

Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19

Almudena Sánchez-Vázquez, Abel Martínez-Mejías, Lucía López-Granados, Pepe Serrano-Marchuet, Cinta Valldepérez-Baiges, pel Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria

Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria

RESUM

A començaments de l'any 2020 s'estén arreu del món una pandèmia provocada pel SARS-CoV-2, un virus respiratori emergent procedent de la Xina i causant de la malaltia coneguda com a covid-19. D'aleshores ençà, l'obtenció d'una vacuna ha esdevingut una cursa contrarellotge arreu del món. Equips d'investigació d'universitats i farmacèutiques assagen vacunes basades en diferents tecnologies, algunes ja utilitzades històricament i altres de nova generació. Actualment n'hi ha centenars en diferents fases d'investigació. Això, juntament amb el gran impacte que genera la malaltia a la societat, fa que estiguem sotmesos a una allau constant d'informació sobre les vacunes contra la covid-19. Aquest treball de revisió pretén aclarir alguns conceptes que ens permetin ser crítics amb la informació rebuda i, al mateix temps, aclarir termes i generalitats sobre els diferents tipus de vacunes, la seva regularització, producció i efectes secundaris.

Paraules clau: Pandèmia. Vacunes. Covid-19. SARS-CoV-2.

FUNDAMENTOS BÁSICOS DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19

A comienzos de 2020 se extiende por el mundo una pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, un virus respiratorio emergente procedente de China y causante de la enfermedad conocida como covid-19. A partir de entonces, la obtención de una vacuna se ha convertido en una carrera contrarreloj alrededor del mundo. Equipos de investigación de universidades y farmacéuticas ensayan vacunas basadas en diferentes tecnologías, algunas ya utilizadas históricamente y otras de nueva generación. Actualmente hay centenares en diferentes fases de investigación. Esto, junto con el gran impacto que genera la enfermedad en la sociedad, hace que estemos sometidos a un alud constante de información sobre las vacunas contra la covid-19. Este trabajo de revisión pretende aclarar algunos conceptos que nos permitan una lectura crítica de la información y aclarar simultáneamente términos y generalidades sobre los diferentes tipos de vacunas, su regularización, producción y efectos secundarios.

Palabras clave: Pandemia. Vacunas. Covid-19. SARS-CoV-2.

BASICS OF COVID-19 VACCINES

Early in 2020, a pandemic caused by a new respiratory virus named SARS-CoV-2 -causing the COVID-19 disease- extended around the world from China. From that moment on a global race for the vaccine commenced at universities and the pharmaceutical industry using different methods and technologies, including both traditional and new generation strategies. Nowadays, hundreds of them are under different phases of development. This, along with the strong social impact of the disease, floods social media with information about the progresses of the different working groups. This paper sheds light on concepts that allow one to scrutinize such information critically and clarify terms and generalities about different vaccines, their regularization, production and side effects.

Keywords: Pandemic. Vaccines. COVID-19. SARS-CoV-2.

Introducció

A començaments de l'any 2020 s'estén arreu del món una pandèmia per un virus respiratori emergent procedent de la Xina, anomenat SARS-CoV-2, causant de la malaltia coneguda com a covid-19. El SARS-CoV-2 pertany a la família dels *Coronaviridae*. És un virus d'RNA monocatenari i té quatre proteïnes estructurals: la proteïna S –que forma les espícules característiques dels coronavirus–, la de l'embolcall (proteïna E), la de membrana, amb funció de proteasa (Mpro), i la nucleocàpside (proteïna N). Les que tenen més capacitat antigènica, capaces d'induir la formació d'anticossos neutralitzants (NAb) i resposta cel·lular tipus T, candidates, doncs, a constituir la base per a vacunes immunògenes, són la proteïna S –especialment el domini d'unió al receptor, RBD–, la Mpro i l'ARN polimerasa dependent d'RNA (RdRp).

La proteïna S és clau per a la infectivitat del virus, ja que determina el seu tropisme per les cèl·lules humanes, constitueix el domini d'unió del virus al receptor cel·lular, permet la fusió de la membrana viral amb la cel·lular i, d'aquesta manera, l'entrada del genoma viral a l'interior de la cèl·lula infectada. El receptor de

Els membres del Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria se citen al final d'aquest article.

