

Reportaje al Dr. Guillermo Docena



Dr. Guillermo Docena

Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Egresado de la carrera de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Profesor Titular de la Cátedra de Inmunología en la UNLP. Vicedirector del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP) dirige el grupo de investigación en Inflamación Intestinal I4 IIFP.

Por:

Dr. Raúl Girardi

Chair
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



1. DIV: ¿Cuál es el estado de la pandemia al momento?

GD: Un conjunto de síntomas asociados a una neumonía grave severa aguda de etiología desconocida fue reportado a finales de 2019 en China. Rápidamente, por secuenciación genómica de muestras de lavado bronquioalveolar se dilucidó que se trataba de un coronavirus humano. A partir del conocimiento de la secuencia de su ARN se inició en enero de 2020 el desarrollo de 3 vacunas (CanSino, Pfizer y Moderna).

Inmediatamente se definió una enfermedad infecciosa emergente como COVID-19, causada por el virus emergente SARS-CoV-2. En pocos meses el coronavirus se dispersó por todo el planeta y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en marzo de 2020 el estado de pandemia. A partir de entonces mucho se ha estudiado y conocido sobre el SARS-CoV-2 y la

COVID-19, y el 2020 fue un año clave para el conocimiento de la enfermedad, desarrollo de tratamientos farmacológicos y de vacunas. En agosto de 2020 se autorizó la primera vacuna para COVID-19, la Sputnik V, y en noviembre se conocieron los primeros datos de eficacia para evitar la enfermedad sintomática (Pfizer); luego, en diciembre, se autorizaron para uso de emergencia las vacunas de Pfizer, Moderna y AstraZeneca. A partir de entonces se comenzó con la vacunación mundial y al momento se han administrado más de 10 mil millones de dosis en algo más de un año. La primera conclusión luego de haber inmunizado a más del 60 % de la población mundial es que las vacunas son seguras y eficientes para el control de la enfermedad. Hasta la aparición de variantes virales, las vacunas mostraron eficiencia en la reducción de los contagios y en evitar la enfermedad grave, hospitalizaciones y fallecimientos. Con la aparición de las variantes virales, estas lograron evadir al sistema inmune

y transmitirse con mayor velocidad, de manera que las vacunas han mostrado una menor eficacia en el control de la infección y replicación viral, aunque han mostrado una elevada eficacia en el control de la severidad de la enfermedad. Esto es justamente lo que está reflejando Ómicron. Se trata de la última variante viral que se ha detectado en Sudáfrica y mostró una elevadísima capacidad de contagio, alta replicación en la mucosa nasal y en la orofaríngea, pero con un reducido poder para generar una enfermedad grave severa, principalmente en vacunados.

Por lo tanto, en esta etapa de la pandemia, con más de 400 millones de contagiados diagnosticados por laboratorio, más de 5 millones de fallecidos, y superadas los 10 billones de dosis de vacunas administradas a 4,6 billones de habitantes en una campaña de vacunación mundial sin precedentes, cabe resaltar la seguridad y eficacia de las vacunas para controlar la enfermedad y evitar muertes. Sin embargo, y como consecuencia de la aparición de las últimas variantes virales, una deficiencia importante de las vacunas es su capacidad reducida para limitar la transmisión viral, contagios y circulación viral. Sin embargo, en aquellas poblaciones con porcentajes más elevados de vacunación, la enfermedad ha sido mejor controlada. El mayor porcentaje de hospitalizaciones se observa en nuestro país, y en muchos otros, entre los no vacunados, lo que revela la importancia de la vacunación y la necesidad de incrementar la vacunación en determinados países y continentes, como en África.

Actualmente, los temas críticos con respecto a la vacunación son los siguientes: dosis de refuerzo (tercera y cuarta), vacunación de menores, desarrollo de nuevas vacunas que generen inmunidad esterilizante, y desarrollo, producción y distribución de nuevas vacunas en base a inmunógenos provenientes de las nuevas variantes virales. Con respecto al último punto, es importante resaltar que existen países que tienen un porcentaje muy bajo de la población vacunada (menor al 1%) y que por ejemplo en África sólo el 16% de la población fue vacunada. Esto constituye un desbalance importante en el planeta que puede tener un fuerte impacto en la continuidad de la pandemia.

2- DIV: ¿Cuál es la importancia y efectividad de la vacunación?

GD: Como he mencionado anteriormente, las vacunas han mostrado tener una elevada eficiencia en evitar la enfermedad grave severa, aún en presencia de casi 10 variantes virales de

riesgo que han mostrado una elevada transmisibilidad y parcial poder de evasión de la respuesta inmune. Con Delta y Ómicron se ha puesto en evidencia la importancia de la vacunación para reducir la circulación viral (principalmente con Delta), y la necesidad de contar con un esquema de vacunación completo de vacunación (Delta) y de dosis de refuerzo (Ómicron). Si bien las vacunas no bloquean la transmisión viral, sí reducen y controlan la replicación viral y por lo tanto, la circulación viral en una población.

3- DIV: ¿Qué es ARGENVAC?

