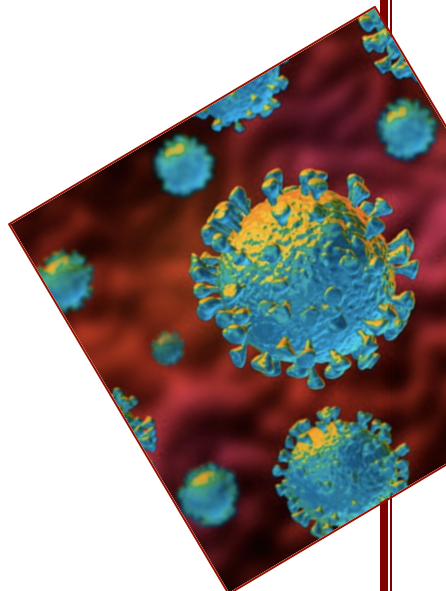


COVID-19

**VACUNAS CONTRA LA ENFERMEDAD COVID-19
CAUSADA POR EL CORONAVIRUS SARS-COV-2:
AVANCES**

22 DE ABRIL 2020

2DO INFORME



Asociación Argentina de Microbiología

Dean Funes 472 (C1214AAD). Ciudad de Buenos Aires.
Argentina

**MIEMBROS DE LA
SUBCOMISIÓN
DE
VACUNOLOGÍA**

Daniela Hozbor

Oscar Taboga

Pablo Baldi

Ángel Cataldi

Gabriel Fabricius

Silvia González Ayala

Iván Marcipar

Laura Riera

VACUNAS CONTRA LA ENFERMEDAD COVID-19 CAUSADA POR EL CORONAVIRUS SARS-COV-2: AVANCES. SEGUNDO INFORME

Desde la Subcomisión de Vacunología de la AAM queremos brindar información sobre el estado de avance de algunos de los desarrollos vacunales contra la enfermedad pandémica COVID-19 que listamos en el informe anterior en la Tabla 1. En esta oportunidad mencionaremos los principales desarrollos que al día de la fecha ya han ingresado en fases de pruebas clínicas. Estas pruebas son esenciales para que las agencias regulatorias de los distintos países permitan que sean aplicadas a la en un futuro no lejano a la población. Es importante recordar que cuando las vacunas candidatas llegan a los ensayos clínicos en humanos, primero pasan por los ensayos de Fase 1 para evaluar su seguridad en un número pequeño de personas. Los ensayos de Fase 2 exploran en grupos de individuos más grandes nuevamente seguridad y comienzan a investigar la eficacia de los candidatos vacunales. La etapa final antes del licenciamiento corresponden a los ensayos de Fase 3 (a los que pocas vacunas llegan) que involucran miles o decenas de miles de personas, para evaluar fundamentalmente si hay efectos secundarios raros que sólo pueden detectarse en grupos grandes de personas. También es una instancia clave para determinar si el candidato vacunal es verdaderamente eficaz. Aquí describimos una lista de candidatos que están en los ensayos de Fase 1 o 2.

CANDIDATO EN FASE 2

VACUNA VECTORIAL VIRAL DE CANSINO BIOLOGICS, CHINA: Este es el único candidato en ensayos de Fase 2. Utiliza un vector viral no replicativo (Vacuna de adenovirus tipo 5). Este desarrollo cuenta con el antecedente de la vacuna contra Ébola desarrollada por la misma empresa. La vacuna fue desarrollada conjuntamente con el Instituto de Biotecnología de la Academia de Ciencias Médicas Militares. El ensayo clínico incluye a 500 sujetos que, a diferencia de los primeros incluidos en la FASE 1, podrán participar desde sus domicilios, sin necesidad de estar en una unidad dispuesta para tal fin. De esta segunda fase también participa el Instituto de Biotecnología de la Academia de Ciencias Médicas Militares

CANDIDATOS EN FASE 1

VACUNA A ARN DE SARS-CoV-2 DE MODERNA, EE. UU. Este fue el primer candidato vacunal que ingresó a los ensayos clínicos de Fase 1 omitiendo las pruebas en animales. Fue desarrollado por Moderna (Cambridge, Massachusetts) y financiado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. Este candidato vacunal se está probando en voluntarios en el Kaiser Permanente Washington Health Research Institute en Seattle.

