

# Podcast coNprueba

## Capítulo 1

Voz en off 1: coNprueba, un podcast del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Pedro Duque: Hola, soy Pedro Duque, ministro de Ciencia e Innovación. Quería darles la bienvenida a este podcast, un espacio de divulgación en el que trataremos de comprender mejor las vacunas, un tema que ha cobrado especial relevancia con motivo de la emergencia sanitaria provocada por el COVID-19.

Las vacunas han contribuido a la desaparición de algunas enfermedades y desarrollarlas ha supuesto un importante aumento de la esperanza de vida. Es todo un reto que, como todo en ciencia, lleva su tiempo. Pero mejor escuchemos a los científicos para conocer de primera mano cómo se investiga en España para protegernos del COVID-19.

Voz en off 1: Entramos al laboratorio de Sonia Zúñiga, investigadora del CSIC.

Voz en off 2: ¿Cómo funcionan las vacunas?

Sonia Zúñiga: Las vacunas, para cualquier microorganismo, para los virus en concreto, lo que pretenden es que, al ponerse, al inocularlas en un individuo sano, se genere una respuesta inmune y protectora, normalmente de anticuerpos, y una respuesta de células T que lo que evite es que, cuando ese individuo se encuentra con el virus, se infecte. Esto es la situación ideal. Hay otros casos en los que las vacunas lo que impiden es que cuando el individuo se infecta, desarrolle una enfermedad severa, pero la infección sigue estando.

Voz en off 2: ¿Qué tipos de vacuna hay?

Sonia Zúñiga: Los tipos de vacunas se pueden resumir en: las vacunas que utilizan únicamente un componente del virus. Estas se llaman vacunas subunidad, y hay varios tipos, las que únicamente dan ese componente en forma de proteína, las que lo dan en

forma de un ácido nucleico, por ejemplo MRNA, como la vacuna de moderna, o por ejemplo DNA, como la vacuna de Inovio, que va a expresar ese componente. Estas son las vacunas más fáciles de hacer. Luego están las vacunas en las que este componente se suministra utilizando lo que llamamos vectores, vehículos. Normalmente suelen ser otros virus que no causan ningún tipo de enfermedad y que van a expresar, cuando entran en la célula, ese componente viral. Este es el siguiente tipo de vacunas: basadas en vectores.

Luego están las vacunas que se basan en suministrar el virus completo pero completamente inactivado, de manera que cuando entra en la célula, únicamente el sistema inmune del organismo lo que ve son las proteínas del virus, pero no se replica activamente este virus. Y por último, estarían las vacunas vivas, que normalmente son vacunas vivas atenuadas, que se basan en el virus completo que no produce enfermedad. Lo cierto es que este tipo de vacunas para el uso en salud humana últimamente se han dejado de suministrar porque tienen problemas de bioseguridad. El virus está atenuado, pero uno no puede asegurar al 100 por cien que con el paso del tiempo recupere la virulencia y pueda causar algún tipo de enfermedad.

Voz en Off 2: Conocemos algunos de los tipos de vacuna que estamos investigando contra la COVID-19.

Sonia Zúñiga: Las vacunas que se basan en ácido nucleico, por ejemplo, MRNA, que se están haciendo varias de estas vacunas que expresan un único componente, pueden tener una característica muy interesante y es que este RNA sea autorreplicativo. Es decir, no es lo mismo suministrar un MRNA, un ácido nucleico que expresa una proteína del virus, que lo que se da es lo que hay, es lo que entra en la célula y se suministra esa dosis. Esto implica que este tipo de vacunas suelen necesitar varias inmunizaciones y a una dosis relativamente alta, lo cual también dificulta su fabricación.

Sin embargo, se están haciendo tres tipos de vacunas en el mundo que se basan en RNAs que se autoamplifican. Eso, ¿qué es lo que hace?, aumentar la dosis, multiplicarla por 100 o por 1000, de manera que no es necesario inocular tantas veces, vacunar tantas veces, y además la dosis se baja. Una de estas vacunas es la que desarrollamos nosotros en el laboratorio, que se basa en una RNA autorreplicativo,

pero además del propio virus. Esto lo que hace es que incluye las ventajas y la seguridad de una vacuna basada en RNA que se auto amplifica, con lo cual baja la dosis, pero además, al estar basada en el propio virus, incluye todos los componentes virales que van a ser necesarios para dar una respuesta inmune completa.

Voz en Off 1: Nos movemos hasta el Instituto de Salud Carlos Tercero. Allí nos espera Cristóbal Belda Iniesta, subdirector general de Evaluación y Fomento de la Investigación.

