
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Desarrollo de vacunas para COVID-19

Vaccine development for COVID-19.

Liberona A.^{1,2}, Albornoz M.¹, Rivera D.¹, Grenett E.¹

¹Estudiante Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

²Estudiante Psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

RESUMEN

COVID-19 es el nombre dado a la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, surgida a finales del 2019 en China cuya propagación ha generado una pandemia. El desarrollo rápido de una vacuna es una posible vía para su control. El objetivo de esta revisión es dar una idea general acerca de las plataformas que se están usando para el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. Se mencionan además aspectos claves de la inmunopatogenia y las similitudes moleculares con SARS-CoV que han permitido redirigir ensayos pre-desarrollados, a SARS-CoV-2. Para ello se buscaron artículos en PubMed con las palabras Vaccine, SARS-CoV-2 y COVID-19 entre mayo y octubre de 2020. Se consultó también el sitio Biorender COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker hasta el 6 de octubre de 2020 para obtener información actualizada del estado de desarrollo de cada vacuna. Las plataformas más utilizadas hasta ahora son: vacunas basadas en virus vivos-atenuados, en subunidades proteicas, vectores de adenovirus y ácidos nucleicos. A la fecha hay más de 50 vacunas testeándose en ensayos clínicos; un total de ocho modelos han publicado sus resultados de fases clínicas I y/o II y todas han mostrado efectividad creando anticuerpos en personas vacunadas. Existen aún interrogantes, tal como la bioseguridad de las posibles vacunas, la capacidad de desarrollo industrial, el tiempo de desarrollo para poder controlar la pandemia y la capacidad de producir suficiente para todo el mundo, problemas que se ven incrementados por la presión de controlar la pandemia por SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, Vacuna.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is the name given to the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which emerged in late 2019 in China causing a pandemic. The rapid development of a vaccine is a possible route for its control. The purpose of this review is a general idea about the platforms that are being used for the development of vaccines against SARS-CoV-2. Key aspects of immunopathogenesis and molecular similarities with SARS-CoV are also mentioned, the latter ones have allowed redirecting pre-developed assays to SARS-CoV-2. To do this, there were searched for articles in PubMed with the words Vaccine, SARS-CoV-2, and COVID-19 between May and October 2020. It was also consulted the Biorender site COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker until October 6, 2020, to obtain updated information on the development status of each vaccine. The most widely used platforms so far have been: whole virus, subunit, and nucleic acid-based vaccines. To date there are more than 50 vaccines being tested in clinical trials; A total of eight models have published their results from clinical phases I and/or II and all have shown effectiveness in creating antibodies in vaccinated people. There are still questions, such as the biosecurity of potential vaccines, the capacity for industrial development, the development time to control the pandemic, and the ability to produce enough for everyone, problems that are increased by the pressure to control the pandemic, by SARS-CoV-2.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccine.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en PubMed entre el día 5 y 15 de mayo 2020 con las palabras claves SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccine, con un total de 55 resultados. Se eligieron todos aquellos que presentaron en el título la palabra Vaccine y su fecha de publicación fuese del año 2020. Se encontraron un total de 10 artículos originales, 17 artículos de revisión, 1 revisión sistemática y 4 artículos de opinión publicados en revistas científicas. Fueron incluyéndose artículos originales acerca de resultados de nuevas vacunas no incluidas originalmente, hasta el día 30 de septiembre. Para los datos actualizados del desarrollo de vacunas se consultó hasta el día 6 de octubre la página <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker> y se introdujo cada código identificador de ensayos clínicos en <https://clinicaltrials.gov>.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se reportaron en China los primeros casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Pronto se estableció que este síndrome respiratorio agudo grave era producido por un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 (1). La transmisión rápida y efectiva derivó en su propagación mundial, declarándose pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (2).

En las dos décadas previas, dos betacoronavirus (CoV) han generado infecciones de notable mortalidad en la población humana: el virus causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) que afectó a la población asiática en 2002-2003 y el virus responsable del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) que fue reportado el año 2012. Estos son virus envueltos que se caracterizan por poseer un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo contenido dentro de una nucleocápside de simetría helicoidal (3). Aunque la evolución de estas infecciones no alcanzó los niveles de diseminación mundial de SARS-CoV-2, el desarrollo de cuadros graves y letales impulsaron el estudio de su patogenia para establecer medidas de prevención y tratamiento.

Las vacunas proveen protección contra la infección por patógenos mediante la generación de una respuesta inmune adaptativa posterior a la inoculación con agentes inoos⁴. Son las mejores medidas de prevención en términos costo-efectivo; además reducen la mortalidad y morbilidad sin producir efectos deletéreos a largo plazo⁵. Aunque no existen vacunas comercialmente disponibles para SARS-CoV y MERS-CoV, puesto que su desarrollo no superó ensayos clínicos de fase I y pre-clínicos respectivamente, los

conocimientos derivados de la investigación previa constituyen una base para el desarrollo de una vacuna eficaz para SARS-CoV-2. Esto es posible gracias a la similitud molecular que existe, especialmente, entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, ya que comparten estructuralmente la proteína espiga (spike_S) y su dominio RBD con un 75% de similitud (4-7).

Se hará énfasis sobre las vacunas en desarrollo, que han alcanzado los mayores avances en ensayos clínicos a la fecha. Estas ocupan principalmente tres métodos de abordaje: basadas en virus completos, en subunidades y en ácidos nucleicos (5,6).

