

HACIA UNA VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS CAUSANTE DE LA COVID-19

Ana Clara Mignaqui^{1*}; Federica Ghera^{1,2}; Romanela Marcellino¹; Joaquín Faraldo³; María de los Ángeles Carignano³; Verónica Tatsch³; Eduardo De La Puenta³ y Sebastián Pappalardo¹.

¹ IFAB (INTA - CONICET, Área de Producción Animal, Grupo de Nanomedicina Veterinaria.

² INIBIOMA (UNCo - CONICET).

³ Área Dirección Médica, Laboratorios Bagó S.A.

* mignaqui.anaclara@inta.gob.ar

En el Grupo de Nanomedicina Veterinaria del IFAB (INTA EEA Bariloche/ CONICET), junto a la Dirección Médica de Laboratorios Bagó S.A., estamos trabajando en el desarrollo de una vacuna génica contra SARS-CoV-2, económica, escalable y que permita la incorporación de nuevas variantes con facilidad.

¿Cómo comenzamos a trabajar en SARS-CoV-2?

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia a causa del virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 y el mundo tuvo que adaptarse a una nueva realidad.

En ese contexto, en la Estación Experimental Agropecuaria Bariloche, el Grupo de Nanomedicina Veterinaria, estaba planificando ensayos en ratones para evaluar una nueva vacuna basada en nanotecnología y biotecnología contra la linfadenitis caseosa, enfermedad zoonótica que afecta al ganado ovino y caprino en la región patagónica.

Surgió entonces el interrogante de si sería posible contribuir en el desarrollo de una vacuna para responder a esta terrible situación.

Cuando el Gobierno Nacional a través del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MinCyT) abrió la convocatoria

extraordinaria de la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación para Ideas Proyecto IP-COVID-19, no dudamos en escribir una propuesta y presentarnos para obtener financiación y comenzar a trabajar. La idea era evaluar una estrategia similar a la que estábamos planificando para la linfadenitis caseosa pero para el SARS-CoV-2. Ambos proyectos se basan en una tecnología desarrollada por INTA en colaboración con dos universidades extranjeras desde 2006, con patente otorgada en 2018. Dicha tecnología, que permite la formulación de diversas vacunas utilizando nanotecnología se conoce como "Plataforma de Nanovacunas", porque según el antígeno que se usa, la vacuna que se obtiene. Si bien no fuimos seleccionados en esa convocatoria, el proyecto fue valorado positivamente y se sugería la necesidad de contar con una contraparte privada para poder avanzar. Fue así como se comenzó a buscar una empresa que estuviera interesada en invertir en el desarrollo de una vacuna y se logró el vínculo con Laboratorios Bagó S.A. Luego de varios meses de evaluar y

pulir el proyecto entre ambos equipos, se firmó un convenio de Investigación y Desarrollo (I+D) que permitió conseguir el financiamiento necesario para avanzar con los experimentos. El convenio se estructuró en etapas que se irían implementando según los resultados. La primera etapa fue una prueba de concepto de la tecnología, evaluando la respuesta inmune humoral (o sea los anticuerpos) en los ratones. Los resultados fueron muy alentadores y nos impulsaron a seguir avanzando con las etapas siguientes. Estas etapas, que estamos llevando adelante, actualmente nos permitirán evaluar dos aspectos importantes de la vacuna que estamos desarrollando. Por un lado, estudiaremos la capacidad de la vacuna de generar inmunidad celular o memoria inmunológica, es decir, la capacidad de generar una respuesta inmune que le permita al animal vacunado "recordar" el patógeno y montar una respuesta inmune que lo proteja de la enfermedad cuando se encuentre con el mismo. Por otro lado, evaluaremos la seguridad del candidato vacunal, es decir, si la vacuna es tóxica o genera algún efecto adverso en animales de laboratorio.

Nuestra tecnología en detalle

La vacuna que estamos desarrollando entre INTA y Laboratorios

Bagó S.A. se basa en liposomas racionalmente diseñados para direccionar una molécula de ADN plasmídico - que codifica para antígenos del SARS-CoV-2 - a células dendríticas. Los liposomas son nanovesículas esféricas formadas principalmente por fosfolípidos, que se utilizan como sistemas de transporte, tanto en industria farmacéutica como cosmética. El direccionamiento se realiza a través del uso de receptores específicos presentes en las células dendríticas y una molécula direccionadora (que fue patentada por el INTA) basada en patrones moleculares asociados a patógenos. Esta molécula sintética es novedosa y se usa para direccionar diversos nanovehículos, entre ellos los liposomas, hacia células dendríticas de distintas especies, ya que a diferencia de los anticuerpos monoclonales es "especie inespecífica" lo que permite su utilización tanto en salud animal como salud humana. Las células dendríticas por su parte son células clave del sistema inmune por lo cual dirigir la carga de la vacuna hacia las mismas aumenta notablemente la eficacia de la vacuna, ya que son estas células las que expresan los antígenos del SARS-CoV-2 y montan la respuesta inmune (Figura 1).