INOVIO PHARMACEUTICALS' DNA VACCINE, USA. El 6 de abril anunció el comienzo de la fase 1. Se trata de un candidato en la forma de ADN electroporado INO-4800 que codifica la proteína SARS-CoV-2 S. Se enrolará hasta 40 voluntarios adultos sanos en Filadelfia, Pensilvania (en la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania) y Kansas City, MO (en el Centro de Investigación Farmacéutica). La evaluación de posibles participantes ya ha comenzado. Los suministros de estudio de INO-4800 llegaron a los sitios de testeo la semana pasada. Cada participante recibirá dos dosis de INO-4800 con cuatro semanas de diferencia. Los resultados del análisis de las respuestas inmunes iniciales y los datos de seguridad del estudio se esperan para julio. Los datos preclínicos, que se han compartido con las autoridades reguladoras mundiales y se han presentado como parte del dossier. Los mismos han mostrado resultados prometedores de respuesta inmune en múltiples modelos animales. Los ensayos preclínicos adicionales, incluidos los estudios de desafío, continuarán en paralelo con el ensayo clínico de fase 1. Este candidato de seguir avanzado de manera exitosa representaría un hito en el desarrollo de vacunas porque sería la primera vacuna a DNA de uso humano que se aprobaría en tiempo récord.

SHENZHEN VACUNAS DEL VECTOR LENTIVIRAL DEL INSTITUTO MÉDICO GENO-INMUNE, CHINA

Aunque todavía no está en la lista de vacunas COVID-19 de la OMS, el Instituto Médico Genoinmune de Shenzhen tiene dos vacunas candidatas, LV-SMENP-DC y un aAPC específico de patógenos, en el registro de ensayos clínicos como en ensayos de Fase 1 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896>). Ambas vacunas potenciales funcionan mediante el uso de un lentivirus (una familia de virus que incluye el VIH) para transportar el información genética del coronavirus al cuerpo y desencadenar una respuesta inmune.

CANDIDATO VACUNAL EN BASE A VECTOR ADENOVIRAL DE OXFORD, REINO UNIDO. El

candidato vacunal ChAdOx1 fue desarrollado por la Universidad de Oxford. En la segunda semana de abril comenzó el enrolamiento para los ensayos clínicos en humanos. También, en el laboratorio de Salud Pública de Inglaterra (PHE) del Reino Unido, se comenzarán los ensayos con animales en abril. Si bien estos estudios pueden no estar completos antes de que comiencen los ensayos en humanos se realizarán en forma solapada debido a la urgencia de detener la pandemia. Se utilizarán hurones y macacos a los que se les inyectará la vacuna y luego se les administrará una dosis intranasal del virus para comprobar si la vacuna puede evitar que el virus se propague en el cuerpo.

Otros desarrollos siguen avanzado en etapas preclínicas (Tabla 1). Aquí queremos enfatizar que cuanto mayor sea el número de candidatos, mayor será la chance de contar con una vacuna en el corto tiempo, el cual se estima, de resultar todo el proceso exitoso, en al menos 1 año (aunque algunos estiman puede ser para fin de año). La rapidez de estos desarrollos se debe, entre otros, al trabajo multidisciplinario, a contar con recursos humanos formados, infraestructura adecuada, al conocimiento previo sobre otros coronavirus, a la sociabilización rápida de la información, a la disposición de inversiones por organismos internacionales, etc. Factores que esperamos se consoliden para lograr futuros desarrollos de vacunas de manera ágil sin perder la rigurosidad que requiere el desarrollo de este insumo tan valioso para la salud pública.