FISIOPATOGENIA

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 aún no es dilucidada totalmente. Se han propuesto dos mecanismos bajo los cuales el virus podría estar haciendo daño, que serían una desregulación neurohumoral y una respuesta inmunopatogénica (8).

La proteína S posee dos subunidades, S1 y S2, siendo la primera necesaria para la unión al receptor ACE2 y la segunda para su internalización a través de él⁴. La mayoría de las vacunas en desarrollo están centradas en la proteína S, (4) puesto que es inmunogénica. Los anticuerpos generados pueden neutralizar el virus mediante la unión específica al dominio RBD (4), evitando, la entrada viral a la célula.

Se ha postulado que la infección por SARS-CoV-2 produce una regulación a la baja del receptor ACE2 (8), lo que llevaría a un Síndrome de Destrés Respiratorio Agudo (SDRA), evidenciado en modelos “knockout” de ratones para ACE2 (9). Por otro lado, evidencia clínica señala que la inmunopatogenia podría ser responsable de las complicaciones del COVID-19. En comparación a casos moderados, los casos graves tuvieron menor conteo absoluto de linfocitos T CD4 y CD8, y menor expresión de interferón gamma en los LT-CD4 (10). Además, se evidenció agotamiento de linfocitos citotóxicos por medio de biomarcadores en pacientes COVID-19 (11). Estos casos graves también mostraron niveles mayores de marcadores inflamatorios como IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF-alfa en comparación a casos moderados (10). Se ha propuesto que una reacción inmune alterada podría ser responsable de una respuesta T deficiente y de la tormenta de citoquinas (10).

PLATAFORMAS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

Existen varias plataformas para desarrollar vacunas que inducen inmunidad. Podemos dividir estas plataformas en tres grupos: 1) Vacunas con virus completos. 2) Vacunas con sub-unidades, 3) Vacunas de ácidos nucleicos (4,12,13).

Dentro del primer grupo, el abordaje con virus atenuados vivos (VAV) ha sido utilizado como plataforma para el desarrollo de vacunas dada su gran habilidad para estimular a los receptores tipo toll (TLRs), especialmente a TLR3, TLR7/8 y TLR9 (12,14), y de esta forma activar tanto linfocitos B como T-CD4 y T-CD8 (14). Sin embargo, uno de los mayores problemas con estos abordajes es la bioseguridad (6) por difícil manejo del crecimiento viral, esto es especialmente relevante en coronavirus puesto que se ha reportado mayor infectividad post inmunización (12). Chen et al (14) propuso cuatro mecanismos que garantizarían la seguridad del desarrollo; 1) Inocular el intestino, mediante cápsulas orales, dado que es inmunológicamente más fuerte, permitiendo generar inmunidad adaptativa antes de que el virus llegue a sistemas inmunológicamente más débiles como el respiratorio, 2) El uso de antivirales como tratamiento seguido de la inoculación a fin de evitar un daño grave, 3) El uso de plasma convaleciente, y 4) Inoculación en temporadas de calor para disminuir el traslape con otras enfermedades virales respiratorias (14). Pese a que los laboratorios que ocupan esta plataforma no han usado los mecanismos propuestos, de esta forma se podría garantizar una mayor bioseguridad para las vacunas que actualmente usan esta VAV. Esta estrategia podría tener ventajas respecto a otras ya que los VAV se pueden producir de manera rápida y económica en cultivos celulares, al mismo tiempo que las cápsulas con revestimiento entérico son más fáciles de administrar que otras vacunas (14). Por último, las vacunas con VAV inducen una inmunidad más fuerte que otras, especialmente en mucosas, sumamente importante para la prevención de infección por el virus (14).

En el segundo grupo están las vacunas con subunidades que buscan suscitar una respuesta contra la proteína S a fin de evitar la interiorización del virus a la célula por ACE2 (12). Esta plataforma posee ventajas como una mayor bioseguridad en comparación con los VAV, puesto que no se introducen virus infectantes (6). Se ha descrito también que son capaces de inducir respuestas mediadas por linfocitos T y anticuerpos neutralizantes in vivo (5). Dentro de este grupo encontramos las vacunas de fragmentos virales sintéticos de superficie, las de vectores virales como adenovirus que codifican la proteína S (13), y las de nanopartículas similares a proteína S viral, este último permite mayor reconocimiento antigénico y mayor respuesta inmune (4,5). Se ha desarrollado también una vacuna de subunidad basada exclusivamente en el dominio RBD de la proteína S, lo cual presenta algunas ventajas como suscitar altos niveles de respuesta inmune sin causar potenciamiento dependiente de anticuerpos (PDA) (12).

Las vacunas del grupo de ácidos nucleicos buscan inmunizar mediante la expresión propia de la proteína S, ya sea mediante inserción de ADN a la célula o por ARNm (5). Las primeras evidencias de vacunación con ADN provienen de resultados en ratones en 1993, pero hasta la fecha no hay vacunas aprobadas con esta plataforma para humanos (12). El método con ADN busca insertar plásmidos en las células del hospedero para que expresen la proteína S induciendo así una respuesta inmune celular mediada por linfocitos T (5,6,15). Este método se puede aplicar por vía intradérmica (5,6) y es muy rápida de producir. Los métodos mediante vacunas en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas buscan introducir el ARNm en la célula para que ésta sintetice el antígeno (16), tienen la ventaja de no necesitar integración genómica, una respuesta inmune mejorada y una producción rápida y sencilla (5). Actualmente se está usando el ARNm-1273 producido en cultivos celulares que codifica la proteína S (5,6). Se conoce que los virus ARN mutan más rápidos que los de ADN, y que la subunidad RBD es la más variable dentro de todo el genoma de SARS-CoV-2 (5). Estos son factores importantes a considerar al momento de diseñar vacunas para COVID-19 (5) porque de mutar el virus podrían perder efectividad aquellas que actualmente se encuentran en desarrollo.