Correspondència: Almudena Sánchez-Vázquez
CAP Les Hortes
C/ Nou de la Rambla, 169. 08004 Barcelona
asanchez@eappoblesec.com

Treball rebut: 14.12.2020
Treball acceptat: 28.04.2021

Sánchez-Vázquez A, Martínez-Mejías A, López-Granados L, Serrano-Marchuet P, Valldepérez-Baiges C.
Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19.
Pediatr Catalana. 2021;81(2):108-11.

membrana cel·lular al qual s'uneix prioritàriament la proteïna viral S és l'enzim convertidor de l'angiotensina 2 (ACE2).

Desenvolupament de vacunes enfront de la covid-19

Una vacuna ideal enfront de la covid-19 hauria de complir els requisits següents¹: ser segura, efectiva amb una o dues dosis, protectora en grups prioritaris (majors de 65 anys, persones amb comorbiditats i immunocompromeses), amb una protecció duradora, capaç de reduir la transmissió comunitària de la malaltia i susceptible de ser produïda en grans quantitats, en un temps relativament breu i a un preu assequible.

Sota aquestes premisses, l'obtenció d'una vacuna ha esdevingut una cursa contrarellotge arreu del món. Equips d'investigació d'universitats i farmacèutiques han assajat vacunes basades en diferents tecnologies, algunes ja utilitzades històricament i altres de nova generació. Actualment n'hi ha centenars en diferents fases d'investigació i se n'han comercialitzat poques. S'han administrat milions de dosis arreu del món, només a Espanya més d'onze milions.

Ha sorprès molt a la població general i també en sectors sanitaris, l'escurçament dels temps d'investigació i autorització que ha tingut lloc amb les vacunes contra la covid-19. Això ha estat possible, d'una banda, gràcies a la gran incidència de la malaltia, que permet avaluar l'eficàcia més fàcilment que amb malalties infreqüents. D'una altra banda, l'aportació crematística dels governs, que no ha tingut precedents. A més, però, en la fabricació de les vacunes contra la covid no es partia de zero: els estudis preclínic per a la fabricació de vacunes contra el SARS-CoV o el MERS van aportar part del treball, ja que en els estudis preclínic s'identifiquen els antígens immunitzants, es fan els cultius cel·lulars o de teixits pertinents, es duen a terme proves preliminars amb animals, se'n decideix la formulació, el vehicle, les proteïnes transportadores, els adjuvants, conservants i altres excipients, i es desenvolupen els procediments de fabricació.

Guanyar temps amb les vacunes contra la covid també va ser possible fent coincidir les fases 1 i 2 dels assajos clínics: en la fase 1 els assajos es fan en grups de trenta a cent voluntaris sans per tal d'avaluar la seguretat i la immunogenicitat; en la fase 2 es fan en grups de diversos centenars per confirmar dosis, identificar la necessitat de dosis de reforç i els intervals òptims entre dosis; i en la fase 3 s'identifica l'eficàcia sobre milers d'individus.

Pel que fa a l'autorització de les vacunes, com de qualsevol producte sanitari, estem acostumats a esperar-la durant anys. En condicions habituals, els organismes reguladors internacionals, l'Agència Europea del Medicament (EMA) en el nostre cas, són els encarregats

d'autoritzar-les. Revisen totes les dades sobre els estudis clínics practicats per tal de garantir-ne la innocuïtat, la qualitat i l'eficàcia en la població destinatària. Les normes i els procediments per obtenir una autorització de comercialització s'estableixen en la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell del 6 de novembre de 2001 i al Reglament (CE) número 726/2004².

Tot i això, els organismes reguladors preveuen autoritzacions per a situacions excepcionals com la que estem vivint actualment, les anomenades «autoritzacions condicionals de comercialització». Les vacunes de Pfizer i Moderna han sol·licitat aquesta autorització a l'EMA³, ja que compleixen el criteri de donar resposta a una amenaça per a la salut pública reconeguda per l'OMS. Si bé les dades en què es basa un dictamen per a una autorització condicional de comercialització poden ser menys complertes, la relació benefici-risc, tal com està definit a l'article 1, apartat 28 bis de la Directiva 2001/83/CE, ha de ser positiva⁴. Aquest tipus d'autoritzacions no pretenen ser definitives, sinó que, un cop s'hagin subministrat les dades pendents, s'han de poder substituir per una autorització de comercialització no condicional.

Atès que les vacunes són productes biològics, com a molècules complexes i amb la variabilitat inherent dels sistemes biològics, cada lot de producció s'ha de considerar únic. Conseqüentment, estan sotmeses a una verificació exhaustiva de les Autoritats Nacionals Reguladores –en el nostre cas, l'Agència Espanyola del Medicament–, que revisen lot a lot abans de donar l'aprovació per a la comercialització, garantint que tinguin la qualitat i seguretat corresponents⁵.

