

La ciencia detrás de las vacunas contra *SARS-CoV-2*

Edwin José Gutiérrez-Ruiz*, Roger Iván Rodríguez-Vivas, José Alberto Rosado-Aguilar,
Eduardo Gutiérrez-Blanco, Manuel Emilio Bolio-González

Introducción

LA pandemia COVID-19, que inició a finales de 2019 en China, ha puesto en evidencia las debilidades y fortalezas de los sistemas de salud gubernamentales en todo el mundo. La tecnología para producción de vacunas ha demostrado ser eficiente en casos de extrema urgencia como esta pandemia. Las estrategias gubernamentales implementadas para el control de la pandemia han sido variadas y, muchas veces, basadas en conocimientos derivados de otras enfermedades. Las primeras medidas estuvieron encaminadas en reducir los contactos efectivos entre personas mediante estrategias de aislamiento social y distanciamiento. El desarrollo de vacunas contra COVID-19 es una estrategia de salud pública para disminuir los casos de infección y las tasas de mortalidad (Muñoz Valle et al. 2022). La pandemia aceleró el desarrollo de varias vacunas, incluyendo las basadas en vectores e inactivadas y las novedosas basadas en ARN mensajero, subunidades y nano partículas (Brisse et al. 2020).

Varios tipos de vacunas se han utilizado en México después de procesos acelerados de aceptación oficial gubernamental para su uso de emergencia; sin embargo, aún persisten dudas en la población sobre las características de su funcionamiento. El objetivo de este trabajo es describir la tecnología relacionada con el desarrollo de las vacunas usadas en México y la protección que éstas confieren contra COVID-19.

Funcionamiento de una vacuna

Desde que Louis Pasteur descubrió la vacuna para la prevención de la rabia, los fundamentos y la tecnología para la elaboración de vacunas seguras y eficaces se han desarrollado a pasos agigantados. Durante muchos años, las únicas metodologías para la producción de vacunas se basaban en inactivar/matar a los agentes infecciosos y así reducir su potencial patogénico por atenuación. Además, para tener una mejor respuesta inmune se agregó un adyuvante, que es una sustancia cuya función es mejorar la inmunogenicidad (capacidad para desencadenar una respuesta inmunológica protectora) del antígeno al que acompaña.

La prevención de enfermedades por vacunas es uno de los mayores avances en la historia de la humanidad. Cada año se previenen alrededor de tres millones de muertes por las vacunas y se calcula que el impacto económico es mayor al billón de dólares anuales (Ulmer et al. 2006). En términos generales, al elaborar una vacuna se busca que ésta sea segura (con pocos o nulos efectos secundarios), que produzca una protección duradera, que sea fácil de producir, que tenga un costo bajo y que no dependa de una cadena fría (correcto almacenamiento y distribución de vacunas que está interconectada con equipos de refrigeración que permiten conservar las vacunas a las temperaturas recomendadas para mantener su potencial). En vista de todos estos aspectos, no es fácil diseñar y elaborar una vacuna.

La función de las vacunas es estimular al sistema inmune (respuesta por anticuerpos y por células inmunes) del organismo mediante la presentación de antígenos específicos (fracciones de agente que generalmente son proteínas o glicoproteínas en el caso de los virus) indispensables para que el agente colonice o infecte las células diana (células en las que se identifica un receptor que regula su funcionamiento). Sin embargo, no todos los antígenos juegan un papel indispensable en la infección. Algunos sólo sirven de protección al genoma viral (una estructura del virus que se llama nucleocápside) y otros son proteínas que forman parte de la estructura del virus. Por ejemplo, el virus de la influenza tiene dos estructuras expuestas (hemaglutinina y neuranimidasa) que son necesarias para que infecte una célula y estimulan el sistema inmune del hospedador.

Breve historia del virus *SARS-CoV-2*

Durante 2002, en la provincia de Guandong, China, se reportaron varios casos de un síndrome pulmonar altamente contagioso. Pocos casos similares fueron reportados en Vietnam, Canadá y Hong Kong. El síndrome fue llamado Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés) desde 2003. Varios casos pudieron ser rastreados iniciando desde un trabajador del área de la salud quien viajó a Hong Kong donde fue hospitalizado y posteriormente murió a causa de la enfermedad (Ksiazek et al. 2003).