ESTADO ACTUAL DEL DESARROLLO DE VACUNAS

La vacuna “mRNA-1273” de Moderna, de tipo ácido ribonucleico, fue aplicada en 45 voluntarios sanos (mujeres n=22; hombres n=23) de etnia caucásica, hispana, afroamericana, nativo-americana y asiática, con edades entre 18-55 años. Fueron distribuidos en tres cohortes de quince integrantes, según dosis: 25, 100 y 250 µg. Todos recibieron dosis inicial (día 1) y de refuerzo (día 29). Resultados: Al día 15, todos presentaban seroconversión. Al día 53 se detectaron niveles de anticuerpos superiores a los del suero convaleciente de pacientes recuperados de COVID-19, en las tres dosis; el incremento de niveles de anticuerpos fue dosis-dependiente. La media geométrica del título (GMT) de IgG medido por ELISA al día 57 fue de 299,751/782,719/1,192,154 unidades/mL para dosis de 25 µg, 100 µg y 250 µg respectivamente. Los efectos adversos más comunes fueron: fatiga, calofríos, cefalea, mialgias y dolor en sitio de inyección (17).

La vacuna “Ad5-nCoV” de CanSino, de tipo adenovirus, fue aplicada en 508 voluntarios sanos (mujeres n=254; hombres n=254) todos de etnia asiática, con edad mayor a 18 años, con una media de 40 años. 253 recibieron una vez la dosis de 1×10^{11} partículas virales (pv), 129 recibieron una dosis de 5×10^{10} pv y 126 recibieron

placebo.

Resultados: la detección de anticuerpos inició al día 14 y el día 28, la GMT por ELISA fue: 656,2 unidades/mL en grupo 1×10^{11} pv y 571 unidades/mL en grupo 5×10^{10} pv. Los efectos adversos más comunes fueron: fatiga, fiebre, mialgias y dolor en sitio de inyección, todos transitorios (18).

La vacuna "ChAdOx1nCoV-19" de Oxford-AstraZeneca, de tipo adenovirus, aplicada en sujetos sanos (mujeres n=536; hombres n=541), la mayoría de etnia caucásica, con edades entre 18-55 años. 543 voluntarios recibieron la vacuna "ChAdOx1nCoV-19" en dosis única de 5×10^{10} pv y 543 recibieron la vacuna meningocócica ACWY como un control. 10 voluntarios recibieron dos dosis de ChAdOx1nCoV-19. Resultados: Los títulos de anticuerpos anti-S al día 28 tuvo una GMT de IgG por ELISA de 157 unidades y se mantuvieron elevados hasta el día 56 (119 unidades/mL). Los títulos de IgG fueron mayores en el grupo que recibió dos dosis: 639 unidades/mL al día 57. La fatiga, cefalea y dolor en sitio de inyección fueron los efectos adversos más comunes (19).

La vacuna "CoronaVac" de Sinovac, de tipo virus inactivado, fue aplicada en 743 voluntarios sanos, todos de etnia asiática, con edades entre 18 y 59 años. 143 en ensayos fase I y 600 en fase II. Resultados; en ensayos clínicos fase II la vacuna indujo la seroconversión en más del 90% de los voluntarios 14 días posterior a la vacunación. No fueron reportados efectos adversos severos, tanto en pacientes de ensayos fase I como ensayos fase II. La información revelada actualmente omite la dosis utilizada en los ensayos y GMT (20).

La vacuna "BNT162b1" de BioTech-Pfizer, de tipo ácido ribonucleico, fue aplicada en voluntarios sanos (hombres n=23; mujeres n=22) de etnia caucásica, con edades entre 18 y 55 años. Hubo tres cohortes de 12 personas que en la que cada voluntario recibió dos dosis de 10 o 30 μ g separada por 21 días y una cohorte recibió dosis única de 100 μ g; 9 recibieron placebo. Resultados: a los 21 días, los títulos de anticuerpos fueron similares a los del plasma convaleciente para las tres dosis. Al séptimo día posterior a la primera dosis la concentración geométrica media (GMC) de IgG por ELISA osciló entre 534 y 1778 unidades/mL entre las cohortes. Al séptimo día posterior a la segunda dosis en la cohorte de 10 y 30 μ g, la GMC osciló entre 4813 y 27872 unidades/mL entre estos dos grupos. Las reacciones adversas más comunes fueron fiebre, cefalea y dolor en sitio de inyección (21).

La vacuna "Gam-COVID-Vac" de Gamaleya Research Institute de tipo adenovirus fue aplicada en 76 voluntarios sanos (hombres n=53; mujeres n=23) con edades entre 18-60 años.

