Reflexiones ante el desafío de desarrollar vacunas en tiempos de pandemia

Ágora FGCSIC

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus humano mortal que ha aparecido en el siglo XXI, lo que debe alertarnos frente a futuras pandemias. Isabel Sola afirma que la crisis actual nos ha hecho más conscientes de la necesidad de cooperar activamente con otros agentes para completar con éxito el complejo proceso de desarrollar una vacuna y ponerla a disposición de la sociedad.

Isabel Sola

Investigadora y codirectora del Grupo de Coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología, CNB-CSIC

Línea FGCSIC COVID

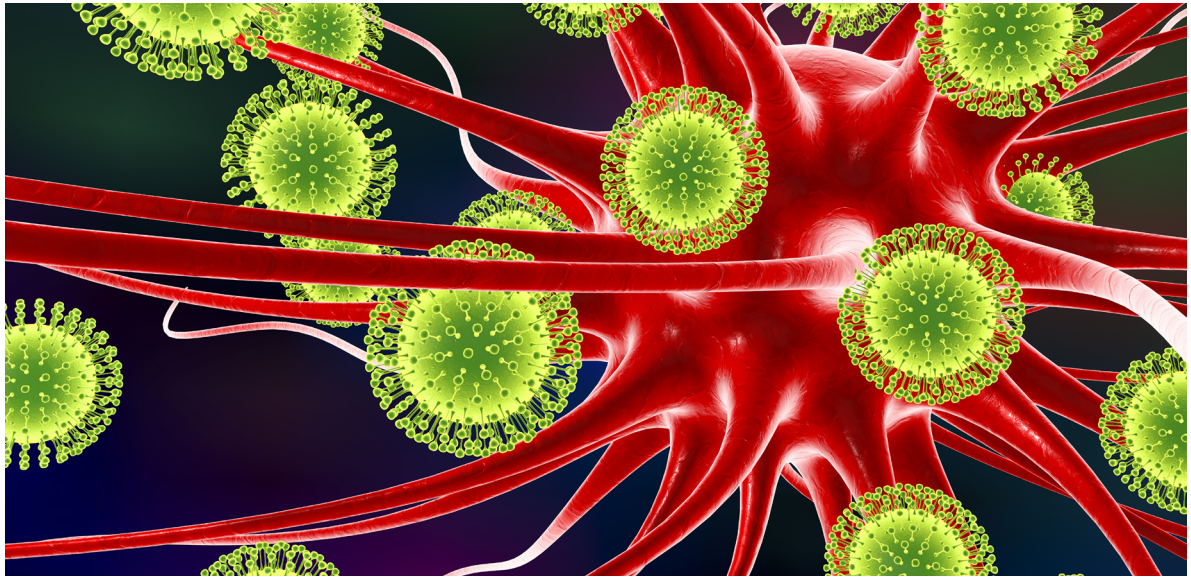
La pandemia causada por SARS-CoV-2 está siendo una prueba sin precedentes para la humanidad y, en particular, para la ciencia y su capacidad de dar respuesta a este gran desafío. Desde la perspectiva de un grupo de investigación que trabaja en coronavirus desde hace más de 35 años en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), SARS-CoV-2 ha confirmado la importancia de nuestro trabajo y su potencial para contribuir a solucionar problemas del mundo real. Pero también nos ha hecho conscientes de algunas limitaciones de la investigación en España y, sobre todo, de la necesidad de cooperar activamente con otros agentes para completar con éxito el complejo proceso de desarrollar una vacuna y ponerla a disposición de la sociedad. Será también, es de esperar, una oportunidad para avanzar y mejorar nuestras estructuras científicas y la preparación frente a futuras pandemias.

