with ineffective vaccines that lead to enhanced disease after subsequent infection. Antibody-dependent enhancement (ADE) of viral replication has occurred in viruses with innate macrophage tropism. Virus-antibody immune complexes and T_H2-biased responses can both occur in vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD).

	Antibody-mediated		T cell-mediated
	ADE	VAERD	VAERD
Mechanism	Fc-mediated increase in viral entry	Immune complex formation and complement deposition	T _H 2-biased immune response
Effectors	Macrophage activation and inflammatory cytokines	Complement activation and inflammatory cytokines	Allergic inflammation and T _H 2 cytokines
Mitigation	Conformationally correct antigens and high-quality neutralizing antibody		T _H 1-biasing immunization and CD8 ⁺ T cells

Riesgos potenciales asociados con el desarrollo de vacunas para COVID-19

Los anticuerpos que se unen al virus sin neutralizar la infectividad pueden causar enfermedad a través del aumento de la replicación viral o la formación de complejos inmunes que se depositan en el tejido y activan las vías del complemento asociadas con la inflamación. Las respuestas sesgadas de células T auxiliares 2 (T_H2) también se han asociado con vacunas ineficaces que conducen a una mayor enfermedad después de una infección posterior. La mejora dependiente de anticuerpos (ADE) de la replicación viral ha ocurrido en virus con tropismo innato de macrófagos. Los complejos inmunes virus-anticuerpo y las respuestas sesgadas de T_H2 pueden ocurrir en la enfermedad respiratoria mejorada asociada a la vacuna (VAERD).

ABRIR EN EL VISOR

La otra observación es que la inmunización con vacunas de virus completamente inactivadas seguidas de infección por VRS puede provocar inflamación alérgica (10). Las respuestas que acentúan la producción de las citoquinas interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13 dan como resultado un aumento de la producción de moco, reclutamiento de eosinófilos, hiperrespuesta de las vías respiratorias y actividad atenuada de las células T citolíticas, conocidas colectivamente como respuestas inmunes T_H2 . Estos eventos potencian la disfunción de las vías respiratorias y retrasan el aclaramiento viral. Por lo tanto, evitar las respuestas inmunes sesgadas por T_H2 puede ser importante, especialmente en bebés pequeños con vías respiratorias pequeñas que pueden obstruirse fácilmente. En la cohorte más joven de niños que recibieron la vacuna FI-RSV, el 80% de los infectados requirió hospitalización en comparación con el 5% de los receptores de placebo (7). En la histopatología pulmonar de los dos niños que murieron, hubo una abundante respuesta leucocitaria polimorfonuclear en los pulmones que incluyó eosinófilos. Esto es consistente con los hallazgos en modelos animales de respuestas de células T $CD4^+$ $CD4^+$ con sesgo T_H2 asociadas con FI-RSV y VAERD (11). Se han demostrado patrones similares de respuesta de células T y citoquinas en ratones, ratas de algodón, ganado y modelos de primates no humanos del VSR inmunizados con virus inactivado completo formulado con alumbre (12). En casi todos los ejemplos de VAERD demostrados en humanos para el VRS y el sarampión, y en animales para el SARS (13), el antígeno de la vacuna fue el virus completamente inactivado. Hay advertencias a los experimentos con animales porque el fenómeno de inflamación alérgica también se puede provocar mediante el uso de la misma línea celular y medios para cultivar el virus de la vacuna y desafiar el virus. Los componentes celulares y los aditivos de los medios pueden causar sensibilización a esas proteínas incluso sin antígenos virales presentes (14). Existen formas de mitigar los riesgos de síndromes de enfermedad potenciados por vacunas informados por trabajos previos sobre vacunas contra el VSR que deben considerarse para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 (15). Será importante demostrar el potencial de eficacia de la vacuna en estudios clínicos de fase temprana midiendo la inducción de anticuerpos neutralizantes y en modelos animales demostrando protección contra la replicación del virus y la enfermedad. Igualmente importante será el uso de antígenos conformacionalmente correctos para obtener anticuerpos de alta calidad y funcionalmente relevantes y para evitar la inducción de anticuerpos no neutralizantes y respuestas inmunes sesgadas por T_H2 . El uso de diluciones limitantes de las vacunas y el examen de la patología pulmonar en animales con infección irruptiva después del desafío también

deberían ayudar a medir la probabilidad de patología aberrante en humanos vacunados.