Voz en Off 1: ¿Cómo investigamos en España en la vacuna contra la Kobi 19.

Cristóbal Belda: Desde el Estado, a través de distintas estructuras y de distintas organizaciones, se están financiando más de 10 proyectos para intentar desarrollar una vacuna que permita controlar la epidemia del COVID de lo que se conoce como enfermedad COVID-19.

En este sentido, realmente lo que hemos hecho es diseñar una estrategia que permita unificar las distintas modalidades de vacunas, sean vacunas que se conocen como vacunas de RNA, sean vacunas de virus o sean vacunas de proteína. Las tres estrategias las estamos afrontando desde distintos grupos, los cuales son redundantes a la hora de abordar cada una de las estrategias. Esto es debido a que todo el mundo sabe que al final la ciencia no deja de ser ensayo error y la mayoría de las veces se consigue avanzar después de muchos errores. El problema es que lo que no podemos permitirnos es no cubrir con distintas estrategias la misma aproximación. Al final, muchas fallarán, pero muchas podrán ser vacunas con éxito.

El proceso de desarrollo de una vacuna es un proceso tremendamente complicado, porque además no solamente tenemos que pensar en que el proceso se inicia en el momento en el que las científicas, por ejemplo, son capaces de identificar contra qué tienen que generar esa vacuna, sino que además se tiene que terminar transformando en un vial. Es un proceso tremendamente complicado. Tarda normalmente entre 8 y 10 años. Lo que es increíble es que gracias a la colaboración entre gobiernos y compañías farmacéuticas, ese proceso se ha acortado tanto en el tiempo como que llegaremos a disponer de vacunas que se podrán administrar a las personas con seguridad antes del año desde que se conoció el genoma del virus, antes del año en que se conoció el

DNA del virus. Y esto es el ejemplo de cómo la colaboración orientada a la salud nos permite obtener los beneficios a todos.

Voz en Off 2: Así comienza el proceso investigador de las vacunas.

Cristóbal Belda: Hay una de las primeras fases que es identificar contra qué tenemos que hacer la vacuna, es la identificación de lo que se conoce en terminología médica como el antígeno.

El antígeno es la parte del virus contra la que de forma específica nuestro cuerpo va a reaccionar, y no todas las partes del virus van a generar la misma reacción. Lo que buscan las científicas cuando intentan desarrollar una vacuna es elegir de ese virus el fragmento concreto contra el cual nuestro cuerpo va a poder generar una mejor defensa. Ahora hay que imaginar que este virus tiene más de 20 000 pares de bases, tiene más de 20000 trocitos. ¿Cuánto tiempo y cuántas pruebas tienen que hacer las científicas para conseguir identificar de esos 20000 trocitos? ¿Cuál es el mejor trocito para ponerle a una persona que termina generando una defensa para que termine generando una adecuada protección contra ese virus?

Voz en Off 2: Primeras pruebas y capacidad de industrialización.

Cristóbal Belda: La segunda de las fases es cuando ya has elegido el prototipo, es decir, ese trocito contra el cual las personas van a poder generar una defensa muy buena, muy buena, muy buena, es que ese trocito cumpla dos cosas. La primera, que lo que tú has diseñado teóricamente cuando se lo pones a un animal genera esa respuesta. Porque claro, una cosa es el planteamiento teórico y otra cosa es que cuando lo pones en un ser vivo, realmente ese planteamiento teórico termine por transformarse en lo que nosotros buscamos. Eso puede ocurrir, o no. Y lo segundo, es que además ese trocito tienes que ser capaz de meterlo en una cadena de producción industrial, porque tú puedes tener el mejor prototipo del mundo, pero si no eres capaz de fabricar cientos de millones de dosis al año, eso no va a poder llegar a toda la población.

Voz en Off 2: La seguridad es lo primero

Cristóbal Belda: ¿Cuál es la tercera fase? Cuando has conseguido comprobar que ese trocito no solamente es capaz de generar una buena defensa en los animales, sino que además es capaz de ser industrializable, en ese momento es cuando empiezas a calcular y empiezas a preparar la primera vez que ese fármaco, que esa vacuna se va a administrar a un ser humano. Y aquí lo que hay que pensar es la enorme cantidad de elementos de seguridad que hay que tener resueltos antes de poner un fármaco nuevo a una persona por primera vez en la historia de la humanidad.