El trabajo de un grupo de investigación se sitúa en el origen del recorrido que lleva hasta la distribución de las vacunas en la población. Para que esta investigación preclínica seminal pueda dar fruto y transformarse en una vacuna aprobada para su uso en humanos, se necesita avanzar hacia etapas posteriores en las que intervienen y colaboran múltiples agentes, incluyendo los responsables de los ensayos clínicos, los organismos reguladores responsables de la aprobación y las empresas farmacéuticas para la producción a gran escala. La pandemia ha acelerado el curso de este complicado proceso, subrayando la necesidad de colaboración activa para alcanzar con éxito el objetivo de llevar una vacuna al mercado.

Investigación previa en coronavirus

El Grupo de Coronavirus del CNB-CSIC, iniciado por el Dr. Luis Enjuanes, lleva estudiando la familia de los coronavirus desde mediados de los años 80. Su principal interés era conocer la biología de estos virus para desarrollar estrategias de protección, que incluyen vacunas, antivirales y anticuerpos recombinantes. Su trabajo inicial se centró en virus del ganado porcino que causaban grandes pérdidas en ganadería y dio lugar a avances relevantes en el campo de los coronavirus. Este conocimiento ha sido de utilidad para estudiar los nuevos coronavirus (CoV) humanos que han emergido en el siglo XXI. El primero de ellos fue el CoV del síndrome respiratorio agudo y severo (SARS-CoV), que apareció en noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong (China). Este nuevo virus causaba en humanos infecciones respiratorias severas que podían ser mortales entre un 10 y un 50 por ciento de los casos de personas infectadas, dependiendo de la edad. La epidemia se declaró terminada solo unos meses después, en julio de 2003, gracias a que las civetas se identificaron como el hospedador intermedio del virus y a que la transmisibilidad de SARS-CoV era

La transmisión de virus desde especies animales a los humanos, conocida como zoonosis, ha sido una constante en la historia de la humanidad



significativamente menor que la de SARS-CoV-2. Sin embargo, cambió la percepción de los coronavirus, conocidos hasta entonces por causar resfriados comunes, demostrando que podían ser altamente patogénicos en humanos y subrayando su potencial pandémico. Una década después, en 2012, se identificó en Arabia Saudí un nuevo CoV humano, MERS-CoV, que se transmite desde los camellos y ha causado desde entonces unas 2500 infecciones, con una mortalidad del 35%. La transmisibilidad de MERS-CoV entre humanos es limitada, por lo que la mayor parte de las infecciones se han producido localmente en la península arábiga. La transmisión de virus desde especies animales a los humanos, conocida como zoonosis, ha sido una constante en la historia de la humanidad. Estos saltos de especie son posibles gracias a la extraordinaria capacidad que tienen los virus de introducir cambios en su genoma y adquirir nuevas propiedades. Si además de adquirir la cualidad de infectar a los humanos, consiguen transmitirse eficientemente de persona a persona, pueden convertirse en virus pandémicos. Esta posibilidad se hizo realidad a finales de 2019 con la emergencia del SARS-CoV-2. Este es el tercer CoV humano mortal que ha aparecido en el siglo XXI, lo que supone una advertencia de la necesidad de estar preparados frente a futuras pandemias causadas por virus que emerjan desde su reservorio natural en murciélagos.

La epidemia de SARS-CoV en 2002 aumentó la financiación de proyectos de investigación de CoVs en todo el mundo, lo que permitió avanzar en su conocimiento e incluso en el desarrollo preclínico de algunos candidatos a vacunas. Ninguna de estas vacunas llegó a la fase I de ensayos clínicos en humanos porque, una vez superada la emergencia, disminuyó el interés y de alguna forma se olvidó que los CoVs eran una amenaza real para la salud pública. La emergencia de MERS-CoV en 2012 confirmó que los coronavirus zoonóticos seguían siendo una amenaza para la especie humana. Otros virus zoonóticos como Zika o