La definición de los parámetros inmunológicos de VAERD en modelos animales de VRS retrasó la amplia participación de la industria en el desarrollo de vacunas por ~30 años. Aunque el riesgo potencial de anticuerpos inducidos por la vacuna o las respuestas de las células T que conducen a respuestas adversas a la infección natural por SARS-CoV-2 debe evaluarse cuidadosamente, también existe el riesgo de retrasar los ensayos clínicos a favor de la evaluación prolongada de las vacunas en modelos animales que no recapitulan completamente la patogénesis de la enfermedad en humanos. En medio de una pandemia, es razonable exigir ciertas cualidades en las vacunas candidatas como se describió anteriormente y comenzar los ensayos clínicos de fase 1 basados en la inmunogenicidad preliminar en animales y los ensayos ampliados basados en la inmunogenicidad humana y la evidencia de protección en modelos animales. Justificar la expansión a miles de sujetos en ensayos de eficacia (es decir, ensayos de fase 2 y 3) podría incluir evidencia adicional de la seguridad de la vacuna en animales inmunizados con dosis limitantes de vacuna e infecciones revolucionarias después del desafío del SARS-CoV-2. La evaluación juiciosa de las vacunas candidatas en adultos sanos en paralelo con los estudios de vacunas en modelos animales y el desarrollo coincidente de procesos para ampliar la capacidad de producción proporciona un camino a seguir con un riesgo mínimo para los sujetos humanos y el potencial de enormes beneficios a través de la disponibilidad acelerada de la vacuna COVID-19.

Reconocimientos

Gracias a J. Mascola, K. Morabito, K. Corbett, K. Bok, R. Seder y M. Kanekiyo por sus útiles comentarios y discusiones. Este trabajo fue apoyado por fondos intramuros del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, NIH. El autor es inventor de solicitudes de patentes que involucran vacunas contra el coronavirus y anticuerpos monoclonales.

Referencias y Notas

1

J. R. Mascola et al., *AIDS Res. Hum. Retrovirus* **9**,1175 (1993).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

2

F. P. Polack, *Pediatra. Res.* **62**,111 (2007).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

3

K. A. Dowd, T.C. Pierson, *Virología* **411**,306 (2011).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

4

C. W. Olsen, W. V. Corapi, C. K. Ngichabe, J. D. Baines, F. W. Scott, *J. Virol.* **66**,956 (1992).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

5

M. Jaume et al., *J. Virol.* **85**, 10582 (2011).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

6

V. A. Fulginiti, J. J. Eller, A. W. Downie, C. H. Kempe, *JAMA* **202**, 1075 (1967).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

7

H. W. Kim et al., *Am. J. Epidemiol.* **89**,422 (1969).

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

8

F. P. Polack et al., *J. Exp. Med.* **196**,859 (2002).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

9

F. P. Polack, S. J. Hoffman, G. Crujeiras, D. E. Griffin, *Nat. Med.* **9**,1209 (2003).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

10

B. S. Graham et al., *J. Immunol.* **151**,2032 (1993).

[IR A REFERENCIA](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

11

T. J. Ruckwardt, K.M. Morabito, B. S. Graham, *Inmunidad* **51**,429 (2019).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

12

A. Muralidharan, C. Li, L. Wang, X. Li, *Expert Rev. Vaccines* **16**, 351 (2017).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

13

M. Bolles et al., *J. Virol.* **85**, 12201 (2011).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

14

C. A. Shaw et al., *Vaccine* **31**, 306 (2013).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

15

S. K. Browne, J. A. Beeler, J. N. Roberts, *Vacuna* **38**, 101 (2020).

[IR A REFERENCIA](#)

[CROSSREF](#)

[PUBMED](#)

[GOOGLE ACADÉMICO](#)

(2)eLetters

eLetters es un foro en línea para la revisión por pares en curso. La presentación de cartas electrónicas está abierta a todos. Las cartas electrónicas no se editan, corrigen ni indexan. Lea [nuestros Términos de servicio](#) antes de enviar su propia carta electrónica.

[INICIE SESIÓN PARA ENVIAR UNA RESPUESTA](#)

JUN. 2, 2020

RE: ¿crear una nueva vacuna cada vez es una solución para nuevos virus mutantes?

