

INFORME DEL GRUPO DE ANÁLISIS CIENTÍFICO SOBRE CORONAVIRUS DEL ISCIII

DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2

** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.*

RESUMEN DIVULGATIVO

[Las vacunas](#) tienen el objetivo de prevenir el desarrollo de una infección. Se basan en la introducción en el organismo de un microorganismo modificado para que el sistema inmunitario se defienda de él y genere 'memoria' inmunitaria. De esta manera, cuando aparezca la verdadera infección, el organismo podrá combatirla de manera efectiva sin que llegue a desarrollarse la enfermedad.

Actualmente no existe ninguna vacuna frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2, aunque [ya hay varios proyectos en desarrollo](#) que esperan conseguir una vacuna efectiva en un plazo aproximado de algo más de un año para la enfermedad COVID-19. La ciencia tiene por delante uno de los mayores retos de la época moderna: [unir fuerzas para conseguir una vacuna lo antes posible](#).

Para desarrollar una vacuna hay que seguir siempre los mismos pasos:

- Conocer en profundidad la biología y comportamiento del microorganismo que causa la infección y la enfermedad.
- Identificar los 'dominios' o partes de ese microorganismo capaces de inducir una respuesta inmunitaria en el organismo cuando se produce la infección.
- Desarrollar un prototipo de vacuna que genere esta respuesta defensiva sin llegar a generar enfermedad.
- Evaluar la seguridad, toxicidad y eficacia de este prototipo, una labor que realizan las autoridades sanitarias a través de agencias reguladoras, en el caso de España la [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\)](#).
- Por último, fabricar las dosis necesarias de la nueva vacuna para ponerla a disposición de la comunidad médica y la población, siguiendo las decisiones de las autoridades sanitarias en torno a su uso.

En el caso del nuevo coronavirus, aún se desconocen muchas de sus características biológicas, es decir, no se ha definido bien su comportamiento, algo fundamental para desarrollar un prototipo de vacuna. Con respecto al 'dominio' del virus que induce la respuesta inmunológica, sí se sabe que el objetivo sobre el que actuar es la proteína denominada "S" (Spike).

En cuanto al desarrollo de prototipos de vacunas, se puede diferenciar entre las investigaciones que se basan en vacunas clásicas y las que optan por métodos innovadores. Los desarrollos clásicos se agrupan en

tres tipos: lo que trabajan con virus inactivados, los que lo hacen con virus atenuados y los que usan subunidades de proteínas del virus. Los abordajes innovadores utilizan el material genético del virus para desencadenar la respuesta inmunitaria, bien en forma ‘desnuda’ o bien introduciendo este material genético—ADN o ARN—en vectores, herramientas que permiten su transporte y distribución en el organismo.

Como en todos los desarrollos de vacunas, [el proceso deberá seguir diferentes fases](#). Una vez se haya localizado, con estudios en laboratorio, el elemento patógeno que va a desencadenar la respuesta inmunitaria sin causar enfermedad, se procederá a los estudios con modelos animales, lo que se conoce como fase preclínica de la investigación. Si esta fase tiene éxito, el prototipo de vacuna se probará en personas, lo que se conoce ya como ensayo clínico, siguiendo las fases I, II, III y IV, a lo largo de las cuales se va evaluando la seguridad y la eficacia de la vacuna en grupos cada vez más amplios de pacientes.

Ya que la infección por SARS-CoV-2 y la consecuente pandemia por COVID-19 han colocado al mundo en una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes, la comunidad científica y reguladora está analizando hasta qué punto sería posible agilizar el desarrollo de estas fases en la investigación, desarrollo y producción de una posible vacuna. Se da por hecho que al menos tardará un año, pero el objetivo sería flexibilizar los trámites necesarios para, garantizando la seguridad y eficacia, poder disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2 lo más rápidamente posible, dada la urgencia clínica y socioeconómica.

En este sentido, iniciativas como los [ensayos de exposición a la infección](#), entre otras posibles iniciativas, [están abriendo debates bioéticos](#). Además, hay que tener en cuenta la complejidad que supondrá, si se logra desarrollar con éxito una vacuna, abastecer a la población mundial en la que se recomiende su uso. La capacidad de la industria para fabricar dosis puede ser limitada y, por otro lado, [existe el debate en torno al acceso a una posible vacuna](#), protagonizado por cuestiones como las patentes y licencias, la equidad en el suministro y los precios.