Ébola han emergido o reemergido en la última década, mostrando su capacidad destructiva sobre la salud y las vidas humanas y, como consecuencia, sobre la sociedad y la economía. En respuesta a la necesidad de estar preparados activamente frente a enfermedades humanas emergentes o reemergentes, la Organización Mundial de la Salud presentó en 2016 un Plan de investigación y desarrollo sobre varias enfermedades prioritarias (SARS-CoV, MERS-CoV, virus Ébola y virus Zika) denominado "An R&D Blueprint for action to prevent epidemics". Este plan pretendía ser una estrategia global y coordinada para responder de forma urgente a la emergencia de nuevos virus epidémicos. La propuesta implicaba promover la investigación y el desarrollo de estos virus en un sentido amplio, que incluía estudiar los mecanismos de la enfermedad y generar modelos animales, con el objetivo de desarrollar sistemas de diagnóstico, vacunas y terapias. A pesar de que esta iniciativa era acertada, no siempre ha estado acompañada por el necesario mantenimiento o incremento de la inversión en investigación. El trabajo con SARS-CoV y MERS-CoV requiere costosas instalaciones de alta seguridad biológica y está, además, fuertemente regulado en cuestiones de biocustodia, como consecuencia de la clasificación de SARS-CoV por parte de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de USA como un potencial agente para bioterrorismo. Por todo ello, bastantes grupos abandonaron en los últimos años la investigación de estos coronavirus.

Isabel Sola

Premio extraordinario de licenciatura en la Universidad de Navarra, se doctoró en Biología Molecular en la Universidad Autónoma de Madrid con una tesis doctoral sobre coronavirus, que recibió el premio de la Real Academia de Doctores a la mejor tesis en sanidad animal. Durante más de 25 años ha estudiado la biología de los coronavirus con el propósito de aplicar este conocimiento al desarrollo de estrategias de protección frente al virus. Ha publicado 65 artículos en revistas científicas internacionales, participado en 40 proyectos de investigación, dirigido 9 tesis doctorales y coinventado 4 patentes. Es miembro del comité editorial de revistas de Virología y del Comité Internacional de Taxonomía de Coronavirus. Recibió el Premio Hipatia 2020 de El Economista *a la trayectoria científica. Actualmente es codirectora, junto con Luis Enjuanes, del laboratorio de Coronavirus del CNB-CSIC. Su grupo está desarrollando un candidato a vacuna frente a SARS-CoV-2 que consiste en replicones ARN autorreplicativos que expresan proteínas del virus para inducir una respuesta inmune potente y equilibrada, pero que han perdido la capacidad de propagarse y causar daño.*

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus humano mortal que ha aparecido en el siglo XXI, lo que debe alertarnos para hacer frente a futuras pandemias causadas por virus que emerjan desde su reservorio natural en murciélagos

No obstante, los avances de este siglo XXI, sumados al amplio trabajo previo realizado desde los años 60 en los CoVs humanos del resfriado (HCoV-229E y HCoV-OC43) y desde los años 40 en CoVs animales han permitido disponer de conocimiento y herramientas para enfrentarnos al nuevo SARS-CoV-2 desde una posición relativamente aventajada.

Una información que ha sido crítica para el desarrollo de todas vacunas es que la proteína de las espículas (S) del virus es el antígeno necesario y esencial. Esta proteína es la responsable de la entrada del virus en la célula. Media la unión al receptor celular y la fusión de las membranas del virus y la célula para liberar el genoma al citoplasma celular. Es, además, la principal inductora de anticuerpos neutralizantes, que se unen al virus e impiden que entre en la célula y comience su ciclo infectivo. La investigación previa indicaba que, además de los anticuerpos neutralizantes, la respuesta celular de linfocitos T también era relevante en protección, por lo que las vacunas deberían inducir ambas respuestas, tanto la de anticuerpos como la de células T. Las células T potencian la producción de anticuerpos (T-CD4), la destrucción de las células infectadas (T-CD8) y la memoria inmunológica. Los estudios de vacunas frente a SARS-CoV en modelos animales mostraron que algunos candidatos podían tener problemas de seguridad al potenciar la enfermedad respiratoria causada por la infección, dando lugar a inmunopatologías. Estos efectos adversos, que se han asociado a respuestas inmunes desequilibradas, serían inaceptables por lo que se están vigilando cuidadosamente en el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2.
En el curso de desarrollo de una vacuna, el coste de la investigación preclínica, fundamental para definir un candidato y proporcionar su prueba de concepto, se estima aproximadamente en un 30% del coste total de la investigación y desarrollo. El 70% del coste correspondería a la evaluación y autorización de la vacuna mediante los ensayos clínicos en humanos (ver figura).