Vacuna tuvo dos presentaciones: liofilizada (n=38; 18 recibieron una dosis y 20 dos dosis) y congelada (n=38; 18 recibieron una dosis y 20 dos dosis); todas las dosis fueron de 10^{11} pv y el refuerzo se realizó al día 21. Resultados: al día 21 en todos los voluntarios se detectaron IgG. La cohorte de doble dosis presentó GMT de IgG por ELISA al día 28 de 3442 y 5322 unidades/mL en congelado y liofilizado, respectivamente, superior a la dosis única cuyos valores fueron 1866 y 1372 unidades/mL congelado y liofilizado, respectivamente al día 28. Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en sitio de inyección, fiebre, cefalea, astenia y mialgia (22).

La vacuna de virus inactivado (sin nombre) desarrollada por Wuhan Institute of Biological Products Co. fue aplicada en 72 voluntarios sanos (hombres n=33; mujeres n=39) con edades entre 18-59 años en fase I; el total se dividió en tres cohortes de 24 personas según dosis de 2,5, 5 y 10 μ g de proteína antigénica y todos recibieron 3 dosis: día 0, 28 y 56. El ensayo fase II incluyó 168 voluntarios sanos (hombres n=64; mujeres n=104) divididos en dos cohortes de 84 personas; todos recibieron dos dosis de 5 μ g, pero una cohorte recibió refuerzo al día 14 y otra al día 21. Resultados: la GMT de IgG por ELISA al día 70 fue: 415/349/311 unidades/mL en dosis de 2,5/5/10 μ g respectivamente en fase I. En fase II los valores del mismo parámetro fueron de: 74 y 215 unidades/mL para dosis día 0-14 y 0-21 respectivamente. Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en sitio de inyección y fiebre (23).

La vacuna "Ad26.COV2.S" de Janssen Vaccines & Prevention B.V de tipo adenovirus, fue aplicada en 560 voluntarios sanos entre 18-55 años y en 300 voluntarios sanos mayores de 65 años. En el grupo etario de 18-55 años las cohortes fueron: 200 recibieron dos dosis de 5×10^{10} pv en día 0 y 57; 200 recibieron una dosis de 5×10^{10} pv; 80 recibieron dos dosis de 10^{11} pv en el día 0 y 57; 80 recibieron una dosis una dosis de 10^{11} pv. En el grupo etario mayor de 65 las cohortes fueron: 75 recibieron dos dosis de 5×10^{10} pv en día 0 y 57; 75 recibieron una dosis de 5×10^{10} pv; 75 recibieron dos dosis de 10^{11} pv en el día 0 y 57; 75 recibieron una dosis de 10^{11} pv. Se publicaron datos con mediciones al día 29: La GMT de IgG por ELISA fue: 528 y 695 unidades/mL para dosis de 5×10^{10} y 10^{11} pv en grupo etario de 18-55. Los valores, en el grupo de adultos mayores, fue de 507 y 248 unidades/mL para dosis de 5×10^{10} y 10^{11} pv. Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en sitio de inyección, fatiga, cefalea y mialgia para todos los grupos etarios (24).

Las ocho vacunas se administraron por vía intramuscular.

En la tabla 2 se muestran las vacunas que actualmente se encuentran en fase I, II y III de ensayos clínicos, que corresponden a los mayores avances a la fecha. Ensayos clínicos y pre-clínicos suman más de 210 vacunas.

POSIBLES LIMITACIONES AL DESARROLLO DE LA VACUNA

En primer lugar, ha habido gran discusión en cuanto a la posible reinfección, por la no generación de inmunidad protectora en la primera exposición, si esto fuera así, desarrollar una vacuna que realmente confiera protección se hace más complejo, no obstante, se ha propuesto que resultados positivos de RT-PCR en pacientes recuperados corresponden a falsos-positivos, infección cruzada con otros betacoronavirus, mala toma de muestras o ARNm remanente en células del hospedero (25,26). Se conoce que la producción de IgM e IgG alcanzan un peak entre los 17-19 y 20-22 días posterior a inicio de infección, respectivamente (27). Estos antecedentes permiten postular que una reinfección sería poco probable. Además, la utilización de plasma convaleciente se ha probado con buenos resultados como posible tratamiento para COVID-19 (28) indicando que los anticuerpos presentes en ese plasma son capaces de controlar la infección. Si bien, esto no implica inmunidad a largo plazo, aporta evidencia favorable para el desarrollo de vacunas.

Por otro lado, hay que tener en consideración ciertos mecanismos inmunopatogénicos en el desarrollo de la vacuna, especialmente luego de que se postulara que el SARS-CoV-2 alteraría la respuesta inmune (29). Uno es el PDA, en el cual un virus aprovecha las concentraciones sub-neutralizantes de un anticuerpo, para infectar células fagocíticas y potenciar la infección (13,30). Esto se ha sugerido como explicación a los efectos adversos descritos en algunas vacunas, como la del virus de la peritonitis felina infecciosa (VPFI) (31) que corresponde a un coronavirus, ésta resultó en una muerte temprana en los gatos vacunados y expuestos posteriormente al virus (32). Este efecto también se comprobó in vitro para SARS-CoV, el cual frente a anticuerpos Anti-S suficientemente diluidos, mostró una mayor infectividad en una línea de promonocitos humanos (33). Otro mecanismo de interés, corresponde al "Potenciamiento Mediado por Eosinófilos", el cual se caracteriza por un infiltrado eosinófilo patológico altamente inflamatorio, en respuesta a la exposición a un virus. Se ha atribuido a una respuesta sesgada de tipo Th2 (34) y Th17 (35), ambas respuestas inapropiadas para una infección viral. Este mecanismo está presente de forma natural en la infección por virus respiratorio sincicial, y se encontró aumentado luego de la vacunación con este virus inactivado con formalina, mostrando que la vacuna no

solo careció de beneficios, sino que resultó dañina cuando los sujetos vacunados se expusieron al virus (36). Una situación similar fue descrita en ensayos pre-clínicos de vacunas para SARS-CoV. Se evidenció infiltración eosinofílica pulmonar en ratones luego de vacunación con virus inactivados y vectores para la proteína S (37) y daño pulmonar agudo vinculado a una respuesta macrofágica alterada en macacos (38).