Hay que estar muy seguro, porque por muy voluntario que uno quiera ser, por muchas ganas que uno tenga de ayudar a las personas, ese fármaco tiene que ser seguro. Y si el fármaco no es seguro, no podremos calcular nunca la dosis. Y aunque lo podamos industrializar y aunque podamos demostrar que en los animales funciona muy bien, si no es seguro para el ser humano, ese fármaco no se puede poner. ¿Cuál es el nivel de seguridad que se va a pedir a un producto que hay que administrar a cientos de millones de personas? Un nivel de seguridad estratosférico, como es normal. Por eso somos tan sumamente escépticos cuando aparecen vacunas o soluciones milagrosas que jamás han comunicado sus datos de seguridad o aparecen bajo el amparo de que esto es muy seguro. Porque esto es natural, porque todos somos tremendamente escépticos por eso. Ese es el motivo, porque la seguridad es la primera fase del desarrollo de cualquier fármaco.

Voz en Off 2: La eficacia, siempre con prueba

Cristóbal Belda: Una vez que se ha conseguido demostrar la seguridad en unos cuantos cientos de pacientes, a partir de ahí, el siguiente paso es la eficacia. Lo que hacemos es demostrar que funciona. Y ahí tenemos que demostrar que funciona frente a no utilizar ese fármaco. Es decir, que el fármaco funcione en sí mismo siempre tiene que tener un comparador, que es que el fármaco tiene que ser mejor que no ponerlo. Y eso hay que compararlo en tiempo real y de forma simultánea y en vacunas, concretamente, en miles de personas. Y además, tenemos que comprobar cuánto tiempo dura la protección para poder saber cuánto tiempo dura la protección hay que esperar. ¿Cuánto tiempo? Pues depende de lo que quieras probar. Si quieres probar 6 meses, pues tienes que pasar 6 meses, si quieres comprobar si realmente con la vacuna, la eficacia te dura durante un año, tendrás que esperar un año.

Voz en Off 1: Entramos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Allí nos recibe su directora, Chus Lamas.

Voz en Off 2: La cooperación internacional para poner la vacuna contra la COVID-19 al alcance de todos.

Chus Lamas: España se ha adherido a la estrategia de la Unión Europea en la vacuna COBIT 19 con dos objetivos: dotarse de las dosis suficientes de vacuna para la población europea y cooperar con el resto de países, con regiones del mundo, con menos capacidades de acceso a la vacuna, para que la vacunación global y la lucha global contra la pandemia pueda ser una realidad.

Para esto, a través de un grupo directivo en el que tenemos la responsabilidad y el honor de participar y de un grupo más reducido de negociación con las compañías, lo que se buscan son acuerdos de compra centralizada que permita a las compañías la financiación para incrementar su capacidad de producción hasta cantidades nunca vistas de cientos de millones de dosis y, al mismo tiempo, con este adelanto, empezar la producción a riesgo. Esto significa que estas compañías están haciendo ensayos clínicos al tiempo que ya están produciendo las vacunas para que en el momento en que los ensayos clínicos hayan demostrado eficacia y seguridad suficiente, y así lo establezca la Agencia Europea del Medicamento, se pueda empezar a vacunar con las vacunas que ya se han producido.

Voz en Off1: ¿Cómo garantizamos la seguridad de las vacunas?

Chus Lamas: Las vacunas, como cualquier medicamento, tienen un proceso de desarrollo clínico y clínico muy riguroso, sometido a las autoridades sanitarias, a la autorización de las investigaciones clínicas, desde el punto de vista científico y también ético, y después una evaluación rigurosa de todo el dossier por parte de la Agencia Europea, que, como sabemos, está compuesta por distintos comités compuestos por las delegaciones españolas. España tiene una participación muy relevante y de hecho es ponente en la evaluación de algunas de las vacunas que ya se ha sometido a evaluación, enviando los datos que se van generando para hacer una evaluación continua de la evidencia científica, lo cual esto acelera el proceso de evaluación. Y una cosa que tenemos que tener en cuenta con la evaluación de vacunas diferencial del

resto de los medicamentos es que la seguridad prima por encima de todo. Mientras que un medicamento está destinado a tratar una enfermedad y el balance beneficio riesgo tiene en cuenta que está tratando algo que está produciendo en riesgo al paciente, las vacunas van destinadas a población sana, no son pacientes, por tanto las exigencias de seguridad son muy estrictas. En este caso, la investigación va a ser muy rápida y es muy importante conocer cómo son los requisitos de seguridad que se van a poner para que toda la población esté tranquila con la vacunación.