La construcción de nuevas infraestructuras de alta seguridad biológica que permitan investigar con organismos altamente patogénicos tendría un interés estratégico para reforzar la preparación de la ciencia española ante futuras pandemias

ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

CULTIVOS CELULARES **MODELOS ANIMALES**

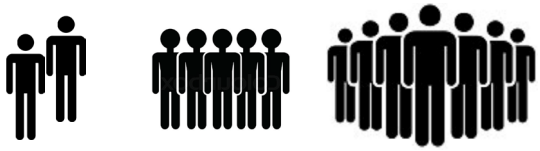
LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN

- **Prueba de concepto**

>40-140 millones $

ESTUDIOS CLÍNICOS HUMANOS

FASE I **FASE II** **FASE III**



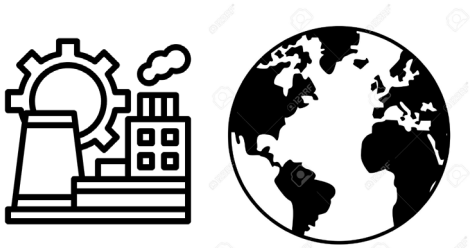
PRODUCCIÓN GMPs
ENSAYOS CLÍNICOS
AGENCIAS REGULADORAS

- **Evaluación y autorización**

200-1100 millones $

VACUNACIÓN MASIVA

FASE IV



COMPAÑÍAS BIOFARMACÉUTICAS

- **Licencia de la vacuna**
- **Producción a gran escala**

Necesidades y limitaciones

Aumentar la capacidad experimental para acelerar los ensayos preclínicos implicaría aumentar el espacio disponible en los laboratorios y animalarios de bioseguridad de nivel 3 (BSL3). Estas instalaciones BSL3 del CNB y del CISA-INIA son muy adecuadas y están validadas para trabajar con patógenos como SARS-CoV-2. Sin embargo, en estos momentos están resultando insuficientes para atender la gran demanda por parte de distintos grupos de investigación que trabajan en el desarrollo de vacunas y antivirales. La construcción de nuevas infraestructuras de alta seguridad biológica que permitan investigar con organismos altamente patogénicos, incluidos los virus emergentes, tendría un interés estratégico para reforzar la preparación de la ciencia española ante futuras pandemias. Paralelamente, contribuiría a formar a personal experimentado en procedimientos de trabajo bioseguros. En conjunto, se mejoraría la capacidad para la investigación básica o para colaborar con empresas en desarrollos aplicados.

La actual pandemia puede ser una oportunidad única para establecer colaboraciones con empresas farmacéuticas con capacidad de producir en España, a gran escala, esta clase de vacunas

Para ello se necesita una inversión sostenida en el tiempo, más allá del esfuerzo coyuntural durante la pandemia, para mantener los recursos materiales y humanos imprescindibles para una investigación de calidad y competitiva.

Una de las principales limitaciones en el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2 en España es la producción a gran escala del candidato, en condiciones aptas para la administración a humanos (*good manufacturing practice* o GMP). Este nivel de calidad es necesario primero para realizar los ensayos clínicos en humanos y, una vez aprobada la vacuna, para su distribución masiva. En España existen laboratorios veterinarios que producen vacunas para animales y que podrían adaptarse para producir candidatos que emplean tecnologías similares. Sin embargo, la vacuna desarrollada en el laboratorio de coronavirus requiere utilizar moléculas de ácidos nucleicos, bien ARN sintetizado *in vitro* y protegido en nanopartículas, bien ADN que, introducido en células empaquetadoras, producirá partículas análogas al virus. Estas tecnologías no son las empleadas tradicionalmente en la producción de vacunas, aunque se ha investigado mucho en ellas en los últimos años y se están utilizando actualmente en la lucha contra SARS-CoV-2. La actual pandemia puede ser una oportunidad única para establecer colaboraciones con empresas farmacéuticas con capacidad de manufacturar esta clase de vacunas, de forma que la producción pueda instalarse en España. Incorporar en el tejido industrial español estas empresas biotecnológicas tendría también un interés estratégico para reducir la dependencia en el abastecimiento de las vacunas. Crearía empleos altamente