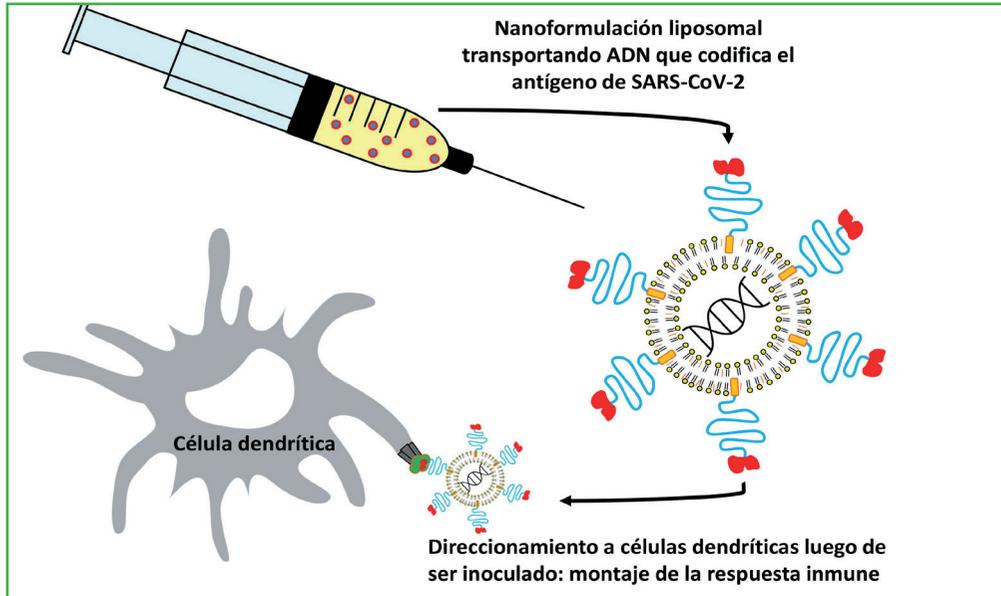


Figura 1: Representación gráfica de la nanovacuna que se está desarrollando en INTA junto con Laboratorios Bago S.A.

Es importante destacar, que esta plataforma ya ha sido evaluada por INTA para otros patógenos de interés veterinario, como *Brucella ovis* y Herpesvirus bovino 1, con resultados promisorios. Por otro lado, los liposomas son compuestos ampliamente utilizados en medicina humana en diversos fármacos como por ejemplo en la doxorrubicina liposomal y vacunas, lo que garantiza aspectos vinculados a la seguridad de los mismos. A su vez, las vacunas basadas en ADN plasmídico se encuentran en la actualidad aprobadas para su uso en diversas enfermedades veterinarias e incluso hay varios desarrollos para SARS-CoV-2 en fase clínica. La tecnología propuesta, que combina la utilización de liposomas con ADN plasmídico, cuenta con la ventaja de utilizar un sistema de producción simple, económico y escalable y ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud como la alternativa predilecta en el caso de vacunas para afrontar pandemias en países emergentes.

Las ventajas de esta nanovacuna son su producción económica y escalable, su formulación estable que no requiere sistemas de refrigeración a muy bajas temperaturas para su distribución y capacidad de rápida adaptación a nuevas variantes virales.

Las vacunas aprobadas para ser utilizadas hoy en Argentina

Actualmente, en la Argentina se encuentran aprobadas cuatro vacunas contra el SARS-CoV-2 (Tabla 1).

La primera vacuna aprobada para su aplicación en el territorio nacional fue la vacuna de la empresa Pfizer. La misma utiliza la tecnología del ARNm y la secuencia específica del virus SARS-CoV-2 que codifica es la proteína *Spike*. Las moléculas del ARNm se encuentran en una formulación de nanopartículas de lípidos para proteger el ácido nucleico. El mecanismo de acción de estas vacunas se basa en que, al ingresar el ARNm a las células de la persona vacunada, en el

citoplasma celular ocurre la traducción proteica y se sintetiza de novo la proteína *Spike*. De esta forma la persona vacunada genera una respuesta inmune contra la proteína *Spike* del virus. Este tipo de vacunas se produce en forma sintética en el laboratorio partiendo de ADN que codifica para la proteína *Spike* y utilizando enzimas que sintetizan ARN a partir de ADN. Una vez producido el ARNm se realizan pasos de purificación y luego se formula en nanopartículas. Debido a la inestabilidad de las moléculas de ARNm deben tenerse muchas consideraciones y cuidados a la hora de su almacenamiento y distribución.