La evidencia presentada debe ser extrapolada con cuidado, pues es insuficiente para probar que el SARS-CoV-2 vaya a tener el mismo comportamiento in vivo, pero es un llamado de alerta al momento de desarrollar una vacuna segura.

Otro problema a considerar es el estado de inmunosenescencia en población mayor debido a una menor actividad de linfocitos T y células presentadoras de antígenos (39). Esto podría disminuir la efectividad de las vacunas en la población que es justamente la que más la necesita (39). Pese a lo anterior, la vacunación de la población joven podría proteger indirectamente a la población mayor por menor riesgo de contagio (39).

DISCUSIÓN

Pese a que ya se están realizando estudios de vacunas en humanos se discute aún si se podrían acortar los tiempos de aprobación al utilizar otros métodos de testeo. Así, se ha propuesto que el modelo en el cual se inocula con la enfermedad a sujetos vacunados (Human Challenge) podría acelerar el proceso (40,41). Para ello se ha propuesto que los sujetos expuestos sean personas voluntarias sanas con poco riesgo de complicaciones graves (20-45 años) pero con alta posibilidad de ser igualmente contagiados con SARS-CoV-2 (41), lo que reduciría los problemas éticos relacionados. Otros han argumentado que este procedimiento podría ser más peligroso de lo que parece y no necesariamente acelerará el proceso. En parte porque por ser una enfermedad nueva, aún no se ha determinado el verdadero riesgo al que estarían expuestos los participantes (40) por ejemplo de complicaciones a largo plazo. Se argumenta también que antes de desarrollar esta aproximación, hay que tener una dosis segura de inoculación, lo que tarda tiempo en encontrarse y debe ser investigada en animales primero (40).

Respecto al tiempo necesario para encontrar una vacuna, bajo condiciones normales, el progreso tomaría varios años desde el desarrollo inicial hasta las pruebas clínicas; sin embargo, las condiciones actuales han permitido un acelerado diseño y testeo de posibles candidatos. Por ejemplo, Moderna a los 63 días de secuenciado el genoma del SARS-CoV-2 ya había iniciado el primer ensayo en humanos (15,42), por su parte, Inovio afirma

INO-4800 fue desarrollada en un total de tres horas después de publicada la secuencia genómica de SARS-CoV-2 (43), lo que da cierta esperanza de que se pueda encontrar prontamente una vacuna. Sin embargo, de encontrar una vacuna, ¿Podrían hacerse unidades suficientes para toda la población mundial? Hay que considerar que la producción de esta vacuna tendría que competir con la producción de otras vacunas como la de la influenza (44). Pero inclusive, si la producción de una futura vacuna fuese insuficiente para satisfacer la demanda a escala global, podría ser especialmente beneficiosa si el número limitado de dosis se aplicara a trabajadores de la salud y adultos mayores, que representan el segmento poblacional más susceptible (12). Aún así, no hay certeza respecto de que la vacuna que se apruebe pudiese ser útil para la población mayor dado que la mayoría de los ensayos clínicos de fase III no han considerado adultos mayores de 65 años.

Un posible escenario es que una vacuna para el COVID-19 no esté disponible a tiempo para la pandemia actual, porque la mayor cantidad de la población haya sido ya contagiada, sin embargo, aún podría ser útil si el virus pasase a ser endémico en comunidades o se convirtiese en una infección estacional (6).

CONCLUSIÓN

El desarrollo de vacunas es sin duda un proceso complejo que necesita de la coordinación de múltiples laboratorios alrededor del mundo. El pre-desarrollo de vacunas contra SARS-CoV ha sido crucial para el rápido avance del desarrollo de vacunas contra la actual pandemia. Sin embargo, aún quedan problemas que resolver, no sólo a nivel inmunomolecular, sino también metodológicos, a nivel de salud pública e industrial. Problemas que esperamos puedan ser superados y así llegar de la manera más rápida y segura posible a encontrar una vacuna que pueda detener la pandemia.

Tablas (1-2) y Figuras (1-3).

Tabla 1

Plataformas actuales para el desarrollo de vacunas contra COVID-19

Mecanismo	Tipo de Vacuna	Ántigeno	Ventajas	Desventajas
Virus atenuado vivo	Virus completo	Virus completo (proteínas S, E, N)	Enfoque clásico y con éxito comprobado para otras enfermedades virales, infraestructura disponible para su producción. Muy inmunogénico, especialmente en mucosas.	Tiene que ser manejado el virus infeccioso, necesidad de mayor bioseguridad.
Vector viral en otros virus	Sub-Unidad	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, mayor bioseguridad, evidencia disponible en ensayos pre-clínicos y clínicos para otros virus.	La inmunidad al vector puede afectar la efectividad de la vacuna.
Estabilización molecular de trómero S	Sub-Unidad	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, alta respuesta inmune.	Falta de evidencia en efectividad se pueden requerir adyuvantes para potenciar inmunidad.
Nanopartícula similar a antígeno viral	Sub-unidad	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, fácil administración.	Falta de evidencia en efectividad se pueden requerir adyuvantes para potenciar inmunidad.
mRNA en nanopartículas lipídicas	Núcleo Ácidos	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, rápida producción, vacunas inmunogénicas.	Falta de evidencia en bioseguridad, no hay vacunas de este tipo aprobadas para humanos.
Basada en DNA	Núcleo Ácidos	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, rápida y barata producción, probado en humanos para SARS-CoV-1.	Falta de evidencia en bioseguridad, no hay vacunas de este tipo aprobadas para humanos.