En diciembre de 2019, un grupo de pacientes con neumonía (infección de los pulmones que afecta alvéolos pulmonares y sus tejidos) atípica fue vinculado con un mercado de animales vivos en Wuhan, China. Un nuevo coronavirus, denominado *SARS-CoV-2*, se reportó. Se llamó así por ser similar al virus del SARS, y otro coronavirus denominado Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), que fue reportado a principio del 2000. En 2019, cinco aislados de *SARS-CoV-2* fueron caracterizados, y las secuencias genéticas tuvieron 96% de homología a una secuencia obtenida de un virus aislado de un murciélago (Zhu et al. 2020). El *SARS-CoV-2* es el séptimo miembro de la familia *Coronaviridae* que infecta a seres humanos (Zhu et al. 2020). El nuevo coronavirus es responsable de COVID-19 y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaró como una pandemia de preocupación internacional (Gao et al. 2020).

Antígenos del *SARS-CoV-2*

Los coronavirus tienen de cuatro a cinco proteínas estructurales. El *SARS-CoV-2* consta de cuatro proteínas estructurales: la nucleocapside (N), la envoltura (E), la membrana (M) y una glicoproteína en forma de peplómero o espícula conocida como *Spike* (S) en inglés (Dong et al. 2020). Ésta última consta de dos subunidades: la S1 que es la más expuesta al exterior y la S2 que se encuentra inmersa en la envoltura. El *SARS-CoV-2* entra a las células blanco al adherirse a un receptor conocido como el enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE2). Se ha comprobado que la S1 es la responsable de la adherencia del virus a las células blanco pues contiene un dominio para la unión al receptor (RBD) que se une al receptor ACE2, y que además es contra la cual el sistema inmune puede montar una respuesta protectora tanto en forma de anticuerpos neutralizantes como de Linfocitos T (Dong et al. 2020).

Según su genoma, los virus pueden ser ARN o ADN. Estos ácidos nucleicos pueden estar conformados de diversa manera y algunos son de una sola cadena mientras otros tienen doble cadena. Además, pueden tener sentido positivo o negativo (dirección en las que son traducidos por los ribosomas). El *SARS-CoV-2* posee un genoma compuesto de ARN de una sola cadena, y de sentido positivo, lo que significa que tiene la misma composición del ARN mensajero por lo que puede ser leído por los ribosomas tal cual. Esto permite producir todas las proteínas de una partícula viral completa, es decir que se puede introducir el genoma del virus a una célula y ésta producirá muchas copias completas del virus.

La glicoproteína S1 del *SARS-CoV-2* es la responsable de estimular una respuesta protectora por parte del sistema inmune en ambas ramas humoral y celular. Varios estudios han demostrado que el dominio de unión al receptor de esta glicoproteína estimula la producción de anticuerpos neutralizantes (Gao et al. 2020), y que es posible usar el ARN viral (o más bien la parte que codifica para la proteína S1) para fabricar una vacuna efectiva.

Vacunas elaboradas con virus atenuados

A pesar de que existen muchas vacunas elaboradas con virus activos atenuados, como las de la viruela, poliomielitis y rabia, éstas vacunas en algunos casos pueden revertirse y ser nuevamente virulentas. Otros virus, especialmente los que contienen ARN como material genético, pueden sufrir mutaciones (cambio al azar en la secuencia de nucleótidos o en la organización del ADN o ARN de un ser vivo que produce una variación en sus características) o recombinaciones (proceso por el cual una hebra de material genético se corta y luego se une a una molécula de material genético diferente). Este fenómeno ocurre en algunos coronavirus, como el de la bronquitis infecciosa en pollos (Moore et al. 1996, Yu et al. 2001). Uno de los peligros al utilizar vacunas con virus atenuados de la familia *Coronaviridae* es la posibilidad de combinarse con virus de campo, dando lugar a variantes.

Vacunas elaboradas con virus inactivados

Las vacunas con virus inactivados se producen por tratamientos químicos, o físicos, lo que los hace no infecciosos; es decir, pueden no ocasionar enfermedad. Entre las ventajas de estas vacunas son múltiples sitios antigénicos (proteínas virales) que el sistema inmune reconoce. La expresión de sus sitios antigénicos, que dependen de su conformación para estimular la

respuesta inmune, tiene una expresión estable y pueden producirse en grandes cantidades. Entre las desventajas de este tipo de vacuna están el que la inmunidad celular no es altamente estimulada, requieren de alguna sustancia que permita una liberación paulatina de los antígenos para su reconocimiento por el sistema inmune y se necesitan laboratorios de clase III (con alta seguridad para evitar contagios) para la replicación del virus. Entre las vacunas (Fig. 1) para controlar la pandemia COVID-19, que se basan en esta tecnología, están la Sinovac que tiene como adyuvante al hidróxido de aluminio y la vacuna del Instituto de Productos Biológicos de Wuhan y Sinopharm.



