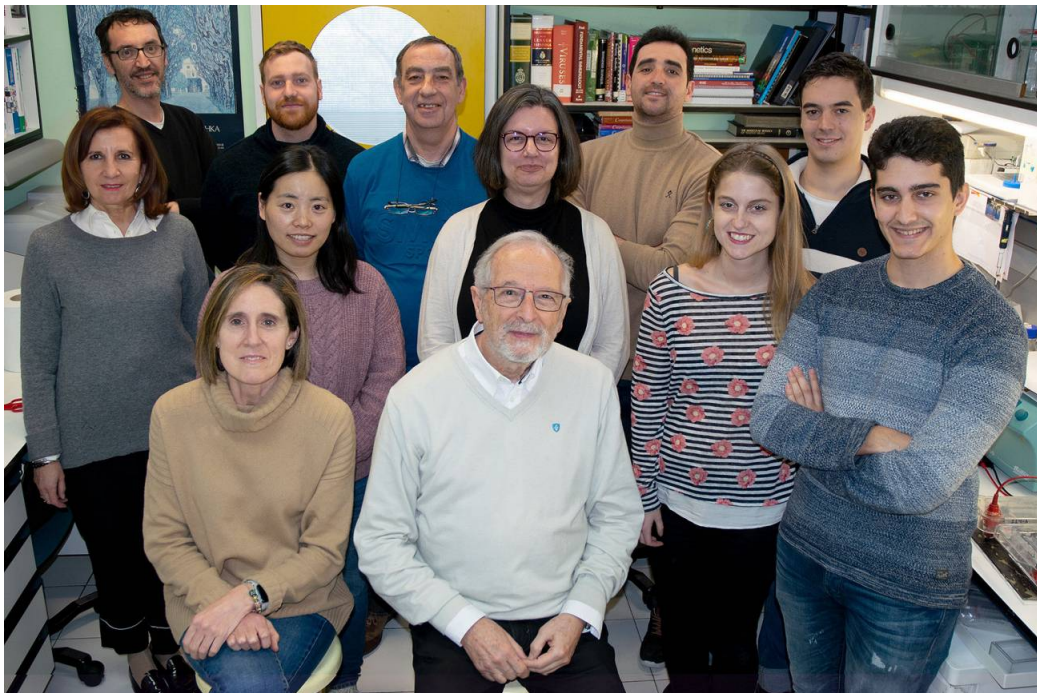


Virus frente a vacunas, una batalla evolutiva que debe ganar la ciencia

Con la población humana como campo de batalla, el SARS-CoV-2 y las vacunas llevan meses enzarzados en una escalada evolutiva. Ayer se hacía público que PHH-1V de la compañía Hipra será la primera vacuna contra la covid desarrollada íntegramente en España que se probará en humanos. Otro equipo español quiere lograr una vacuna nasal, capaz incluso de impedir la infección y expone aquí las estrategias de que dispone la ciencia.

Luis Enjuanes, Isabel Sola y
Sonia Zúñiga

12/8/2021 08:00 CEST



El equipo de Isabel Sola, Luis Enjuanes y Sonia Zúñiga en el laboratorio de coronavirus del CNB-CSIC / CSIC

Los virus mejoran su estrategia para evitar nuestra respuesta inmune, y los científicos tienen que evolucionar sus vacunas para mantener su capacidad de defensa. Estamos ante una lucha interminable, pero la ciencia ha conseguido eliminar algunos virus y es posible que también termine con el SARS-CoV-2, eso sí, con un trabajo constante.

