

## Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2

### Development of vaccines against SARS-CoV-2

Ximena León-Lara, Francisco Otero-Mendoza

#### Resumen

El desarrollo de vacunas efectivas contra el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se considera una prioridad mayor de salud pública global, para poder controlar la transmisión y propagación de la enfermedad. Se han planteado diferentes enfoques para diseñar y desarrollar vacunas contra COVID-19, entre las que se incluyen las que contienen péptidos basados en epítomos, las de proteínas recombinantes, de vectores virales, basadas en ácidos nucleicos y las inactivadas. Sin embargo, hasta mayo 2020, no se dispone de una vacuna aprobada contra COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2; COVID-19; epítomo; vacunas de proteínas recombinantes; vacunas virales.

#### Abstract

The development of effective vaccines against the SARS-CoV-2 is considered a higher global public health priority to control the transmission and spread of the disease. Different approaches have been proposed to design and develop vaccines for COVID-19, these include epitope-based peptide vaccines, recombinant protein vaccines, viral vector vaccines, nucleic acid-based vaccines, and inactivated vaccines. However, until May 2020, there is not approved vaccine against COVID-19.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; COVID-19; Epitope; Peptide Vaccines Recombinant; Vaccines Viral.

Médicos adscritos al servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 26 de mayo 2020

**Aceptado:** 5 de junio 2020

#### Correspondencia

Ximena León-Lara  
ximenaleonlara@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

León-Lara X, Otero-Mendoza F. Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. Acta Pediatr Méx 2020; 41 (Supl 1):S23-S26.

## ANTECEDENTES

La pandemia ocasionada por el nuevo coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) ha infectado a más de 4.5 millones de personas en más de 215 países, desde los primeros casos reportados en Wuhan, China a finales de 2019.<sup>1,2,3</sup> La proporción de muertes estimadas en todo el mundo, según la cantidad de casos confirmados por laboratorio reportados a la OMS, es de 6.9%, con variaciones entre países.<sup>4</sup> La alta tasa de

propagación y de mortalidad ha convertido a la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) en una prioridad mayor de salud pública global.<sup>1</sup> El desarrollo de una vacuna efectiva contra el nuevo coronavirus se considera una prioridad para poder controlar la transmisión y propagación de la enfermedad.

Debido a la urgente necesidad de limitar la propagación del virus en la población se han planteado diferentes enfoques para diseñar y desarrollar vacunas contra COVID-19, inclu-

yendo vacunas de péptidos basadas en epítomos, basadas en ácidos nucleicos, en vectores virales, inactivadas, entre otras.<sup>5</sup> Estas estrategias utilizan herramientas de bioinformática e inmunoinformática para el diseño de blancos más eficientes y acelerar el desarrollo de una vacuna efectiva.<sup>5</sup> Sin embargo, el desarrollo de vacunas contra COVID-19 enfrenta varios desafíos:<sup>5</sup>

1. Asegurar el adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad, sobre todo en personas mayores de 60 años, quienes representan una población susceptible de enfermedad grave.
2. Proporcionar protección a largo plazo.
3. Contar con una velocidad y costo de producción que satisfaga la demanda global.

Hasta mayo 2020 no se disponía de una vacuna aprobada contra COVID-19, pero se habían registrado por la OMS diez vacunas susceptibles de evaluación clínica y más de 100 vacunas en proceso de evaluación preclínica.<sup>6</sup> Enseguida se describen las diferentes estrategias para el desarrollo de vacunas contra COVID-19.

### Vacunas basadas en epítomos

Una de las estrategias para el desarrollo de vacunas contra COVID-19 es el uso de la glicoproteína S trimérica del SARS-CoV-2 como inmunógeno. De hecho, gran parte de las vacunas que se utilizan en ensayos clínicos se basan en el uso de la proteína S completa. La glicoproteína S promueve la entrada del virus a la célula blanco por la unión al receptor de angiotensina II (ECA2) y determina el tropismo del huésped.<sup>7</sup> Se han identificado anticuerpos monoclonales neutralizantes de pacientes con COVID-19 dirigidos, principalmente, contra esta

proteína, que impiden la unión del virus con su receptor en la célula blanco.<sup>8</sup> La identificación de las secuencias específicas de la proteína a las que se dirigen estos anticuerpos ha sido un área de interés para el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2