INFORME COMPLETO

Presentación

La vacunación es un ‘simulacro’ de infección, una forma de provocar al sistema inmunitario para que se active frente a un microorganismo determinado. Se basa en la capacidad del sistema inmunológico de generar ‘memoria’. El sistema inmune es, junto con el sistema nervioso, el único capaz de recordar su historia, aprender de la misma y modificar su respuesta. Cuando sufre una infección se generan linfocitos memoria que guardan el ‘recuerdo’ frente a esa infección concreta. Este proceso requiere semanas, pero la ventaja es que si el organismo se enfrenta de nuevo al mismo germen, el sistema inmunitario reacciona en pocos días con una potente respuesta. Con las vacunas se simula el primer encuentro con un ‘pseudomicroorganismo’ no patógeno, lo que permite al sistema prepararse para el auténtico encuentro con el virus salvaje.

Generar una vacuna es un proceso largo. Las vacunas actualmente en uso tienen un proceso de desarrollo no inferior a cinco años. Este proceso puede acelerarse pero los requisitos que ha de cumplir para ser comercializadas es difícil que sea inferior a dos años. Estas etapas están claramente establecidas por los investigadores, compañías y agencias reguladoras de medicamentos y se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Conocer en profundidad el germen causante de la enfermedad, su ciclo y estructura
- Identificar los ‘dominios’ o partes de ese microbio que inducen una respuesta inmune.

- Preparar un ‘prototipo’ basado en el patógeno que induzca respuesta inmunitaria sin provocar enfermedad.
- Evaluar el prototipo, especialmente su toxicidad y eficacia, para lo que las agencias reguladoras han generado todo un procedimiento en el desarrollo de vacunas.
- Una vez definido el prototipo eficaz, fabricar el número de dosis necesarias.

En este informe se ofrece una visión general de todos estos procesos de desarrollo de una vacuna con el ejemplo de SARS-CoV-2, incidiendo en las estrategias en curso y los procesos limitantes. No se realiza una revisión extensa de las docenas de prototipos en marcha, sobre los que aún existen pocos datos.

Conocer en profundidad el germen causante de la enfermedad.

El esfuerzo que se está realizando es único en la historia de la medicina y solo la infección por el VIH puede compararse a la inversión económica e intelectual frente al nuevo coronavirus. La COVID-19 es una infección que no solo mata sino que está cambiando la actual forma de vida social y laminando la economía. Una diferencia con el VIH es que, al tratarse de una infección aguda, la urgencia es mucho mayor y todo este esfuerzo se concentra en pocos meses.

En el momento actual, aunque se desconocen muchos aspectos de la biología de SARS-CoV-2, el conocimiento está incrementándose de manera exponencial. En el momento de escribir este informe se han publicado 11.336 artículos (Pubmed) y en las plataformas pre-publicación BioRxiv y MedRxiv están referenciados más de 4.000 artículos. En la búsqueda bibliográfica ‘COVID-19 + vaccine’ se identifican 66 artículos en PubMed, casi todos revisiones o editoriales, pero más de 1.100 en las plataformas pre-publicación. A lo largo de este informe se citarán solo referencias bibliográficas clave o revisiones.

Identificar los ‘dominios’ del microbio que inducen una respuesta inmune.

En este objetivo la investigación se guía por otros virus respiratorios en los que las vacunas generan protección por la inducción de anticuerpos neutralizantes que van dirigidos frente a la proteína de la envuelta. [La proteína “S” \(spike\) de SARS-CoV-2 es el objetivo](#). El 19 de marzo de 2020 la revista *Cell* publicó la estructura de dicha proteína¹ y la determinación de sus epítomos inmunogénicos. Posteriormente distintos [trabajos de modelización ‘in silico’](#) han definido epítomos tanto B como T que serían diana de respuestas humorales (anticuerpos) o celulares (citotoxicidad)^{2,3}.

‘Prototipo’ basado en el patógeno que induzca respuesta inmunitaria sin provocar enfermedad.

Para generar una respuesta inmune específica frente al coronavirus la vacuna ha de contener el virus completo o una parte de él. [Se pueden distinguir dos grupos de vacunas](#), las clásicas y las innovadoras⁴. En [una reciente revisión](#) publicada en *Nature*⁵, se presenta una muy buena infografía de los prototipos que se describen a continuación.