Tabla 2.

Estado actual del desarrollo de vacunas.

Nombre vacuna	Laboratorio	Código de identificación	Mecanismo	Fase
mRNA 1273	Moderna	NCT04283461 NCT04405076 NCT04470427	ARNm	I/II/III
ChAdOx1 nCoV-19	Oxford University AstraZeneca	NCT04324606 NCT04444674 NCT04400838	Adenovirus	I/II/III
CoronaVac	Sinovac Research and Development Co.	NCT04352608 NCT04383574 NCT04456595 NCT04508075	Virus inactivado	I/II/III
BNT162 (a1, b1, b2, c2)	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH Pfizer Inc.	NCT04523571 NCT04368728 NCT04380701	ARNm	I/II/III
Ad5-nCoV	CanSino Biologics Inc.	ChiCTR2000030906 ChiCTR2000031781 NCT04313127 NCT04398147 NCT04341389 NCT04526990	Adenovirus	I/II/III
2019-CoV	Beijing Institute of Biological Products; Wuhan Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group	ChiCTR2000031809 NCT04510207	Virus inactivado	I/II/III
BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biological Products.	ChiCTR2000032459 ChiCTR2000034780	Virus inactivado	I/II/III
Gam-COVID-Vac	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	NCT04437875 NCT04436471 NCT04530396	Adenovirus	I/II/III
Ad26.COV2.S	Jenssen Vaccines & Prevention B.V.	NCT04509947 NCT04436276 NCT04505722	Adenovirus	I/II/III
NVX-CoV2373	Novavax	NCT04368988 NCT04533399	Subunidad proteica	I/II/III

Adaptado y modificado de <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker> y <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

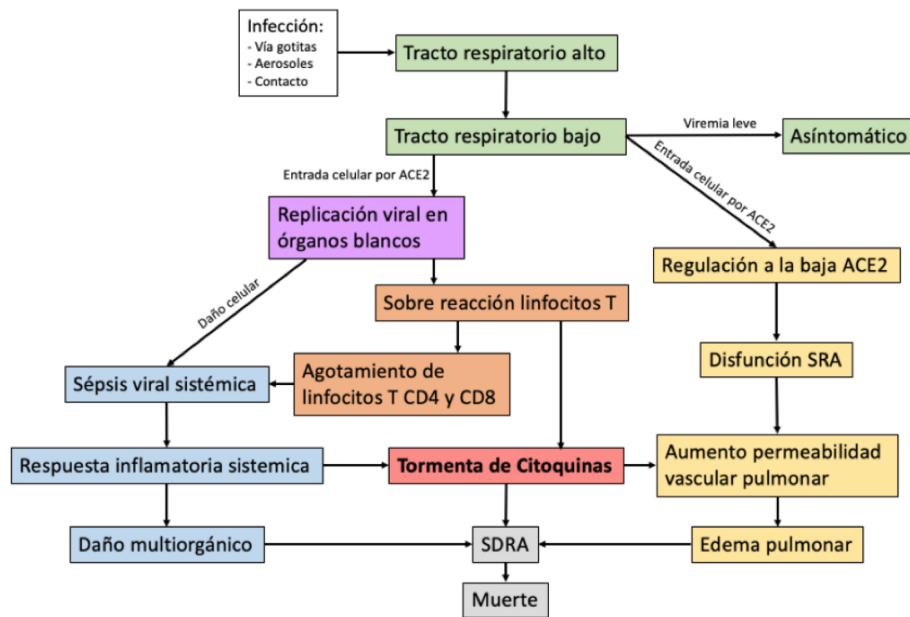


Figura 1. Posibles mecanismos fisiopatológicos propuestos para la infección por SARS-CoV-2. A la izquierda en azul se muestra el eje de daño producido por la lisis de las células infectadas. Al medio en naranja la respuesta inmune alterada, cuyos mecanismos aún no son totalmente dilucidados. A la derecha en amarillo el eje de daño neurohumoral. Todos estos ejes contribuyen a la Tormenta de Citoquinas en rojo, al Síndrome de distrés respiratorio agudo y finalmente la muerte. ACE2, receptor enzima convertidora de angiotensina II; SDR, síndrome distrés respiratorio agudo. Adaptado y modificado de: Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis and Control of COVID-19*. *Viruses* 2020, 12, 372. doi_ 10.3390/v12040372.