Al momento se han logrado identificar varios determinantes antigénicos (epítomos) de la glicoproteína S del SARS-CoV-2, mediante el uso de herramientas como la criomicroscopía electrónica e inmunoinformática.<sup>7,9</sup> Con base en enfoques *in silico* se diseñó una vacuna de múltiples epítomos contra SARS-CoV-2, compuesta de 425 aminoácidos que, potencialmente, desencadena una respuesta celular T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, que fue validada por un sistema de cómputo en términos de antigenicidad, reactogenicidad y estabilidad.<sup>10</sup> Sin embargo, todos estos análisis informáticos requieren varias validaciones *in vitro* e *in vivo*.<sup>9,10</sup>

### Vacunas de proteínas recombinantes

La proteína S puede expresarse a través de tecnología tradicional de proteínas recombinantes, como la que se utiliza para la producción de vacunas, como las de hepatitis B o las del virus del papiloma humano.<sup>11</sup> Esto implica insertar la secuencia de ADN que codifica a la proteína en células bacterianas, levaduras o de mamífero, que tienen la capacidad de producir la proteína deseada, que finalmente es purificada para ser probada como vacuna.<sup>11</sup> Hace falta un largo tiempo para establecer las líneas celulares adecuadas para su elaboración porque varían en el nivel de expresión de la proteína y la presencia o ausencia de modificaciones postraduccionales.<sup>12</sup> Además, estas vacunas requieren un coadyuvante para inducir una respuesta inmunitaria predominantemente de tipo Th1. Es importante considerar que la disponibilidad de ciertos coadyuvantes puede estar limitada.<sup>5</sup>



### Vacunas de vectores virales

Otra plataforma para la elaboración de vacunas contra COVID-19 es mediante el uso de vectores recombinantes vivos, que son capaces de administrar antígenos del agente infeccioso contra el cual se desea montar una respuesta inmunitaria protectora.<sup>11</sup> Los vectores virales recombinantes, o modificados, se han utilizado con frecuencia como vehículos para introducir el material genético del antígeno de interés al receptor para su inmunización.<sup>13</sup> Los vectores virales pueden ser virus replicantes o no replicantes; los virus no replicantes se han utilizado sobre todo, en ensayos clínicos porque se consideran más seguros, aunque los virus replicantes inducen una respuesta inmunitaria celular más robusta.<sup>11</sup>

Existen numerosos vectores virales en investigación para el desarrollo de vacunas: adenovirus, retrovirus-lentivirus, alfavirus, herpes virus, entre otros. La elección del vehículo viral adecuado depende de su capacidad para recibir fragmentos de genes extraños, junto con secuencias reguladoras de manera estable, de su capacidad de replicación dentro del huésped, sin que persista o integre al genoma del huésped, y lo más importante, que no induzca enfermedad.<sup>14</sup>

En la actualidad, una vacuna, posiblemente útil, que utiliza un adenovirus tipo 5 como vector se encuentra en fase II de investigación (hICTR2000031781).<sup>15</sup> En el estudio fase I de la vacuna contra COVID-19 que utiliza adenovirus tipo 5 como vector, en donde se vacunaron 108 adultos con dosis baja, media y alta, se observó una respuesta máxima de anticuerpos neutralizantes al día 28 y una respuesta específica de células T al día 14.<sup>16</sup> Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron: dolor en el sitio de inyección (54%), fiebre (46%), fatiga (44%) y cefalea (39%).<sup>16</sup> No se observaron

eventos adversos graves en los primeros 28 días de la vacunación.<sup>16</sup> La Universidad de Oxford, recientemente, desarrolló una vacuna contra COVID-19 que utiliza el vector Ad de chimpancé recombinante (ChAdOx1): se encuentra en fase 1-2 de investigación (NCT04324606).<sup>17</sup> Para el desarrollo de vacunas contra COVID-19 también se están utilizando otros vectores virales, como el adenovirus 26 de replicación defectuosa (rAd26).<sup>5</sup> Esta plataforma tiene el potencial para que pueda fabricarse a gran escala; sin embargo, la inmunidad preexistente al vector viral específico puede atenuar la inmunogenicidad.<sup>5</sup>