1. Vacunas clásicas, seguras pero con algunos inconvenientes.

Se agrupan en tres tipos de vacunas: virus inactivados, virus atenuados y subunidades de proteínas:

- Las vacunas inactivadas son preparaciones de virus del SARS-CoV-2 que se crece en cultivos celulares y que se destruye mediante calor o fijación por productos químicos. Este virus una vez inyectado inducirá una respuesta inmune frente a distintos componentes de su estructura. La ventaja de esta vacuna es que es muy segura y es relativamente fácil de fabricar. El principal inconveniente es que son vacunas poco potentes y que tienen que estar adecuadamente purificadas para su uso en humanos. Este abordaje está en desarrollo y [se han realizado ya ensayos en animales](#) a los que esta vacuna parece proteger frente a la infección⁶.
- Las vacunas atenuadas son virus vivos modificados para no ser peligrosos. Para generar estas vacunas se requiere un conocimiento en profundidad del virus para conocer cuáles de sus genes son los que causan más daño, lo que llamamos ‘genes de virulencia’⁷. Una vez identificados se generan virus delecionados o mutados en estos genes, un proceso complejo que requiere técnicas avanzadas de genética reversa. La ventaja de este abordaje es que las vacunas resultantes son muy potentes porque se reproduce la replicación viral, mientras que el inconveniente es que se requieren estudios de seguridad exhaustivos para garantizar la atenuación viral perseguida.
- Proteínas recombinantes. En el caso de SARS-CoV-2, como se ha explicado previamente, la proteína diana es la de su superficie, la proteína “S”. Numerosos prototipos de vacunas se basan en la síntesis y expresión de esta proteína que sintetizan y expresan la proteína bajo distintas formas. La ventaja es que es una vacuna muy segura, pero su potencia puede ser baja o insuficiente cuando se suministra en forma de proteína soluble. Para potenciar su acción una estrategia es incorporarla anclada en una ‘plataforma’, como las ‘viral like particles’ o nanopartículas que le confieren una estabilidad mayor y una mayor potencia en la presentación antigénica. En este tipo de vacunas es importante conocer muy bien la estructura de la proteína para inducir anticuerpos neutralizantes frente a la misma. Muchas proteínas virales tienen diferentes conformaciones -nativa, intermedia, pre-fusión- y se debe inmunizar con la estructura del “Spike”, más inmunogénica y que genera anticuerpos neutralizantes.

2. Vacunas innovadoras: arriesgadas pero con algunas ventajas.

Los prototipos seleccionados en la actualidad por China y Estados Unidos, en colaboración con grandes compañías farmacéuticas que trabajan en vacunas, no son clásicos sino innovadores. En cada uno de estos prototipos se van a invertir no menos de mil millones de dólares. En estos modelos se utilizan como inmunógenos los ácidos nucleicos del virus (ADN o ARN), bien en forma ‘desnuda’ o insertados en vectores de expresión viral.

- ADN y ARN virales. Tanto el ADN como el ARN ‘desnudos’ son capaces de inducir inmunidad, pero a veces no generan respuestas inmunes suficientemente potentes. La mayoría de los prototipos en desarrollo codifican por la proteína “S” del virus. El ADN debe ser administrado mediante electroporación para ser introducido en la célula. El ARN suele encapsidarse en nanopartículas, generalmente lipopartículas para ser internalizado en las células. Estos prototipos son muy seguros y su producción es sencilla así como el escalado lo que representan grandes ventajas para el desarrollo rápido y la urgencia que supone la obtención de una vacuna frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, no se ha aprobado su uso para ninguna vacuna hasta el momento.

- **Vectores virales.** En estos modelos genes de SARS-CoV-2, habitualmente el que codifica por la proteína S- se inserta en vectores virales infecciosos que se utilizan como “transportadores” del gen que es vehiculizado y expresado en el interior de la célula. Los vectores virales más utilizados son poxvirus (MVA, virus de Ankara modificado), sarampión y distintos adenovirus (AD5, Chimp-Adeno). Algunos de estos vectores son replicativos e inducen respuestas más potentes pero requieren más estudios de seguridad. Una duda que se plantea con estas vacunas es el impacto de la respuesta frente al vector y si puede afectar a la respuesta frente al inserto. Los vacunados frente a viruela desarrollarán respuestas memoria frente a MVA, así como los sujetos que hayan sufrido infecciones por Adenovirus 5 (aproximadamente la mitad de la población) y toda la población tendrá respuesta frente a sarampión.

En estos momentos se están desarrollando más de 80 prototipos. La mitad corresponden a la categoría de vacunas novedosas -vectores virales y ácidos nucleicos libres-; un tercio son proteínas solubles, y sólo media docena de prototipos se basan en los modelos más clásicos de virus atenuados o inactivados.

Evaluar el prototipo: papel de las agencias reguladoras

Las agencias reguladoras han generado todo un procedimiento en el desarrollo de vacunas, ya que deben valorar su seguridad, toxicidad y eficacia, para lo que tienen protocolos muy estrictos para aprobar una vacuna como apta para el mercado. Es importante recordar que se trata de un medicamento que se utiliza en población sana, en ocasiones de manera masiva, por lo que los efectos secundarios no son tolerables en el mismo grado en que se autoriza un fármaco.