Pensemos que la investigación clínica pasa por varias fases: Fase 1, donde se prueba la seguridad en un grupo reducido de pacientes y se busca la dosis más efectiva, ensayos de fase 2 donde los ensayos ya son un poco más amplios y se busca la actividad de la vacuna, y ensayos de fase 3, donde ya son población amplia con unos miles de pacientes, donde se busca la eficacia real, es decir, ver si en condiciones normales, en la vida normal, vacunar a la población evita que se contagie o en el caso de que se contagien, evita que tenga una enfermedad grave. En este caso, estos ensayos se están haciendo con cientos de personas en fase 1, con miles de personas en fase 2 y con decenas de miles de personas en fase 3, de manera que la cantidad de personas vacunadas, cuya seguridad se va a evaluar cuando se someta el dossier a evaluación de las agentes reguladoras es la más alta de ningún otro medicamento, de ninguna otra envergadura, de ninguna otra empresa de investigación de medicamentos haya podido hacer hasta ahora.

Voz en Off 2: El control de la seguridad no cesa cuando la vacuna está ya aprobada.

Chus Lamas: Además, una vez que se evalúe tanto la eficacia como la seguridad, se pondrán en marcha estudios post autorización para ver problemas de seguridad a medio largo plazo con un año o dos de seguimiento dentro de ensayos clínicos. Los ensayos clínicos son un marco muy controlado de los pacientes que, a diferencia de lo que pueda ocurrir en vida real, es muy fácil identificar cualquier señal, cualquier efecto adverso o cualquier incidencia relevante, tanto en efectividad, en práctica en el paciente, como de seguridad. Y además se van a poner en marcha estudios de vida real. Desde la Agencia Europea se promueven estudios observacionales utilizando herramientas de Big Data en los que España participará en coordinación con las Comunidades Autónomas aportando nuestra base de BigData. Y se trata de ver en condiciones reales cuál es la efectividad o posibles problemas de seguridad que

podiera tener la vacuna. Y además desde Salud Pública, desde la Dirección General de Salud Pública y en colaboración en coordinación con el resto de autoridades de Salud Pública de las Comunidades Autónomas, se pondrá en marcha un registro de vacunación. Así que podemos tener la certeza de que las vacunas tienen un desarrollo clínico muy exigente, muy riguroso y supervisado paso a paso por las agencias reguladoras y que, una vez que dispongan de una autorización, continúa la supervisión sobre las vacunas porque el ciclo de vida del medicamento es continuo, desde que empieza lo preclínico hasta que se utilizan en el paciente, y la vigilancia que se hace sobre él es también igualmente continua. No acaba en el momento en que se da una autorización de comercialización.

**Voz en Off 2:** Una vez que tenemos la vacuna, ¿cuál es su estrategia de administración? ¿Cuáles son las prioridades de vacunación?

**Chus Lamas:** Decía al principio que mientras se están haciendo más ensayos clínicos, las compañías están fabricando a riesgo, sin saber si su candidato vacunal finalmente tendrá la autorización de comercialización o no. En el caso de que lo tenga ya habrá dosis disponibles para ser usadas. Pero no todas, claro. Entonces tiene que haber efectivamente una estrategia de vacunación: Las primeras dosis, a quienes van a ir. En eso trabajan las autoridades de salud pública. Hay trabajos hechos en el seno de la Comisión Europea, igualmente se está trabajando a nivel nacional, porque la política de vacunación es una responsabilidad nacional y una competencia nacional, pero parece evidente que hay algunos grupos de riesgo que van a ser prioritarios en la vacunación, pues aquellas personas donde se concentra la mayor morbilidad y mortalidad, los mayores, pacientes en residencias sanitarias, aquellas personas que son imprescindibles para luchar contra la pandemia, fundamentalmente profesionales sanitarios, pero también otros profesionales esenciales. Después se irá ampliando a otros grupos que también lo puedan requerir hasta alcanzar, pues una población, un número masivo donde podamos asegurar una inmunidad de rebaño y que de esa manera se radicaré la epidemia.

**Chus Lamas:** A todos nos gustaría poder ofrecer soluciones inmediatas a los problemas, pero la investigación no funciona así. Encontrar respuestas seguras y eficaces requiere de un arduo proceso científico y de rigurosas comprobaciones.



Algunas líneas de investigación en vacunas contra el COVI-19 darán resultados, otras no, pero podremos aprender de todas y seguir generando conocimiento útil para el futuro. Ésta es la filosofía de coNprueba. Desde el Ministerio de Ciencia e Innovación, un saludo a todos.