Otras dos de las vacunas aprobadas en Argentina son la vacuna desarrollada por el Instituto Gamaleya (Sputnik V) y la vacuna desarrollada por la Universidad de Oxford en conjunto con el laboratorio Astrazeneca. Ambas vacunas se basan en adenovirus recombinantes. Es decir, virus modificados a través de biotecnología para que no presenten su genoma completo y de esta forma no logren replicar en las células infectadas y a su vez lleven la información necesaria para producir la proteína *Spike* del SARS-CoV-2. En el caso de la vacuna Sputnik, se utilizan dos adenovirus humanos (adenovirus humano 26 y adenovirus humano 5),

por eso se denominan primer y segundo componente. En el caso de la vacuna de Oxford, se utiliza un adenovirus de chimpancé en las dos dosis vacunales. Este tipo de adenovirus se produce en líneas celulares humanas y una vez elaborados, se purifican y se utilizan en la formulación vacunal. La principal desventaja de este tipo de vacunas es la respuesta inmune que se genera contra el adenovirus. Esta respuesta puede ser preexistente ya que existen muchos adenovirus en la naturaleza o producto de la primera dosis vacunal.

A la fecha, la última vacuna aprobada para ser utilizada en el territorio nacional es la vacuna inactivada desarrollada por el Instituto de Beijing de Productos Biológicos y la empresa Sinopharm. Esta vacuna se basa en un virus de SARS-CoV-2 inactivado. El virus se obtiene en una línea celular producida a partir de tejido de un primate no humano y luego se inactiva y se formula con hidróxido de aluminio. Es el tipo de vacuna más tradicional de las que se encuentran aprobadas en Argentina y a diferencia de las vacunas basadas en ARNm y adenovirus, que sólo contienen la proteína *Spike* como antígeno vacunal, en el caso del virus inactivado todas las proteínas virales se encuentran en la formulación vacunal.

Tabla 1: Vacunas aprobadas en Argentina contra el SARS-CoV2 en abril 2021.

Empresa/LAB	Nombre vacuna	Detalles tecnología	Antígeno	Resolución
Pfizer BioNTech	Comirnaty - BNT162b2	ARNm	Spike	Disposición 9210/20 ANMAT
AstraZeneca	ChAdOx1-S recombinante- Covishield	Adenovirus de chimpancé	Spike	Disposición 9271/20 ANMAT
Gamaleya	Gam-COVID-VAC/Sputnik V	Adenovirus humanos: 26 y 5	Spike	RESOL 2020-2784-APN-MS
Sinopharm	BBIBP-CorV	Virus Inactivado	virión	RESOL-2021-688-APN-MS

Es importante destacar, que en general el desarrollo de vacunas lleva alrededor de diez a quince años, pero la urgencia generada por la pandemia ha acortado los tiempos. Si bien no se han saltado etapas, las mismas se ha superpuesto o realizado con mucha celeridad. Sin embargo, las vacunas aprobadas en todo el mundo aún están en fase 3 y se continúa evaluando su seguridad en la medida que se aplican a más personas. Esto lleva a que la aprobación sea dinámica y frente a ciertos efectos adversos que se van detectando, se puedan reconsiderar las aprobaciones otorgadas. En el caso de la vacuna de Oxford y AstraZeneca fue suspendida su aplicación en varios países de Europa y se está estudiando su seguridad debido a la asociación de su aplicación con algunos eventos de trombosis.

El valor de un desarrollo nacional

En la Argentina hay a la fecha un gran número de grupos de investigación avanzando en el desarrollo de metodologías diagnósticas y herramientas profilácticas contra SARS-CoV-2. Dentro de estos grupos, seis se encuentran

progresando en el desarrollo de estrategias vacunales utilizando diversas tecnologías: el uso de proteínas recombinantes por parte de la Universidad Nacional del Litoral y la Universidad Nacional de San Martín, una alternativa de vacuna oral por parte de la Universidad Católica de Córdoba, un adenovirus recombinante por parte del Instituto Leloir, una vacuna utilizando nanotecnología por parte de la Universidad Nacional de La Plata y una nanovacuna génica por parte de INTA (Tabla 2).

Avanzar en el desarrollo de una vacuna realizada en la Argentina es sin dudas una gran inversión para el país. No sólo por lo que implica contar con un desarrollo nacional en materia de soberanía biotecnológica sino también porque sienta las bases para poder afrontar futuras pandemias en un modo más eficiente. Tanto los investigadores preparados como las compañías farmacéuticas dispuestas a invertir e innovar forman parte de nuestro activo como país. Sinergizar esfuerzos y seguir trabajando es el camino para lograr el desarrollo de una o varias vacunas nacionales.

Tabla 2: Desarrollos nacionales de vacunas contra el SARS-CoV2 en curso en junio 2021.

Institución	Investigador Responsable	Tecnología- Característica	Asociatividad con empresa
Universidad Nacional de San Martín	Juliana Cassataro	Proteína recombinante	Laboratorio Cassará S.R.L. Cellargen Biotech S.R.L. / Biotecnofe S.A.
Universidad Nacional del Litoral	Claudio Prieto	Proteína recombinante	
Universidad Católica de Córdoba	Hugo Luján	Vacuna oral	-
Universidad Nacional de La Plata	Guillermo Docena - Omar Azzaroni	Proteína recombinante y nanopartículas	-
Instituto Leloir	Osvaldo Podhajcer	Adenovirus	Vaxinz Inc.
INTA	Juan Sebastián Pappalardo	Nanovacuna génica	Laboratorios Bagó S.A.