Este proceso se puede sistematizar en las siguientes etapas:

- **Fase de ciencia básica:** como se ha explicado para el desarrollo de una vacuna eficaz, lo primero es definir un elemento del patógeno que induzca una potente respuesta del sistema inmunitario capaz de generar memoria. Esta primera fase se lleva a cabo mediante investigación básica, realizando estudios preliminares en el laboratorio mediante cultivos celulares. Una vez identificados los antígenos más inmunógenos, se deben caracterizar de manera exhaustiva para conocer todas sus propiedades fisicoquímicas, funcionales e inmunogénicas. A continuación, se deben purificar para aislarlos de otros componentes y se determinan las especificaciones de la vacuna. Finalmente, se decide la formulación, incluyendo los excipientes y adyuvantes más adecuados para mejorar la respuesta inmune.
- **Fase de ensayos preclínicos:** estos estudios se realizan en modelos animales, generalmente ratones o monos, y permiten evaluar la seguridad de la vacuna y su capacidad de generar una respuesta humoral y/o celular adecuada. Los resultados obtenidos durante estos estudios avalan la investigación posterior de la eficacia y seguridad de la vacuna en humanos.
- **Producción en condiciones aptas para el uso en humanos.** Durante la producción de la vacuna se deben seguir unos controles de calidad muy estrictos basados en buenas prácticas de manufactura (BPM) que aseguren la consistencia de los lotes de producción y la estabilidad de las formulaciones durante el transporte y el almacenaje hasta su administración.
- **Fase I de ensayos clínicos:** consiste en probar la vacuna en un grupo reducido de no más de 100 adultos sanos con el objetivo de determinar cuál es la seguridad de la vacuna y sus posibles efectos

biológicos, incluida la inmunogenicidad. Durante esta fase se establece cuál es la dosis más segura y cuál es la mejor vía de administración que, en el caso de una vacuna, suele ser por vía parenteral.

- **Fase II de ensayos clínicos:** la vacuna es administrada a un grupo más amplio de personas, generalmente entre 200 y 500 individuos sanos con el objetivo de comprobar la seguridad y la eficacia de la vacuna. Al aumentar el número de participantes, es posible determinar si la dosis y la vía de administración seleccionadas son realmente las más adecuadas.
- **Fase III de ensayos clínicos:** son estudios multicéntricos que incluyen un mayor número de voluntarios siguiendo criterios de inclusión en el estudio menos estrictos, con el objetivo de disponer de una muestra más representativa de la población general. Pueden ser varios miles de pacientes pertenecientes a distintos países, pertenecientes a distintos grupos de edad y también con factores de riesgo para la enfermedad que se dividen en dos grupos: uno de ellos recibe la vacuna y el otro recibe un placebo que no tiene actividad farmacológica. Esta fase es previa a la aprobación de la comercialización de una vacuna.

Una vez definido el prototipo, fabricación de dosis necesarias.

Este proceso requiere una gran inversión biotecnológica y comprende dos etapas sometidas a regulación:

- Fase de producción y escalado. Una vez mostrada la eficacia de la vacuna comienza viene la fase de producción a gran escala, que se realiza en factorías altamente especializadas que reúnen requisitos de control de calidad de producto.
- Fase IV de post-comercialización: una vez aprobada la llegada de una vacuna al mercado, se continúa la monitorización de sus efectos sobre los individuos dentro de una población de uno o varios países. Este estudio permite identificar, además de la eficacia real de la vacuna, posibles efectos adversos no detectados en las fases anteriores, al disponer de una población más amplia y variada para su análisis.

Vacunas y COVID-19. ¿Cómo afrontar la urgencia sanitaria y socioeconómica?

El proceso de aprobación para cualquier vacuna es el que se ha descrito previamente. Sin embargo, ante la gravedad de la pandemia COVID-19 que sufrimos y sus repercusiones sanitarias y económicas existe un debate, no exento de controversia, sobre una posible aceleración del proceso de desarrollo, aprobación y comercialización de una posible vacuna frente a SARS-CoV-2⁸. Entre otros frentes, están sobre la mesa cuestiones como la bioética en el proceso científico -por ejemplo, en la posible regulación de ensayos basados en la infección controlada en humanos-; el acceso equitativo a una posible vacuna -capacidad de la industria de fabricarla a gran escala, garantías de que llegue a la toda la población...-, y el protagonismo que puedan tener patentes, licencias y precios si la vacuna consigue desarrollarse con éxito.