I és que el criteri més important per validar una vacuna, ja que s'administra en individus sans, és el perfil de seguretat.

La seguretat d'una vacuna s'estudia durant tot el seu desenvolupament, des de l'avaluació *in vitro* al laboratori fins a l'autorització per ser comercialitzada. Els resultats obtinguts als assajos clínics seran els que constin a la fitxa tècnica, però serà el seguiment postcomercialització, un cop aplicada la vacuna a un gran nombre de persones, el que permetrà conèixer les taxes reals de reaccions adverses o efectes d'una baixíssima incidència.

Tipus de vacunes enfront de la covid-19

Els diferents tipus de vacunes desenvolupades contra la covid, amb una breu descripció dels seus avantatges i limitacions, s'exposen a continuació:

Vacunes inactivades

Aquestes vacunes es basen en la inoculació de virus sencers que han estat inactivats –és a dir, se'ls ha pri-

vat de la seva capacitat replicativa— mitjançant diferents procediments, físics o químics. Hi ha una àmplia experiència en l'ús d'aquest tipus de vacunes (la vacuna Salk contra la poliomièlitis, i les de la ràbia, l'hepatitis A o l'encefalitis japonesa).

Aquestes vacunes tenen l'avantatge que presenten totes les proteïnes virals perquè el sistema immunitari les reconegui, amb la qual cosa mostren respostes immunològiques intenses i es poden produir en grans quantitats.

Són vacunes inactivades adjuvades amb hidròxid d'alumini les vacunes xineses CoronaVac (Sinovac Life Sciences) i BBIBP-CorV (Sinopharm)⁶, totes dues emprades a diferents països d'Àsia i Amèrica Llatina.

Vacunes vives atenuades

Aquestes vacunes gaudeixen d'una àmplia experiència d'ús. Avalades per vacunes tan esteses com la vacuna contra el xarampió, la rubèola i la parotiditis, la varicel·la, la febre groga o la vacuna Sabin contra la poliomièlitis, se sap que són vacunes molt eficaces, amb una resposta immunitària forta i perllongada en el temps, ja que els virus inoculats, a diferència de les vacunes inactivades, mantenen el seu potencial replicatiu. L'inconvenient d'aquestes vacunes és que són reactògenes, i en pacients seriosament immuno-compromesos els virus podrien conservar virulència suficient com per provocar la malaltia. Actualment hi ha tres vacunes vives atenuades en fase d'avaluació preclínica⁶.

Vacunes d'àcids nucleics

Les vacunes d'àcids nucleics són vacunes en desenvolupament des de la dècada dels noranta, però fins ara no n'hi havia cap en ús. Les vacunes d'àcids nucleics tenen l'avantatge de millorar la resposta cel·lular tipus T, són rendibles i de fabricació ràpida. Es basen en la inoculació de DNA o mRNA que codifica per una proteïna viral antigènica, envoltat de nanopartícules lipídiques que impedeixen que es degradi ràpidament. Aquest fragment de DNA o mRNA, un cop inoculat, ingressa a la cèl·lula humana. La maquinària de la cèl·lula humana s'encarregarà de transcriure la proteïna viral codificada i l'expressarà en superfície, i així es provoca la resposta immunitària conseqüent contra la proteïna. Actualment no hi ha cap vacuna basada en DNA en fase 3 de desenvolupament, només en fases 1 i 2. La dificultat principal que mostren les vacunes basades en DNA és la penetració del material dins del nucli de la cèl·lula humana, cosa que no necessiten les vacunes d'mRNA. Les vacunes extensament administrades a Europa i Amèrica, la BNT162b2 de Pfizer i la mRNA-1273 de Moderna, estan basades en aquesta tecnologia.