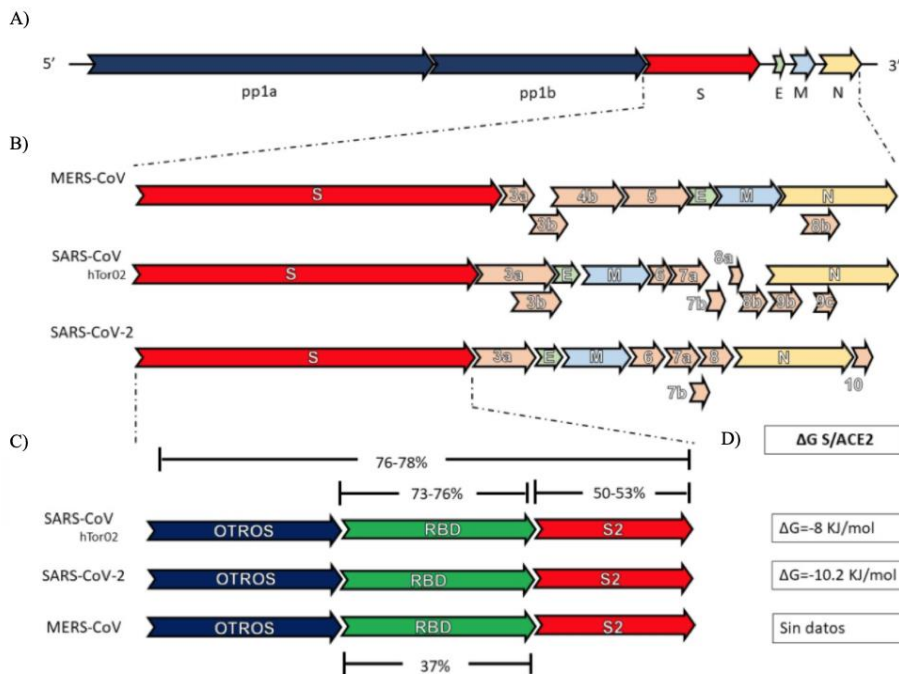


Figura 2. Comparativa molecular y similitud genómica entre MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2. (A). Secuencia básica de los betacoronavirus, con una parte estructural y otra no estructural. Dentro de la primera, destacan las áreas codificantes para las proteínas spike (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), ubicadas en el extremo 3' de la cadena nucleotídica. (B). Al comparar las codificantes de proteínas estructurales entre los tres betacoronavirus, podemos observar diferencias notables entre el MERS-COV y los otros dos, tal como el tamaño del gen para S y para 3b, así como la presencia variable diferencial de distintos genes. (C). Porcentaje de similitud de las cadenas aminoácidas de los subdominios de la proteína S entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 y del subdominio RBD de MERS-CoV respecto de SARS-CoV. Esquema no está a escala. (D). Valores de energía de enlace de la proteína S con la enzima ACE2 para cada betacoronavirus. RBD, receptor binding protein; ACE2, angiotensin converting enzyme 2.

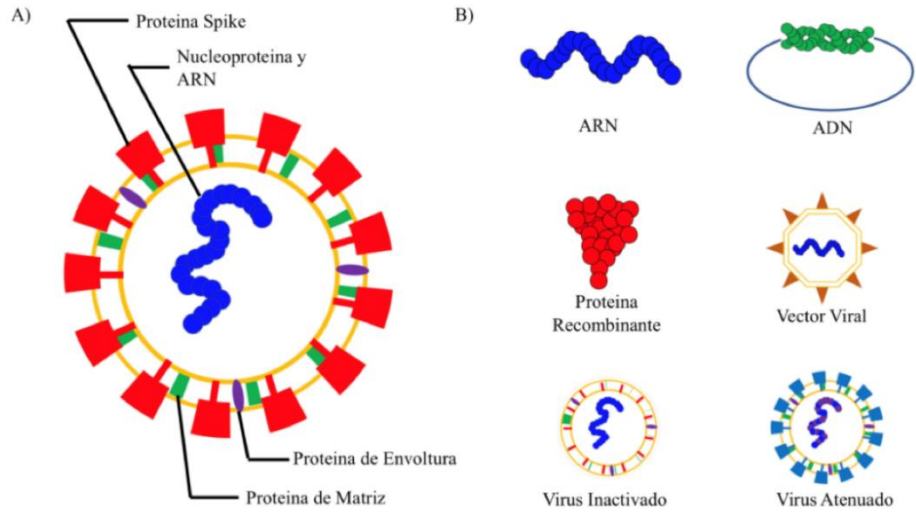


Figura 3. Estructura de SARS-CoV-2 y plataformas para el desarrollo de vacunas. **(A).** Esquema actual del SARS-CoV-2 que ilustra la presencia de la proteína Spike (S) en su membrana coloreada en rojo en la imagen. Se muestran otros elementos como ARN viral al interior y proteínas de matriz y envoltura. **(B).** Ilustración esquemática de las seis plataformas más utilizadas para el desarrollo de vacunas. Adaptado y modificado de: Amanat F & Krammer F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. Immunity. DOI: <https://doi.org/10.1016/j-inmuni.2020-03-007>.