En la actualidad hay más de [200 candidatos a vacunas](#) de diversos tipos en desarrollo para prevenir las infecciones por coronavirus patógenos como el SARS-CoV-2. Estas **vacunas se basan en una larga lista de tipos y tecnologías.**

“ *Las compañías farmacéuticas prefieren desarrollar vacunas basadas en pocos elementos que no puedan evolucionar; sin embargo, estas no suelen ser inductoras de respuestas inmunes fuertes en mucosas* ”

Las compañías farmacéuticas dedicadas a su producción prefieren desarrollar vacunas químicamente definidas, basadas en pocos elementos que no puedan evolucionar, tales como proteínas purificadas. Sin embargo, estas vacunas no suelen ser inductoras de respuestas inmunes fuertes en mucosas, que es donde se requiere la inmunidad que protege frente la invasión de virus respiratorios como los coronavirus.

Vacunas aspiradas *versus* inyectadas

Esta inmunidad solo se induce eficientemente proporcionando un antígeno que se expresa en las propias mucosas respiratorias, por lo que su **administración debería de ser intranasal.**

Esta ruta de administración requiere más controles que muestren que la vacuna no cruza la barrera hematoencefálica, pasando desde la circulación sanguínea al cerebro y causando problemas secundarios adversos, por lo que son más difíciles de aprobar por las agencias reguladoras del medicamento. En consecuencia, las farmacéuticas se decantan inicialmente por las vacunas administradas intramuscularmente.

“ *Las vacunas intranasales son más difíciles de aprobar por las agencias* ”

reguladoras del medicamento

Ahora bien, la administración de **antígenos por vía intramuscular** induce una respuesta inmune humoral y celular sistémica —en órganos internos— que es de bajo nivel y corta duración en las mucosas, lo que implica la necesidad de administrar al menos dos dosis para inducir una respuesta inmune que dé una **inmunidad esterilizante** —que no permita el crecimiento del virus en una posible reinfección posterior—. Este es un problema común de las vacunas actuales frente al SARS-CoV.

Vacunas modernas gracias al conocimiento

Se consideran vacunas modernas aquellas que se han derivado del estudio de la interacción del virus con el hospedador. Estas investigaciones han facilitado la identificación de genes del virus no esenciales para su replicación, pero cuya eliminación los atenúa.

Normalmente estos genes del virus están implicados en la neutralización de la respuesta innata del hospedador —el organismo humano, en este caso—, que actúa a las tres o cuatro horas después de la infección por los virus, evitando así la producción de los interferones, llamados así porque estas moléculas interfieren con la replicación de los virus. Los virus atenuados generados por técnicas de ingeniería genética son candidatos a vacunas.

Las otras vacunas modernas están basadas en ARN mensajero (mRNAs), que expresan la proteína S de coronavirus.

Basadas en virus recombinantes o inactivados

Una docena de vacunas para el SARS-CoV-2 ha entrado ya en ensayos clínicos fase III en humanos, la etapa en que se verifican de forma robusta la seguridad y la eficacia. De ellas, cuatro están basadas en vectores derivados de **adenovirus** recombinantes que expresan la proteína S del SARS-CoV-2; son vacunas que se crecen con títulos muy altos, por lo que su coste es relativamente reducido.

“ *Cuatro vacunas contra la covid en fase III están basadas en vectores derivados de adenovirus recombinantes* ”

En esta categoría entran dos ya aprobadas y que actualmente se administran en España: la [de la Universidad de Oxford y la compañía AstraZeneca](#), basada en un adenovirus de chimpancés; y la vacuna de la compañía [Janssen Pharma](#) que utiliza un vector basado en el adenovirus humano 26.

Las demás son una vacuna de la compañía **CanSino Biologics** en colaboración con el instituto de Biotecnología de Pekín (China), basada en el adenovirus humano 5; y la vacuna rusa desarrollada por el **Instituto Gamaleya de Moscú**, basada en dos adenovirus con serotipos 5 y 26 (uno de ellos se aplica en la primera inmunización y el otro en la segunda, lo que permite que la inmunidad inducida por el primero no afecte a la aceptación de la segunda dosis, también basada en un adenovirus).