MUBARAK MUHAMED KHAN

- Consultor OtoRhinoLaringólogo y Cirujano Cabeza-Cuello
- Sushrut ENT Hospital & Dr Khan's Research Centre, Talegaon Dabhade, Pune, India

SAPNA RAMKRISHNA PARAB

- Consultor OtoRhinoLaringólogo y Cirujano Cabeza-Cuello
- Sushrut ENT Hospital & Dr Khan's Research Centre, Talegaon Dabhade, Pune, India

Muchas gracias por la excelente actualización en las nuevas vacunas. Apreciamos todos los esfuerzos para mejorar la vida humana y luchar contra nuevas amenazas. Aún así, ¿se deben hacer ciertas preguntas al probar nuevas vacunas cada vez para cada nuevo virus o cualquier mutación microbiana? Aunque no somos inmunólogos, todavía ciertas preguntas rondan nuestra mente. Esperamos que estas preguntas y preguntas enciendan las mentes de investigadores e inmunólogos. Con la mente abierta, debemos hacernos estas preguntas a nosotros mismos en el momento difícil de hoy en lugar de ser sacudidos por la situación1. ¿Cada nuevo virus crea anticuerpos específicos? ¿Y por cuánto tiempo funciona?2. ¿Existe algún límite de respuesta inmune para cualquier Homo Sapien sano?3. ¿Si la respuesta inmune del cuerpo del Homo Sapien se fatiga con cada nuevo desafío

por los nuevos virus?4. Ya sea después de múltiples desafíos por nuevos virus, el cuerpo intenta salvar a Homo Sapien por inmunidad cruzada?5. Aunque con nuevos desafíos por el nuevo virus, el cuerpo puede intentar responder creando IgM inicial... Y luego IgG durante cierto período de tiempo, pero ¿si la memoria se crea durante mucho tiempo para tales virus mutantes?6. ¿Por qué no aumentar la inmunidad con dosis de refuerzo de las vacunas existentes y verificar la inmunidad cruzada para combatir con nuevos virus mutantes?7. Cuando se están desarrollando nuevas vacunas, ¿por qué no dar la oportunidad de revacunaciones con vacunas probadas existentes (BCG, MMR y muchas más) a las masas? 8. ¿Hay algún daño en comenzar las dosis de refuerzo para niños y adultos de las vacunas existentes?9. Hasta que se desarrollen las nuevas vacunas para el SARS Cov 2, una buena cantidad de tiempo se podrá probar el aumento de la inmunidad con las vacunas actuales y verificar la inmunidad cruzada para combatir el coronavirus?10. Debemos seguir buscando nuevas vacunas para cada nuevo virus. Pero, ¿qué es perjudicial reutilizar la vacuna probada existente para una fuerte inmunidad cruzada para neutralizar muchas nuevas amenazas?

Aún así, muchos más nuevos virus mutados llegarán e intentarán atacarnos de diferentes maneras en el futuro. ¿Por qué no aumentar la inmunidad sostenible existente con dosis de refuerzo de vacunas existentes bien probadas en los programas de vacunación?

Saludos sinceros
Dr. Mubarak Khan
Dr Sapna Parab
Director y Consultor
Sushrut ENT Hospital & Dr Khan's Research Centre, Talegaon Danhade, Pune, India

[ver más](#)

MAYO. 11, 2020

RE: Desarrollo rápido de la vacuna COVID-19: ¡También adyuvantes!

RICHARD CARLTON DETH

- Profesor

- Universidad Nova Southeastern

Si bien el Dr. Graham expone cuidadosamente consideraciones importantes para el desarrollo seguro y efectivo de la vacuna COVID-19, no se abordan los adyuvantes de la vacuna. La activación inmune y la "tormenta de citoquinas" que la acompaña se encuentran entre las características más prominentes que amenazan la vida de COVID-19, por lo que la inclusión de adyuvantes inmunoactivantes en un COVID-19 debe abordarse con precaución informada. El alumbre, el adyuvante de vacuna más ampliamente empleado, activa el inflammasoma NLRP3 como parte de su acción, y los estudios indican que esta actividad promotora de la inflamación puede no contribuir a su efecto adyuvante (Ref. 1). De hecho, las personas propensas a la inflamación, como los ancianos, pueden tener un mayor riesgo de

manifestaciones graves de COVID-19, y estas mismas personas pueden experimentar inflamación en respuesta a las vacunas adyuvantes de alumbre, lo cual es innecesario para el efecto adyuvante deseado. Además, queda por demostrar que el componente inflamatorio de COVID-19 no se verá potenciado por la activación del inflamasoma con alumbre. Tales estudios deben ser parte del proceso de investigación para una nueva vacuna, sin importar la urgencia de su empleo.

Referencia:1. Seubert A, Calabro S, Santini L, Galli B, Genovese A, Valentini S, Aprea S, Colaprico A, D'Oro U, Giuliani MM, Pallaoro M, Pizza M, O'Hagan DT, Wack A, Rappuoli R, De Gregorio E. La emulsión de aceite en agua MF59 es independiente del inflamasoma Nlrp3 pero requiere la proteína adaptadora MyD88. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul 5;108(27):11169-74.

El Dr. Deth ha proporcionado testimonios de testigos expertos en casos judiciales de vacunas.

[ver más](#)