Vacunes de vectors virals o recombinants

Es basen en la inoculació d'un virus, al material genètic del qual s'afegeixen els gens que codifiquen per a proteïnes antigèniques del SARS-CoV-2 (generalment el gen S, que codifica per a la proteïna homònima). Aquest virus està degudament inactivat. Aquesta tècnica té dos inconvenients: en primer lloc, disposa de poca experiència. S'ha emprat per al desenvolupament de dues vacunes contra l'Ebola, la GamEvac-Combi, autoritzada a Rússia per usar-la en situació d'emergència i una altra de Johnson&Johnson, Ad26. ZEBOV-GP, autoritzada per la Comissió Europea al 2020. En segon lloc, si hi ha una immunitat prèvia al virus vector, aquesta pot induir una resposta específica de manera que només es presenti una petita quantitat d'antigen CoV al sistema immunitari de l'hoste. En canvi, com a avantatges cal destacar que podrien provocar respostes robustes i la pauta podria ser d'una única dosi. Són exemples de vacunes amb adenovirus inactivat com a vector les ja comercialitzades vacuna russa Gam-COVID-Vac, la ChAdOx1-S de la Universitat d'Oxford / Astra-Zeneca, l'Ad5-nCoV de CanSino Biological Inc (Beijing Institute of Biotechnology) i l'Ad26.COV2.S de Janssen Pharmaceutical Company². Hi ha una altra vacuna, amb virus del xarampió atenuat com a vector, que està en fase 1 de desenvolupament (TMV-083 de l'Institut Pasteur).

Vacunes de subunitats

Són vacunes basades en la inoculació de proteïnes virals amb capacitat immunògena. Se'n disposa d'una àmplia experiència, per exemple algunes vacunes antigripals, les vacunes antimeningocòcciques B o la vacuna contra l'hepatitis B. Com que només s'inoculen uns pocs components, disminueixen els efectes secundaris. Però, alhora, en disminuir la complexitat antigènica respecte a la del virus sencer, la resposta immunitària pot ser més dèbil i poden ser necessàries més dosis perquè la immunització sigui correcta i molts cops necessiten l'addició d'adjuvants.

Actualment, les vacunes de subunitats contra el SARS-CoV-2 estan en fases 1 i 2 de desenvolupament⁶.

Vacunes de partícules similars a virus (VLP)

Les partícules d'aquestes vacunes són partícules pseudovirals, embolcalls sense material genètic a l'interior. Constitueixen un tipus particular de vacunes basades en proteïnes, que es componen de les proteïnes de la càpsida viral. Provoquen respostes immunitàries intenses a causa de la complexitat antigènica, amb molt bona seguretat ja que no disposen de material genètic. En són un exemple les vacunes contra el virus del papil·loma humà. En la actualitat només hi ha una vacuna contra la covid-19 basada en VLP, i està en fase 1 de desenvolupament⁶.

La pandèmia de SARS-CoV-2, declarada per l'OMS el març del 2020, ha tingut conseqüències tràgiques: més de 131 milions de casos confirmats i gairebé tres milions de morts en poc més d'un any. La investigació i el desenvolupament tècnic, però, també han estat extraordinaris. S'ha transformat en present dècades d'investigació sobre els coronavirus coneguts i sobre determinats prototipus de vacunes, i s'ha obert la porta a moltes altres línies de tractament i prevenció de diferents malalties. El capítol pendent ara és la vacunació dels infants.

Agraïment

A l'Andrés Alcolea i l'Alba Rodríguez, pels consells de redacció.

Membres del Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria: Cynthia Crespo (CAP Montclar, SAP Baix Llobregat Centre). Abel Martínez Mejías (Servei de Pediatria, Consorci Sanitari de Terrassa). Coral Moreno Eguilaz i Cinta Valdepérez Baiges (Equip de Pediatria Territorial del Garraf). Mariona Roger Azemar (Departament de Pediatria ambulatòria, Hospital Universitari Dexeus). Almudena Sánchez Vázquez (CAP Les Hortes, Barcelona). Coordinació: Pepe Serrano Marchuet (Equip de Pediatria Territorial del Garraf). Coordinació adjunta: Lucía López Granados (Office de la Naissance et de l'Enfance; Brussel·les, Bèlgica).

Bibliografia

1. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belli-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. La EMA recibe la solicitud de autorización condicional de las vacunas contra la COVID-19 de BioNTech/Pfizer y Moderna. Madrid: AEMPS 2015. Accessible a la xarxa [data de consulta: 04-01-2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/la-ema-recibe-la-solicitud-de-autorizacion-condicional-de-las-vacunas-contra-la-covid-19-de-biontech-pfizer-y-moderna/?lang=ca>.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Madrid: AEMPS 2015. Accessible a la xarxa [data de consulta: 03-01-2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/farmacovigilancia.htm>
4. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>
5. World Health Organization. Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003. Accessible a la xarxa [data de consulta: 04-01-2021]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67916><https://apps.who.int/iris/handle/10665/67916>
6. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):237.