Otras vacunas, como la de la firma china **Sinovac** y de la farmacéutica Nacional China Sinopharma, están basadas en el SARS-CoV-2 inactivado químicamente. El 90% de las personas vacunadas con ella produjeron anticuerpos neutralizantes específicos para el virus, y manifestaron síntomas adversos suaves, pero no reacciones de importancia.

Basadas en ARN mensajero

Las dos primeras vacunas contra la COVID-19 que han conseguido ser aprobadas están **basadas en mRNAs** que codifican la proteína S del SARS-CoV-2. Estas vacunas están producidas por un consorcio de las compañías [BioNTech \(alemana\) y Pfizer \(estadounidense\)](#), o por la compañía estadounidense [Moderna y los Institutos Nacionales de Salud de EE UU](#).

“ *Las vacunas de mRNA inducen una protección de en torno al 95%, pero* ”

*no inducen una inmunidad
esterilizante, por lo que habrá que
mejorarlas*

”

Ambas inducen una protección de en torno al 95%, pero no inducen una inmunidad esterilizante, por lo que habrá que mejorarlas en un futuro próximo.

Una decena de vacunas desarrolladas en España

En nuestro país se están desarrollando **más de diez vacunas** basadas en algunas de las tecnologías citadas. De ellas, los tres candidatos más conocidos se están diseñando en laboratorios del CSIC.

La que desarrolla el equipo de [Vicente Larraga](#) en el CIB-CSIC está basada en un vehículo sintético de ADN -un plásmido-, en el que se introduce un gen del propio coronavirus SARS-CoV-2 para que una vez inyectado estimule la inmunidad del receptor.

La vacuna dirigida por [Mariano Esteban](#) con la colaboración de Juan García Arriaza, en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB), utiliza una variante del virus de la viruela fuertemente atenuada porque a su genoma se le han eliminado en torno a un 30% de sus genes y **es, de las vacunas del CSIC, la que va más adelantada.**

La vacuna desarrollada por [Luis Enjuanes con la colaboración de Isabel Sola](#) en el Laboratorio de Coronavirus del CNB está basada en **replicones RNA derivados de los genomas de los virus MERS-CoV o del SARS-CoV-2**. Un replicón es una copia del genoma RNA del virus, del que se han eliminado varios genes; por ello está atenuado y su propagación es deficiente, lo que lo hace muy seguro. Al mantener genes que codifican antígenos que inducen protección, estos replicones inducen una respuesta inmune protectora.

“

*En nuestro país se están
desarrollando más de diez vacunas*

”

En ensayos preclínicos en modelos animales los replicones RNA derivados del MERS-CoV han mostrado una inmunidad esterilizante. Esto impide que el virus se replique en los animales vacunados, por lo que se bloquea la transmisión del virus.

El objetivo de una vacuna esterilizante española

Una tecnología análoga se está aplicando al SARS-CoV-2, y se están desarrollando dos formulaciones alternativas. Una es la síntesis *in vitro* del replicón RNA que se administra protegido con polímeros.

La segunda versión se basa en la producción del RNA del replicón dentro de **células empaquetadoras**, llamadas así porque proporcionan las proteínas que se necesitan para la producción masiva de partículas similares a virus. Estas vacunas tienen un alto potencial, pero todavía han de demostrar su eficacia e inocuidad en las personas.

La **inmunogenicidad** y estabilidad de las vacunas generadas se puede mejorar modificando la estructura, función y antigenicidad de la glicoproteína S del SARS-CoV-2. Además, su información genética se debe actualizar al menos anualmente para que mantengan su eficacia frente a las nuevas variantes virales que constantemente emergen por la evolución natural de estos virus. La escalada evolutiva virus-vacunas nos obliga a los científicos a estar permanentemente en guardia.

Luis Enjuanes, Isabel Sola y Sonia Zúñiga son investigadores del Laboratorio de Coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC).

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS

VACUNAS | VACUNACOID | VOCES EXPERTAS | VACUNOTECA |

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)