Tabla 1: Algunos de los desarrollos vacunales contra Covid-19

Patrocinadores	Breve descripción del candidato vacunal	Estado	Socios
Altimmune	Vacuna de dosis única intranasal - vector de adenovirus defectuoso de replicación que incorpora la proteína SARS-CoV-2	Diseño y síntesis completada; avanzando hacia la experimentación animal y fabricación. Ensayo de fase 1 previsto para mediados de agosto.	Ninguno
Arcturus	Vacuna de ARN de autotranscripción y replicación (STARR) que expresa epítopes no revelados entregados por nanopartículas lipídicas que comprenden 50% de aminoácidos lipificables o MC3, 7% de 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 40% de colesterol y 3 % 1,2-dimiristoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol	Etapas de fabricación	Duke-NUS Medical School (Singapur) proporcionará tecnología de detección rápida; \$ 10 millones en fondos del gobierno de Singapur
BioNTech (Mainz, Germany)	Vacuna de ARNm (BNT162) que expresa la (s) proteína (s) SARS-CoV-2 no codificada optimizada por codón encapsulada en nanopartículas de lípidos catiónicos ionizables / fosfatidilcolina / colesterol / polietilenglicol-lípido de 80 nm	Las pruebas clínicas comenzarán a fines de abril.	Pfizer extiende el acuerdo de influenza 2018 para trabajar en el candidato COVID-19; Fosun Pharma, que pagó \$ 50 millones en capital con otros \$ 85 millones en hitos, colaborará en la realización de ensayos clínicos en China
(Sichuan) Clover Biopharmaceuticals (Chengdu, China)	Vacuna recombinante de la subunidad trímica de la proteína del SARS-CoV-2 S	En pruebas preclínicas con la tecnología adyuvante pandémica de GlaxoSmithKline	En asociación con GlaxoSmithKline, que proporciona una plataforma de adyuvantes pandémicos que comprende escualeno, dl- α -tocoferol y polisorbato 80

Codagenix	Vacuna contra el SARS-CoV-2 viva atenuada, diseñada y recodificada por computadora	Múltiples genomas candidatos a la vacuna SARS-CoV-2 desoptimizada por codones diseñados sobre la base de múltiples secuencias del genoma	Serum Institute of India, escalado de la fabricación
MIGAL Research Institute	Coronavirus de la Bonquitis Aviar modificado con genes de SARSCoV-2. Vacuna oral	Pre-clínico	
CanSino Biologics	Vacuna de adenovirus tipo 5	Prueba clínica de fase I con 108 participantes sanos en el Hospital Tongji de Wuhan.	Academia de Ciencias Médicas Militares y el Instituto de Biotecnología de Beijing
CureVac (Tübingen, Germany)	Vacuna basada en ARNm con complejo de protamina que expresa proteínas no reveladas de SARS-CoV-2	Fase 1 en junio o julio	\$ 8.3 millones en fondos del CEPI
Genex Biotechnology	Péptido sintético no revelado derivado del SARS-CoV-2 conjugado en el extremo N al extremo C de la estructura clave de la cadena invariante asociada al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (proteína Ii) que contiene una modificación de cuatro aminoácidos (LRMK) (Ii -clave)	Pruebas en humanos en junio	EpiVax proporciona predicción de epítomos; La Academia de Ciencias del Instituto de Shandong prueba la reactividad de los péptidos candidatos en muestras de sangre recolectadas de pacientes convalecientes
GeoVax	Vacuna de partículas simil- virus de virus vaccinia Ankara modificado basada en la cepa Wuhan de SARS-CoV-2	Candidatas en estudios con animales	BravoVax (Wuhan, China) proporcionará pruebas clínicas y de fabricación
Heat Biologics	Proteína de choque térmico gp96 complejada con péptido (s) de SARS-CoV-2 no revelado	Programa anunciado el 3 de marzo	
iBio	Plataforma basada en tabaco transformado por <i>Agrobacterium</i> para producir partículas virus -like con péptido (s) de SARS-CoV-2 no revelado combinados con su adyuvante inmunoestimulador portador de liqenasa	Programa anunciado en febrero	Asociación con Beijing CC- Pharming, con experiencia previa en vacunas MERS
Inovio Pharmaceuticals	Vacuna de ADN electroporada INO-4800 que codifica la proteína SARS-CoV-2 S	Los ensayos comenzarán en abril en Estados Unidos, seguidos de China y Corea del Sur; 3.000 dosis disponibles	Beijing Advaccine Biotechnology se asocia para ensayos en China y la Fundación Gates para el dispositivo de electroporación Cellertra; financiación de CEPI (\$ 9 millones) y Gates Foundation (\$ 5 millones)
Janssen (Johnson & Johnson)	Vacuna de adenovirus recombinante intranasal de dosis única que incorpora una proteína no revelada de SARS-CoV-2 utilizando tecnología de ampliación de la línea celular retiniana humana (Per.Co6)	Siete construcciones que se están probando en ratones; pruebas de fase 1 previstas en octubre de 2020 a febrero de 2021	BARDA
LineaRx	Vacuna de ADN lineal electroporada	Cuatro candidatos de la	Takis Biotech (Roma) candidatos a