Figura 1. Vacuna anti COVID-19 producida para el control de la pandemia. Tomado de <https://www.istockphoto.com/es/foto/preparaci%C3%B3n-de-la-inyecci%C3%B3n-con-la-vacuna-covid-19-gm1230251561-362185034?phrase=covid%2019>

Vacunas elaboradas mediante el uso de vectores (recombinantes)

Las vacunas vectorizadas utilizan un virus como portador (vector), de uno o más genes correspondientes, a un virus diferente. Comúnmente, se han usado virus como los adenovirus o poxvirus, como vectores, aunque también se están usando virus como el de la enfermedad de Newcastle para portar genes del *SARS-CoV-2*. Una gran ventaja de usar virus vectores es que éstos permiten estimular la respuesta inmune innata que estimula una respuesta inmune adaptativa completa.

Para el caso de COVID-19, se han utilizado como vectores adenovirus humanos tipo 5 y tipo 26. Una de las dificultades es el grado diferente de inmunidad a los vectores en las diferentes poblaciones humanas, lo que puede incidir en la respuesta celular inducida por el vector (Zhu et al. 2020). Sin embargo, se ha demostrado que la inmunidad contra la proteína

S, cuando dos vectores (rAd5 y rAd26) se usaron, es buena a pesar de que exista respuesta inmune previa para alguno de ellos (Logunov et al. 2020).

La vacuna rusa Sputnik V (Gam-COVID-Vac) mostró que una primera dosis tuvo 94% de seroconversión (aparición de anticuerpos) en personas sin contacto previo con el virus. Una segunda dosis incrementa en gran medida los títulos de anticuerpos y la capacidad neutralizante. También, se encontró que en personas previamente expuestas al virus de campo, la aplicación de una sola dosis produce niveles de anticuerpos superiores que en personas con dos dosis de vacuna. Esto permite inferir que no es necesario aplicar dos dosis a individuos previamente infectados con el virus de campo (Rossi et al. 2021).

Para evitar la respuesta inmune preexistente contra los adenovirus humanos, se ha utilizado como vector un adenovirus de chimpancé (ChAdOx1). La vacuna elaborada con este vector, conteniendo la proteína S completa de *SARS-CoV-2*, fue segura e inmunogénica (capacidad de inducir una respuesta inmune). Las reacciones adversas fueron leves e incluyeron fiebre y dolor muscular minimizadas con Paracetamol (Folegatti et al. 2020). Esta tecnología es la desarrollada por Oxford-AstraZeneca. Las vacunas elaboradas por Janssen Pharmaceuticals (Johnson y Johnson) (rAd26) y Cansino (rAd5) produjeron respuestas inmunes de anticuerpos neutralizantes potentes y protegieron a las personas (Dong et al. 2020).

La vacuna Patria, desarrollada en un laboratorio Farmacéutico en Méxicio (Avimex) y otro en Norteamérica, se basan en el vector del virus de la enfermedad de Newcastle, que es una enfermedad aviar cuyo agente se cultiva en huevos embrionados de gallina. El virus de la enfermedad de Newcastle, cepa LaSota, fue modificado por ingeniería genética para expresar la proteína S del *SARS-CoV-2*. En estudios preliminares se detectaron pocos eventos adversos severos y ninguno que ocasionará daños irreversibles, o la muerte, a voluntarios. La inmunidad conferida con la dosis más alta, de las tres utilizadas, especialmente de las aplicadas por vía intramuscular y la aplicada con una dosis intranasal y otra intramuscular, fue tanto de tipo humoral como celular. Estos estudios son preliminares en fase 1 (Ponce de León et al. 2022), pero representan una herramienta más para el combate de la enfermedad con la ventaja de proporcionar independencia de las farmacéuticas internacionales.

Vacunas utilizando ácidos nucleicos (ARN mensajero)

El uso del ARN, como una forma de producción de proteínas, inició hace más de tres décadas. El primer reporte de su uso exitoso se publicó en 1990 cuando se logró la producción de las proteínas codificadas por genes reporteros de ARN mensajeros (ARNm) inyectados en ratones (Wolff et al. 1990). Para lograr la producción de una proteína, el ARNm debe ser introducido a una célula donde será transcrito por los mecanismos celulares para la producción de la proteína(s) que codifica. Para el caso de *SARS-CoV-2*, la proteína S (especialmente la subunidad S1) ha demostrado ser de mayor importancia. Este tipo de vacuna tiene la ventaja, comparada con las vacunas elaboradas de modo tradicional, que posee una alta potencia, se han desarrollado rápidamente y su producción es altamente costo-efectiva (Dong et al. 2020). Las características físico-químicas del ARNm influyen en su introducción en las células y su distribución orgánica; sin embargo, existe un gran desarrollo reciente de sensibilización inmune innata y métodos de entrega *in vivo* (Pardi et al. 2018). Se desconocía la seguridad y eficacia que estas vacunas tenían para el ser humano y la urgencia de la pandemia COVID-19 ha permitido comprobar su eficacia y seguridad en seres humanos.