GD: ARGENVAC es una vacuna a subunidades para COVID-19 con origen en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Se trata de una vacuna que emplea RBD o dominio de reconocimiento de unión, presente en la proteína S o Spike o espícula, que se obtiene en forma recombinante en levaduras *Pichia pastoris* junto a nanopartículas que actúan como vehículo y adyuvante.

Se ha conformado un consorcio público-privado en el que intervienen dos universidades nacionales: UNLP y la Universidad de Buenos Aires (UBA). En la UNLP se sintetizan las nanopartículas (Dr. Omar Azzaroni, del Instituto Nacional de Investigaciones Físicas Teóricas y Aplicadas, INIFTA) y se realizan los ensayos preclínicos en ratones (Dr. Guillermo Docena, del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, IIFP), mientras que en la UBA se produce RBD (Dr. Javier Santos y Dra. Cecilia D'Alessio, de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales). El Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) (Dr. Fabián Nigro) posee una planta piloto donde se produce la RBD recombinante en calidad Good Laboratory Practice (GLP), mientras que la empresa GIHON (Dr. Alberto Chevalier) es la empresa biotecnológica donde se producirá RBD y las nanopartículas con calidad Good Manufacturing Practice (GMP).

Actualmente ARGENVAC se encuentra en la etapa preclínica en la cual se está evaluando la inducción de diferentes mecanismos inmunes y se está optimizando el plan de administración. Se trata básicamente de una vacuna sistémica que se administra en dos dosis. Además, estamos produciendo ambos componentes en condiciones GLP y GMP. Finalmente, se evaluará la seguridad y eficacia de la vacuna GMP en ensayos de desafío con virus nativo (Dra. Elsa Baumeister, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Malbrán, ANLIS-Malbrán) y de tener buenos resultados se realizará el registro en la Administración Nacional

de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), para luego iniciar los ensayos clínicos.

4-DIV: ¿Es el único proyecto en Iberoamérica de este tipo?

GD: Los países latinoamericanos que están desarrollando vacunas son México, Cuba, Brasil y Argentina. En nuestro país hay 4 desarrollos vacunales, con distintas características en cuanto al candidato vacunal.

5-. DIV: ¿Qué tipo de vacuna y qué diferencias y semejanzas tiene con las que ya se están aplicando en el mundo?

GD: Esta vacuna es segura en el sentido que no emplea virus completo y está dirigida principalmente a inducir inmunidad contra la porción que el virus emplea para unirse a su receptor específico (ACE 2) y así mediar su ingreso en a las células blanco para replicarse.

Hemos comprobado que la vacuna y el plan de vacunación optimizado generan una inmunidad humoral con la generación de anticuerpos neutralizantes, y una inmunidad celular con la producción de linfocitos T productores de interferón gamma (IFN- γ). Ambos mecanismos son esenciales como mecanismos inmunes efectores protectores en una infección viral. En este caso en particular, todas las vacunas COVID-19 (más de 100 entre autorizadas, aprobadas y en estudio) muestran capacidad para generar estos mecanismos efectores y son las responsables del control de la infección y de la enfermedad. Existen otras vacunas similares como la NOVA-VAX o la Abdala.

Ventajas adicionales de estas vacunas son su temperatura de almacenamiento (4-8°C) y el costo de producción; tanto RBD como las nanopartículas tienen un costo muy reducido de elaboración.

6-DIV: ¿Para cuándo estaría en circulación y que expectativas se tienen?

GD: Las proyecciones de ARGENVAC indican que podríamos tener la vacuna para el registro en ANMAT durante el segundo semestre de 2022 y luego iniciar los ensayos clínicos en humanos. Pero además de una vacuna sistémica estamos estudiando vacunas mucosales sobre la base de RBD/nanopartículas para su empleo en una vacuna intranasal y otra oral. La gran ventaja de estos candidatos vacunales es la posibilidad de inducir los mecanismos inmunes sistémicos y locales que generen una inmunidad protectora en la mucosa donde ingresa el virus. De esta

manera nuestra apuesta es llegar a una vacuna que genere inmunidad esterilizante que bloquee la transmisión y replicación viral en el tejido de ingreso al organismo.

7-. DIV: ¿Cuál es la importancia de desarrollar una vacuna nacional habiendo otras vacunas ya autorizadas?

GD: La producción nacional de vacunas es un tema central en Salud Pública, no sólo en COVID-19 sino también en otras enfermedades infecciosas. Nuestro país cuenta con un calendario nacional de vacunación que es uno de los más completos y complejos del mundo, con 21 vacunas obligatorias. La mayor parte de las vacunas se importan y muy pocas son parcialmente producidas aquí. Estos proyectos de vacunas COVID en desarrollo tienen la importancia de que no solo producirán la vacuna en laboratorios y plantas nacionales, sino que dejarán una capacidad de producción de vacunas que no teníamos previamente. Además, luego de haber visto y vivido las vicisitudes que significan depender de decisiones de otros países en cuanto a la producción y distribución de vacunas, esta capacidad nos permitirá tener independencia en decisiones sanitarias y de estrategia de vacunación, además de reducir el precio de las mismas y mantener una producción sostenida en el tiempo.