cualificados, beneficiaría la economía local y podría actuar como un núcleo para el crecimiento de otras empresas biofarmacéuticas.

El Grupo de Coronavirus del CNB-CSIC, dirigido por el Profesor Luis Enjuanes, con la codirección de la Dra. Isabel Sola, la colaboración de la Dra. Sonia Zúñiga y doce investigadores y técnicos, se enfrenta al desafío de desarrollar una vacuna frente a SARS-CoV-2 con las armas de una sólida experiencia en la generación de candidatos a vacuna muy prometedores frente a otros CoVs humanos relacionados. Sin embargo, esta es solo la etapa inicial del camino. Seguir adelante habría sido imposible sin el apoyo decidido y la confianza institucional del Ministerio de Ciencia y del CSIC en todos sus niveles, desde presidencia, vicepresidencias de Investigación Científica y Técnica (VICYT), Transferencia de Conocimiento (VATC) y la dirección del CNB-CSIC.

Preparación frente a futuras pandemias

Los virus representan las dos terceras partes de los patógenos humanos conocidos. El primer virus humano se descubrió en 1901, era el virus de la fiebre amarilla. Desde entonces se han ido descubriendo nuevos virus hasta los aproximadamente 200 conocidos en la actualidad, algunos de ellos responsables de infecciones leves y otros de enfermedades severas o incluso mortales. Dos tercios de los nuevos virus humanos son zoonóticos y tienen su origen en reservorios animales, que son mayoritariamente mamíferos (roedores, primates, murciélagos) y también aves, como es el caso del virus de la gripe. Se ha estimado recientemente que podría haber más de 300.000 virus de mamíferos todavía por conocer. Gracias a la extraordinaria plasticidad de los virus, que les permite mutar y adquirir propiedades nuevas, podrían dar lugar a nuevas epidemias, si encuentran la oportunidad adecuada de infectar a un ser humano. Aunque solo una pequeña fracción pudiera saltar a la especie humana y causar enfermedad, la humanidad vive bajo la amenaza de una nueva zoonosis viral.

No podemos anticipar con exactitud cómo será el virus de la próxima pandemia, aunque es probable que pertenezca a alguna de las familias más representadas entre los nuevos virus emergentes, coronavirus, flavivirus y alfavirus. Estas familias deberían ser objeto prioritario de estudio desde distintos frentes, como la vigilancia epidemiológica, el desarrollo de sistemas de diagnóstico y de estrategias de protección. Solo la preparación activa puede mitigar el impacto de futuras epidemias. La actual pandemia debería ser una oportunidad para fortalecer esta preparación potenciando la investigación, promoviendo la construcción de

Los virus representan las dos terceras partes de los patógenos humanos conocidos

La humanidad vive bajo la amenaza de una nueva zoonosis viral

infraestructuras y el desarrollo de industrias biotecnológicas y farmacéuticas que permitan completar el proceso de desarrollo de vacunas y antivirales. Para ello se necesita que la sociedad y los gobiernos compartan el convencimiento de que la ciencia es un potente motor que hace avanzar el mundo y actúen en consecuencia, con el compromiso de invertir en ella y apoyarla.

Artículo núm. 13 | Febrero 2021

COPYRIGHT © 2021 FUNDACIÓN GENERAL CSIC.
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS.
Prohibida su reproducción total o parcial sin permiso de los autores