Dos vacunas que utilizan la tecnología del ARNm han sido aprobadas para su uso contra la pandemia por *SARS-CoV-2*. La de Pfizer-BioNTech (Fig. 2) es una vacuna cuyos resultados mostraron que produce síntomas locales y sistémicos, de leves a moderados, en las personas vacunadas, mientras que produce títulos de anticuerpos neutralizantes (anticuerpo que defiende una célula de un patógeno o partícula infecciosa neutralizando cualquier efecto que tenga biológicamente) más altos, después de una segunda dosis administrada comparados con los presentes en un panel de sueros convalecientes (Dong et al. 2020).



Figura 2. Paciente recibiendo la vacuna Pfizer-BioNTech contra COVID-19, aplicada en un centro de salud en Yucatán, México.

La vacuna Moderna produce respuestas de anticuerpos neutralizantes y celulares contra la proteína S del *SARS-CoV-2* después de dos dosis y sin que se manifestaran efectos adversos severos. Los efectos reportados fueron fatiga, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias y dolor en el sitio de aplicación (Jackson et al. 2020). El ARNm que codifica para el dominio de unión al receptor de *SARS-CoV-2* encapsulado en nanopartículas de lípido denominado ARCoV produjo un alto grado de inmunización en ratones y primates no humanos siendo el mejor vehículo para la administración del ARNm (Zhang et al. 2020).

La inmunidad en personas con dos dosis de vacuna Pfizer-BioNTech fue alta, poco después de la segunda dosis, pero decayó después de seis meses. Los individuos vacunados con una dosis de la vacuna, después de haber sufrido la infección, tuvieron inmunidad alta un año después de la administración de la vacuna (Hall et al. 2022).

Cuerpo Académico de Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán. *Autor de correspondencia: gruiz@correo.uady.mx

Gutiérrez-Ruiz EJ, Rodríguez-Vivas RI, Rosado-Aguilar JA, Gutiérrez-Blanco E, Bolio-González ME. 2022. La ciencia detrás de las vacunas contra *SARS-CoV-2*. *Bioagrociencias* 15(2): 68-77.

Referencias

- Brisse M, Vrba SM, Kirk N, Liang Y y Ly H. 2020. Emerging concepts and technologies in vaccine development. *Frontiers in Immunology* 11:583077.
- Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhan L, Zheng M y Zhou F. 2020. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5: 237
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. 2020. 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.
- Gao Q., Bao L, Mao H, et al. 2020. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 369:77–81.
- Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. 2022. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *The New England Journal of Medicine* 386: 2534-2535.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. 2020. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 383: 20
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. 2003. A Novel Coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine* 348: 1953-1966.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. 2020. 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. *Lancet*. 396, 887–897.
- Moore KM, Jackwood MW, Hilt DA. 1996. Avian Infectious bronchitis virus: RNA recombination *in vitro*. Proceedings of the 45th western Poultry Disease Conference, Cancun, Mexico.
- Muñoz Valle JF, Sánchez-Zuno GA, Matuz-Flores MG, et al. 2022. Efficacy and Safety of Heterologous Booster Vaccination after Ad5-nCoV (CanSino Biologics) Vaccine: A Preliminary Descriptive Study. *Vaccines* 10: 400.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW y Weissman, D. 2018. mRNA vaccines a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery* 17:261–279.
- Ponce de León S, Torres M, Soto-Ramírez LE, et al. 2022. Safety and immunogenicity of a live recombinant Newcastle 1 disease virus-based 2 COVID-19 vaccine (Patria) administered via the intramuscular or intranasal 3 route: Interim results of a non-randomized open label phase I trial in Mexico. medRxiv preprint.
- Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, et al. 2021. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Reports Medicine* 2.
- Ulmer JB, Valley U y Rappuoli R. 2006. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Nature Biotechnology* 24:1377–1383.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. 1990. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. *Science* 247:1465–1468.
- Yu L, Wang Z, Jiang Y, et al. 2001. Molecular epidemiology of Infectious Bronchitis Virus isolates from China and South-East Asia. *Avian Diseases* 45: 201–209.
- Zhang NN, Li XF, Deng YQ, et al. 2020. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell* 182:1271–1283.

Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. 2020. 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* 395:1845–1854.