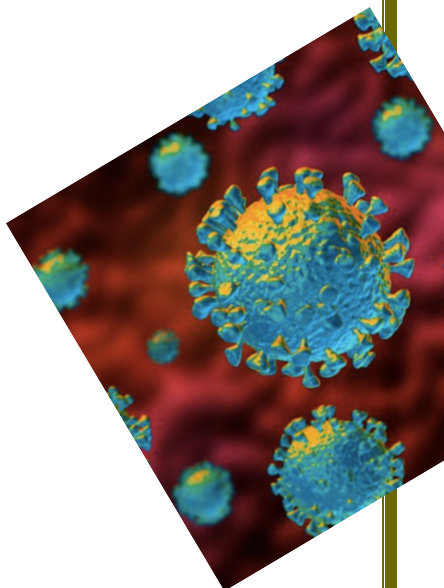


COVID-19

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

**24 DE MARZO
2020**



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

MIEMBROS DE LA SUBCOMISIÓN DE VACUNOLOGÍA

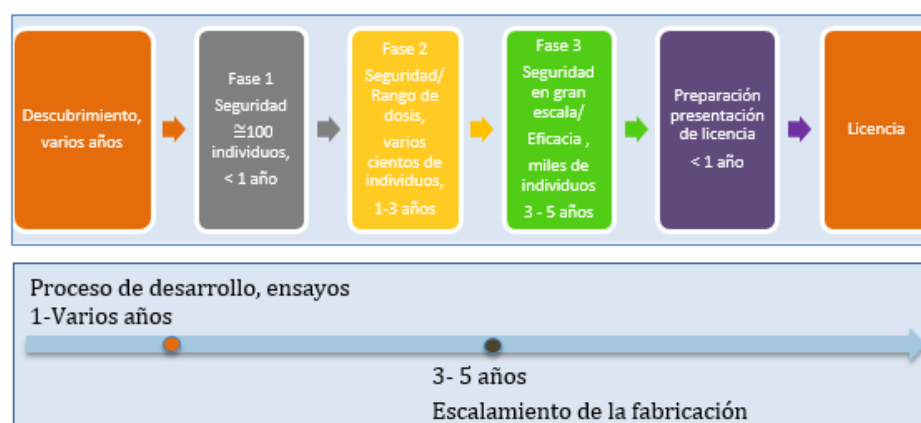
**Daniela Hozbor
Oscar Taboga
Pablo Baldi
Ángel Cataldi
Gabriel Fabricius
Silvia González Ayala
Iván Marcipar
Laura Riera**

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

Para hacer frente a la pandemia de Covid-19 provocada por el coronavirus SARS-CoV-2 (Datos 24 Marzo 2020): 190 países afectados 378.041 casos confirmados y 16.365 muertos) se ha propuesto para el corto plazo un conjunto de medidas emanadas de la Organización Mundial de la Salud (https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1), el Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19>) y la Presidencia de la Nación Argentina, las cuales buscan mitigar la circulación y el efecto sanitario negativo de este patógeno sobre la población. Para el mediano y largo plazo, sin dudas, la respuesta a Covid-19 es una nueva vacuna.

Respecto de las vacunas Covid-19 y frente a la circulación de información no sustentada, desde la Subcomisión de Vacunología de la AAM queremos brindar información sobre los avances de los desarrollos vacunales contra esta enfermedad pandémica. A modo de contexto queremos aclarar que en situaciones epidemiológicas no-pandémicas, el desarrollo y licenciamiento de una vacuna requiere, en el mejor de los casos, de un trabajo sostenido y multidisciplinario de 15 años y de una inversión de 1000 millones de dólares (Figura 1).

Figura 1: Proceso de desarrollo de vacunas durante un período de hasta 15 años a un costo de \$ 1 mil millones.



En el caso de epidemias y pandemias se intenta reducir esta línea de tiempo para evitar daños de magnitud. Para el caso de Covid-19, esto sería factible porque, por un lado, las tecnologías han evolucionado hacia capacidades inimaginables con una velocidad de transmisión de la información vertiginosa. En un breve lapso de tiempo se secuenció una gran cantidad de genomas de SARS-CoV-2 provenientes de pacientes de diferentes países. Se cultivó el virus y se está estudiando cómo invade las células humanas y cómo enferma a las personas. En un corto plazo se implementaron metodologías de diagnóstico rápidas y precisas. Por otro lado, ya se estaba trabajando en el desarrollo de vacunas para otros coronavirus. En particular, en los desarrollos contra dos coronavirus. Uno que causó la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS por su sigla en inglés, al virus se lo designó SARS-CoV) que comenzó en China y se extendió durante los años 2002-2003. El otro, el virus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), que comenzó en Arabia Saudita en 2012 y continúa produciendo casos. Aquí es importante destacar que SARS-CoV-2 se asemeja al SARS-CoV en 80% aproximadamente y al MERS-CoV en un 50%, por lo que los desarrollos sobre estos coronavirus ayudaron y ayudan al diseño de candidatos vacunales para SARS-CoV-2. Varios diseños contra Covid-19 refieren a vacunas a subunidades, en particular contra la proteína de la espícula o su dominio de unión al receptor, ya que un problema que deben superar los diseños es el efecto no deseado de respuestas inmunes contra el virus que faciliten la infección o causen efectos colaterales de respuestas mediadas por eosinófilos. Otro factor que ayuda a que la línea de tiempo en el desarrollo y licenciamiento de las nuevas vacunas contra Covid-19

se acorte, es la existencia de organizaciones que promueven estos desarrollos para dar una respuesta lo más oportuna posible. Una de ellas es la organización *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) sin fines de lucro con sede en Oslo que lidera los esfuerzos para financiar y coordinar el desarrollo de la vacuna Covid-19. También el Fondo de Respuesta Solidaria que busca recaudar dinero de una amplia gama de donantes para apoyar el trabajo de la Organización Mundial de la Salud y sus socios para ayudar a los países a responder a la pandemia de Covid-19. Este Fondo busca que individuos, corporaciones e instituciones privadas de cualquier parte del mundo se unan para contribuir directamente a los esfuerzos de respuesta global. En la siguiente Tabla (Tabla 1) se resumen no sólo los desarrollos sino también la fase en que se encuentra cada vacuna candidata.

El tiempo para el desarrollo de vacunas contra Covid-19 se ha acortado y es factible pensar que en un año y medio o dos podamos tener la nueva vacuna. El desafío estará en producir en tiempo vacunas para toda la población de riesgo.

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-dimiristoyl-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 tróica 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 liquenasa	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 vacuna de ADN lineal basada en proteína S y epítomos seleccionados listos para la prueba a principios de mayo o junio	Takis Biotech (Roma) candidatos a pruebas clínicas en Italia
Medicago (Quebec City)	Partículas virus like de una proteína SARS-CoV-2 recombinante no revelada producidas en el tabaco	Partículas virus - like 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	Pruebas de fase 1 en curso desde el 16 de marzo de 2020 (n = 45)	NIAID, CEPI

	fosfatidilcolina, colesterol y lípidos de polietilenglicol		
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		