### Vacunas basadas en ácidos nucleicos

Varias compañías están desarrollando vacunas contra SARS-CoV-2 basadas en ácidos nucleicos (ARNm y ADN). El material genético se modifica para hacer copias de la proteína deseada, en este caso de la proteína S. Actualmente se encuentran en ensayos clínicos fase 1 tres vacunas basadas en esta plataforma. La vacuna de plásmido de ADN, que requiere electroporación para facilitar la entrada a las células (NCT04336410), y dos vacunas de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas, para proteger el material genético (NCT04283461, 2020-001038-36). Las vacunas basadas en esta plataforma se pueden producir rápidamente con la secuencia conocida de SARS-CoV2, lo que permite una incorporación rápida de estas vacunas para uso clínico.<sup>5</sup> Es necesario evaluar la estabilidad de las nanopartículas, la respuesta inmunitaria al virus y su seguridad.<sup>5</sup>

### Vacunas inactivadas

La inactivación del virus para generar una respuesta inmunitaria, sin producir enfermedad, es otra estrategia bien conocida para el desarrollo de vacunas. Al momento se encuentran tres va-

cunas inactivadas en fase clínica de investigación en China (NCT04352608, ChiCTR2000032459, ChiCTR2000031809).

El esfuerzo global para el desarrollo de vacunas, en respuesta a la pandemia de COVID-19, no tiene precedentes en términos de escala y velocidad. Es necesaria una estrecha coordinación internacional y cooperación entre los desarrolladores de vacunas, gobiernos, organismos de salud y fuentes de financiamiento para asegurar que las vacunas elegidas, luego de asegurar su inmunogenicidad, efectividad y seguridad, se fabriquen en cantidades suficientes y sean suministradas de manera equitativa a todas las áreas afectadas.

## REFERENCIAS

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-121. 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200520-covid-19-sitrep-121.pdf?sfvrsn=c4be2ec6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200520-covid-19-sitrep-121.pdf?sfvrsn=c4be2ec6_2).
2. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Lu R, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
4. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020. [https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwzZj2BRDVARIsABs3l9KLJpn5E7ebnSwU0nWws-G2lGOeRTZA-OVSz67zcdgJr61WSs1NfYAaAvzjEALw\\_wcB](https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwzZj2BRDVARIsABs3l9KLJpn5E7ebnSwU0nWws-G2lGOeRTZA-OVSz67zcdgJr61WSs1NfYAaAvzjEALw_wcB).
5. Corey BL, et al. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020; 368 (6494): 948-50. doi:10.1126/science.abc5312
6. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. 22 May.2020 <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
7. Walls AC, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181 (2): 281-92. e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
8. Ju B, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.21.990770
9. Bhattacharya M, et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-CoV-2): Immunoinformatics approach. *J Med Virol*. 2020; 10.1002/jmv.25736. doi:10.1002/jmv.25736
10. Peele KA, et al. Design of multi-epitope vaccine candidate against SARS-CoV-2: In-Silico study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020; 1-10. doi:10.1080/07391102.2020.1770127
11. Nascimento IP, Leite LCC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Braz J Med Biol Res*. 2012; 45 (12): 1102-111. doi:10.1590/S0100-879X2012007500142
12. Hansson M, et al. Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotechnol Appl Biochem*. 2000; 32 (2): 95-107. doi:10.1042/ba20000034
13. Lundstrom K. RNA viruses as tools in gene therapy and vaccine development. *Genes (Basel)*. 2019; 10 (3): 189. doi:10.3390/genes10030189
14. Rollier CS, et al. Viral vectors as vaccine platforms: Deployment in sight. *Curr Opin Immunol*. 2011 (3): 377-82. doi:10.1016/j.coi.2011.03.006
15. Lihua H, Fengcai Z. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II clinical trial for Recombinant Novel Coronavirus (2019-nCoV) Vaccine (Adenovirus Vector). ChiCTR2000031781. [www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52006%0D](http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52006%0D). Published 2020.
16. Zhu FC, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020; S0140-6736(20)31208-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3
17. Oxford University. Oxford COVID-19 vaccine begins human trial stage. 2020; 23 April. 2020. <http://www.ox.ac.uk/news/2020-04-23-oxford-covid-19-vaccine-begins-human-trial-stage>.