

La vacuna de mRNA de Moderna y la posible inmunidad esterilizante en primates no humanos

En la edición on-line de [*The New England Journal of Medicine*](#) se publican los resultados en primates no humanos de la vacuna de ARN mensajero, mRNA-1273, que vehiculiza la proteína S2-P en su conformación de prefusión, de la farmacéutica norteamericana *Moderna, Inc.* para estudiar la inmunogenicidad, la presencia de virus SARS-CoV-2 en lavado broncoalveolar (BLA) y en fosas nasales, la histopatología de la vía aérea tras un *challenge* con virus salvaje y la serología y expresión de las citoquinas intracelulares.

Para ello, se seleccionaron 24 macacos Rhesus de ambos sexos y de tres a seis años de edad estratificados en grupos de tres, de los que dos grupos recibieron dos dosis de la vacuna (0 y 4 semanas) a dosis intramuscular de 10 o 100 microgramos; los monos del tercer grupo recibieron placebo. A la semana ocho (cuatro después de la segunda dosis), a todos ellos se les hizo un *challenge* de 7.6×10^5 unidades formadoras de placas por vía intratraqueal e intranasal.

Las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes medidos por técnica de pseudovirus y de virus vivos SARS-CoV-2 aumentaron tras la segunda dosis y con niveles dosis dependiente, al igual que los anticuerpos IgG ELISA frente al *receptor binding domain* y los anticuerpos frente al dominio N de la parte S1 de la *spike*. En cuanto a las respuestas de las células T, se constataron respuestas Th1 con secreción de interferón- γ , interleuquina-2 y 21 (producida por los CD4T helper foliculares) y factor de necrosis tumoral- α a las

cuatro semanas tras la segunda dosis de 100 microgramos.

Respecto al *challenge* con virus salvaje tanto en vías respiratorias altas como bajas -que intentaba medir la eficacia protectora de la vacuna- solo uno de ocho macacos de ambos grupos vacunales, a los dos días tras la inoculación, tenían ARN subgenómico en fluido broncoalveolar frente a los ocho positivos que recibieron placebo. También a las 48 horas, en ninguno de los ocho que recibieron la dosis alta de virus se detectó virus en muestras nasales, en comparación con cinco de los ocho y seis de los ocho que recibieron la dosis de 10 microgramos o el placebo. Al cuarto día, solo uno de los del grupo de 100 microgramos tenían niveles bajos de ARN subgenómico en nariz. El pico de niveles entre el día 2 y el 7 tras el *challenge* fueron significativamente menores en los de 100 y en los de 10, respectivamente, en relación al grupo control, en lavado broncoalveolar y en fosas nasales. Además, resultó muy limitada la inducción de citoquinas inflamatorias a los 2 y 4 días en el BAL, lo que sugiere un rápido control del virus, suficiente como para limitar la innata activación inmune.

En un intento de evaluar los potenciales correlatos inmunes de protección clínica, los autores hallaron un aumento dosis-dependiente de la IgG específica frente a S en el BAL en relación a los animales del control. La respuesta de IgA específica frente a *spike* fue inferior, pero aumentada, en los de 100 microgramos. A las dos semanas tras la provocación, la IgG sérica frente a S y N (nucleoproteína) aumentó en el grupo control, **mientras que en los vacunados permanecieron estables, lo que se interpretó como que no existía respuesta anamnésica.**

En el capítulo de discusión-conclusiones, los autores destacan los aspectos siguientes:

– Prevención precoz de replicación vírica en la vía respiratoria alta y baja tras un inóculo alto de virus, lo que podría tener importantes repercusiones en la enfermedad y en

la transmisión del SARS-CoV-2.

– La vacuna induce respuestas robustas de anticuerpos neutralizantes, estando pendientes los estudios de seguimiento a un año. Esta potente respuesta pudiera deberse a la estabilización de la proteína S en su conformación de prefusión, tal como se ha hecho con las vacunas frente a virus respiratorio sincitial, parainfluenza, virus Nipah, MERS-CoV y VIH, a lo que se añadiría la formulación, purificación y entrega del ARN mensajero.

– No se han podido, en este estudio, determinar los correlatos inmunes de protección, aunque la potencia de los anticuerpos neutralizantes se correlacionó negativamente con la carga vírica en la nariz. A la vista de la rápida resolución de la replicación vírica (24 a 48 horas) tras el *challenge* y a la detección de anticuerpos en los fluidos del BAL, postulan los investigadores que éstos son el mecanismo primario de protección vacunal.

– La vacuna mARN1273 induce respuestas Th1, sin respuestas Th2, y no se observaron cambios histopatológicos en pulmones a la semana del *challenge* que pudieran sugerir la aparición de un cuadro de VAERD (*Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease*).

– Se desconoce si el modelo de la vacuna en primates no humanos puede informar sobre el desarrollo clínico en humanos.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