		vacuna de ADN lineal basada en proteína S y epítomos seleccionados listos para la prueba a principios de mayo o junio	pruebas clínicas en Italia
Medicago (Quebec City)	Partículas virus <i>like</i> de una proteína SARS-CoV-2 recombinante no revelada producidas en el tabaco	Partículas virus - <i>like</i> producidas en 20 días; pruebas preclínicas en curso con ensayos clínicos para comenzar el verano de 2020	Laval University Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas
Moderna	Vacuna de ARNm que codifica la proteína SARS-CoV-2 S encapsulada en lípidos ionizables, diestearoil fosfatidilcolina, colesterol y lípidos de polietilenglicol	Pruebas de fase 1 en curso desde el 16 de marzo de 2020 (n = 45)	NIAID, CEPI
Novavax	Vacuna de nanopartículas que contiene la proteína SARS-CoV 2 S con adyuvante a base de saponina (Matrix-M)	Pruebas en animales de candidatos en curso	\$ 4 millones en fondos del CEPI
Sanofi (Paris)	Vacuna recombinante de proteínas no reveladas de SARS-CoV-2 expresadas en el sistema de baculovirus	Candidato preclínico avanzado; ensayo clínico que comenzará entre marzo y agosto de 2021	BARDA
Tonix Pharmaceuticals	Vacuna contra la varicela modificada atenuada en vivo que expresa proteínas no reveladas de SARS-CoV-2 (TNX-1800)	Pre-IND en febrero de 2020	Colaboración con Southern Research sin fines de lucro
University of Queensland (Brisbane, Australia)	Vacuna de subunidad recombinante de la proteína SARS-CoV-2 S bloqueada en la conformación de prefusión por parte del polipéptido (pinza molecular)	Preclínica a mediados de marzo	CEPI; Dynavax Technologies para proporcionar el adyuvante agonista del receptor 9 Toll-like CpG 1018; GlaxoSmithKline para proporcionar una plataforma de adyuvantes pandémicos (escualeno, dl- α -tocoferol y polisorbato 80); CSL (Parkville, Australia) para proporcionar adyuvante MF59 (que contiene escualeno en tampón de ácido cítrico con tensioactivos no iónicos estabilizadores Tween 80 y Span 85)
Vaxart	Oral recombinant adenovirus 5 vector vaccine of undisclosed SARS-CoV-2 protein(s) aimed at mucosal immune response	Preclinical as of mid-March	CEPI; Dynavax Technologies para proporcionar el adyuvante agonista del receptor 9 Toll-like CpG 1018; GlaxoSmithKline para proporcionar una plataforma de adyuvantes pandémicos (escualeno, dl- α -tocoferol y polisorbato 80); CSL (Parkville, Australia) para proporcionar adyuvante MF59 (que contiene escualeno en tampón de ácido cítrico con tensioactivos no iónicos estabilizadores Tween 80 y Span 85)
Vaxil Biotherapeutics (Ness Ziona, Israel)	Dominio peptídico de señal humano complejo con proteínas no reveladas de SARS-CoV-2 como vacuna	Vacuna candidata identificada por análisis in silico a partir de mediados de marzo	
Zydus Cadila (Ahmedabad, India)	Vacuna de ADN electroporada y vector de vacuna de sarampión recombinante vivo atenuado de proteína (s) no revelada de SARS-CoV-2		