La OMS ha recordado aspectos regulatorios que deben considerarse en el desarrollo de una vacuna frente al nuevo coronavirus⁹. En una reciente reunión de la Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias (ICMRA), que agrupa entre otras a la OMS, FDA y EMA, se analizaron las etapas que podrían obviarse en este desarrollo¹⁰, que no siempre tuvieron un acuerdo unánime. Según estas directrices, el paso a fases de ensayo en humanos podría llegar a iniciarse sin realizar estudios previos en animales, siempre que la

seguridad estuviera garantizada. De hecho tanto el prototipo de Cansino-Academia de Ciencias China, como el liderado por los NIH de EE.UU con Moderna, están realizando estos estudios en paralelo al ensayo fase I en humanos.

Todas las revisiones y editoriales hablan de un mínimo de 18 meses para el desarrollo y puesta en el mercado de una vacuna frente a COVID-19. Sin embargo, no es descartable que puedan encontrarse vías para agilizar los pasos regulatorios y acelerar la aprobación de un prototipo, cuidando por supuesto los estándares de calidad y seguridad y evaluando siempre la eficacia¹¹. Los prototipos más avanzados son muy seguros y fácilmente escalables a grandes producciones y probablemente por este motivo han sido seleccionados frente a los modelos clásicos, para poder ser utilizados en humanos en caso de urgencia.

Madrid, 27 de mayo de 2020

Informe realizado por Mayte Coiras y José Alcamí (CNM, ISCIII). Resumen divulgativo de José A. Plaza, revisado por Pampa García Molina. Infografía de Débora Alvarez.

Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.

Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Díez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.

BIBLIOGRAFIA

1. Walls et al., Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein, Cell 2020; 180:1-12 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
2. Grifoni et al., 2020, Cell Host & Microbe 27, 671–680 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.00>
3. Lee CH and Koohy H. In silico identification of vaccine targets for 2019-nCoV. F1000Research 2020, 9:145 <https://doi.org/10.12688/f1000research.22507.1>
4. Amanat and Krammer, SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report, Immunity (2020), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
5. Callaway A and Spencer N. The race for Coronavirus vaccines. Nature 2020; 580:576-577. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>
6. COVID-19 shot protects monkeys. Cohen J. Science 2020;368:456. <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/456/tab-pdf>



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

7. Enjuanes L et al. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Advances in Virus Research*, 2016; 96: 245-286.
<http://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.003>
8. Lurie N et al. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New Eng J Med*. 2020; mar 30. DOI: 10.1056/NEJMp2005630.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>
9. Relevant WHO documents for SARS-CoV-2 vaccines and other biologicals.
[https://www.who.int/biologicals/Relevant WHO documents for SARS-CoV-2 vaccines and other biologicals.TZ.IK.7 Apr 2020.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/Relevant%20WHO%20documents%20for%20SARS-CoV-2%20vaccines%20and%20other%20biologicals.TZ.IK.7%20Apr%202020.pdf?ua=1)
10. ICMRA Global regulatory workshop on COVID-19 vaccine development
[http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report March%202020.pdf](http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report%20March%202020.pdf).
11. Corey L, Mascola J, Fauci AS and Collins FS.
A Strategic Approach to COVID-19 Vaccine R&D. *Science* 2020; doi: 10.1126/science.abc5312.

Otras referencias:

- El Mundo busca una vacuna contra la gran pandemia del siglo. En *Materia Ciencia/El País*:
<https://elpais.com/ciencia/2020-04-11/el-mundo-busca-una-vacuna-contra-la-gran-pandemia-del-siglo.html>
- Colaboración frente a competencia: ¿Quién ganará la carrera por la vacuna contra el coronavirus?. En *Agencia SINC*: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Colaboracion-frente-a-competencia-quien-ganara-la-carrera-por-la-vacuna-contra-el-coronavirus>.
- Fármacos contra el coronavirus para todos: el acceso a la salud, en el punto de mira. En *Agencia SINC*: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Farmacos-contra-el-coronavirus-para-todos-el-acceso-a-la-salud-en-el-punto-de-mira>.
- Piden un marco ético para probar la vacuna contra el coronavirus infectando a humanos. En *Agencia SINC*: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Piden-un-marco-etico-para-probar-la-vacuna-contra-el-coronavirus-infectando-a-humanos>.
- Página web de la Organización Mundial de la Salud sobre vacunas:
<https://www.who.int/topics/vaccines/es/>

IMÁGENES

¿Cuáles son las etapas en el desarrollo de una vacuna?