Correspondencia

Andrés Liberona

andresliberonataborga@gmail.com

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 22 de mayo de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Zhou, L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2001316
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. (2020). Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (Accessed: 20th May 2020)
3. Padron-regalado, E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect. Dis. Ther.* (2020). doi:10.1007/s40121-020-00300-x
4. Ralph, R. et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus : human-to-human transmission , travel-related cases , and vaccine readiness. *J. Infect. Dev. Ctries.* 3-18 (2020). doi:10.3855/jidc.12425
5. Ahn, D. et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 30, 313-324 (2020).
6. Amanat, F. & Krammer, F. Perspective SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 1-7 (2020). doi:10.1016/j.immuni.2020.03.007
7. Wang, C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* (2020). doi:10.1038/s41467-020-16256-y
8. Jin, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 1-17 (2020).
9. Imai, Y., Kuba, K. & Penninger, J. M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp. Physiology* 543-548 (2008). doi:10.1113/expphysiol.2007.040048
10. Chen, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 130, 2620-2629 (2020).
11. Zheng, M. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 7-9 (2020). doi:10.1038/s41423-020-0402-2
12. Chen, W.-H., Strych, U., Hotez, P. J. & Bottazzi, M. E. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Hot Top. Trop. Med.* 1-4 (2020).
13. Wu, S.-C. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol. J.* 2, (2020).
14. Chen, J.-W. & Chen, J. Potential of live pathogen vaccines for defeating the COVID-19 pandemic: history and mechanism. *J. Med. Virol.* (2020). doi:10.1002/jmv.25920
15. Urbiztondo, L., Borrás, E. & Mirada, G. Vacunas contra el coronavirus. *Vacunas Investig. y práctica* (2020). doi:10.1016/j.vacun.2020.04.002
16. Wang, F., Kream, R. M., Stefano, G. B. & Corresponding. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med. Science Monit. Int. Med. Journal Exp. Clin. Res.* 1-8 (2020). doi:10.12659/MSM.924700

17. Jackson, L. A. et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2022483
18. Zhu, F. et al. Articles Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised , double-blind , placebo-controlled , phase 2 trial. *Lancet* 6736, (2020).
19. Folegatti, P. M. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2 : a preliminary report of a phase 1 / 2 , single-blind , randomised controlled trial. *Lancet* 396, 467–478 (2020).
20. Sinovac Biotech Ltd. Sinovac Announces Positive Preliminary Results of Phase I/II Clinical Trials for Inactivated Vaccine Candidate Against COVID-19. (2020). Available at: <https://bwnews.pr/39qcuKI>. (Accessed: 25th July 2020)
21. Mulligan, M. J. et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. 1-16 (2020). doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>
22. Logunov D, Dolzhikova I, Zubkova O, Tukhvatullin A, Shcheblyakov D, Dzharullaeva A et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020.
23. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes. *JAMA*. 2020;324(10):951.
24. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot A et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2020.
25. Alvarez-moreno, C. A. & Rodríguez-morales, A. J. Testing Dilemmas_ Post negative, positive SARS-CoV-2 RT-PCR - is it a reinfection? *Travel Med. Infect. Dis.* (2020). doi:10.1016/j.tmaid.2020.101743
26. Law, S., Leung, A. and Xu, C., 2020. Is reinfection possible after recovery from COVID-19?. *Hong Kong Medical Journal*, 26(3), pp.264-265.
27. Akdis, M. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Eur. J. allergy Clin. Immunol.* 0–3 (2020). doi:10.1111/all.14364
28. Duan, K. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceeding Natl. Acad. Sci. United States Am.* (2020). doi:10.1073/pnas.2004168117
29. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2019, (2019).
30. Morens, D. M. Antibody-Dependent Enhancement of Infection and the Pathogenesis of Viral Disease. *Clin. Infect. Dis.* 500–512 (1994).
31. Hohdatsu, T. et al. A study on the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by monoclonal antibodies. *Arch. Virol.* 207–217 (1991).
32. Vennema, H. et al. Early Death after Feline Infectious Peritonitis Virus Challenge due to Recombinant Vaccinia Virus Immunization. *J. Virol.* 64, 1407–1409 (1990).
33. Wang, S. et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 451, 208–214 (2014).
34. Lindsley, A. W. et al. Eosinophil Responses During COVID-19 Infections and Coronavirus Vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2020). doi:10.1016/j.jaci.2020.04.021
35. Hotez, P. J., Bottazzi, M. E. & Corry, D. B. The Potential Role of Th17 Immune Responses in Coronavirus Immunopathology and Vaccine-induced Immune Enhancement. *Microbes Infect.* (2020). doi:10.1016/j.micinf.2020.04.005
36. Shvedoff, R. A. & Stewart, C. E. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (rs) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated rs virus vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 88, 405–421 (1969).
37. Bolles, M. et al. A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response upon Challenge . *J. Virol.* 85, 12201–12215 (2011).
38. Liu, L. et al. Anti - spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCL insight* 1–19 (2019).

39. Pawelec, G. & Weng, N. Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population? *Immun. Ageing* 2–4 (2020).
40. Cohen, J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science* (80-.). 368, 14–16 (2020).
41. Eyal, N., Lipsitch, M. & Smith, P. G. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *J. Infect. Dis.* 1–5 (2020). doi:10.1093/infdis/jiaa152
42. Graepel, K. W., Kochhar, S., Clayton, E. W. & Edwards, K. E. Balancing Expediency and Scientific Rigor in SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Infect. Dis. Soc. Am.* (2020). doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa234
43. Inovio Pharmaceuticals. Inovio Accelerates Timeline for COVID-19 DNA Vaccine INO-4800. (2020). Available at: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/Inovio-Accelerates-Timeline-for-COVID-19-DNA-Vaccine-INO-4800/default.aspx>. (Accessed: 20th May 2020)
44. Khamsi, R. CAN THE WORLD MAKE ENOUGH CORONAVIRUS VACCINE? *Nature* (2020). doi:10.1038/d41586-020-01063-8