

ARGENVAC será una herramienta para convivir con el virus de COVID-19.

[ARGENVAC: a tool to live with SARS-CoV-2.]

Autor:

Dr. Docena, Guillermo [1] 

Orcid ID: 0000-0002-0092-3169

Dirección de Contacto:

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos IIFP (UNLP, CONICET, CIC)
Boulevard 120 nro. 1879
(CP: 1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina.
Facultad de Ciencias Exactas
Universidad Nacional de La Plata
E-mail: guillermo.docena@gmail.com
E-mail: guidoc@biol.unlp.edu.ar

Fecha de recepción:

16/05/2022

Fecha de aprobación:

23/05/2022

[1] Bioquímico.

Profesor Titular de Inmunología de la UNLP.

Investigador Principal de CONICET.

Director de ARGENVAC.

Docena, Guillermo. ARGENVAC será una herramienta para convivir con el virus de COVID-19. *Rev. Soc. Odontol. La Plata*, 2021; XXXII(62):13-16

ARK-CAICYT

<http://id.caicyt.gov.ar/lark:s2591314X/gj3qvz4jj>

En este momento de la pandemia, mentalizarse que vamos a convivir con el virus es un aprendizaje al que debemos habituarnos luego de más de 2 años de la emergencia del SARS-CoV-2. El mundo ha cambiado en muchos aspectos y estamos frente a un enclave donde convivir con el virus será lo que nos permita retomar hábitos de vida más naturales, aunque seguramente diferentes a los pre-pandemia. La crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 nos ha enseñado que el ser humano es un ser social que necesita interacción entre pares para poder tener un estado saludable.

Con un virus tan transmisible y peligroso, sobretodo para aquellos que son grupo de riesgo, la única herramienta que nos permite alcanzar y mantener este estado son las vacunas, y principalmente los planes de vacunación.

Luego que Omicron irrumpió en el planeta de una manera un tanto inesperada, las vacunas tuvieron su momento de puesta a prueba y desafío. Una variante viral tan agresiva, en cuanto a su poder de transmisión y no tanto por su aparente gravedad,

no generó el agravamiento de la enfermedad como lo habían hecho sus variantes antecesoras como Delta/India o Gama/Manaos. La irrupción de Omicron y las subvariantes (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 y BA.5) se inició en noviembre 2021 con BA.1 en Sudafrica y se diseminó en pocas semanas por todo el planeta, marcando su tremendo poder de transmisión. En Argentina, se cuadruplicaron los casos en la tercera ola con respecto a la segunda: 230.000 contagios/semana para la segunda ola causada por Manaos y Lambda vs 880.000 contagios/semana causados por Omicron BA.1 y 4400 muertes/semana para la segunda ola vs 2100 muertes/semana para la tercera ola. Es decir que con Omicron se cuadruplicaron los casos de COVID-19 diagnosticado (probablemente fueron muchos más contagios) y se redujo a la mitad el número de fallecidos. En la Figura 1 se muestra esta situación en forma gráfica y claramente podemos ver el impacto que ha tenido la vacunación sobretodo en el desarrollo de enfermedad severa y muertes en nuestro país.

Si la tercera ola nos hubiera encontrado con una alta proporción de la población sin un esquema de vacunación completo, el número de fallecidos hubiera sido aún mayor. Esto se ve en poblaciones como la de Hong Kong, donde la tasa de letalidad por Omicron fue inclusive mayor a la inicial cuando no contábamos con las vacunas (4,7% vs 2,5% de letalidad). Además, frente a la variante viral Omicron hay diversos trabajos que demuestran que una primera dosis de refuerzo evita en un alto porcentaje la enfermedad severa y muerte, y esto es lo que ha ocurrido en nuestro país. Sin embargo, actualmente aproximadamente el 50% de la población ha recibido la tercera dosis, lo cual infiere que los planes de vacunación implementados han sido altamente eficientes en evitar la enfermedad severa aún con dos dosis. Esto probablemente pueda explicarse por la combinación de plataformas vacunales que aquí se implementó para la segunda dosis. En junio/julio 2021, ante la llegada a nuestro país de la variante Delta y las evidencias acumuladas que indicaban que se requería la segunda

ARGENTINA: CASOS Y MUERTES DIARIAS POR COVID-19

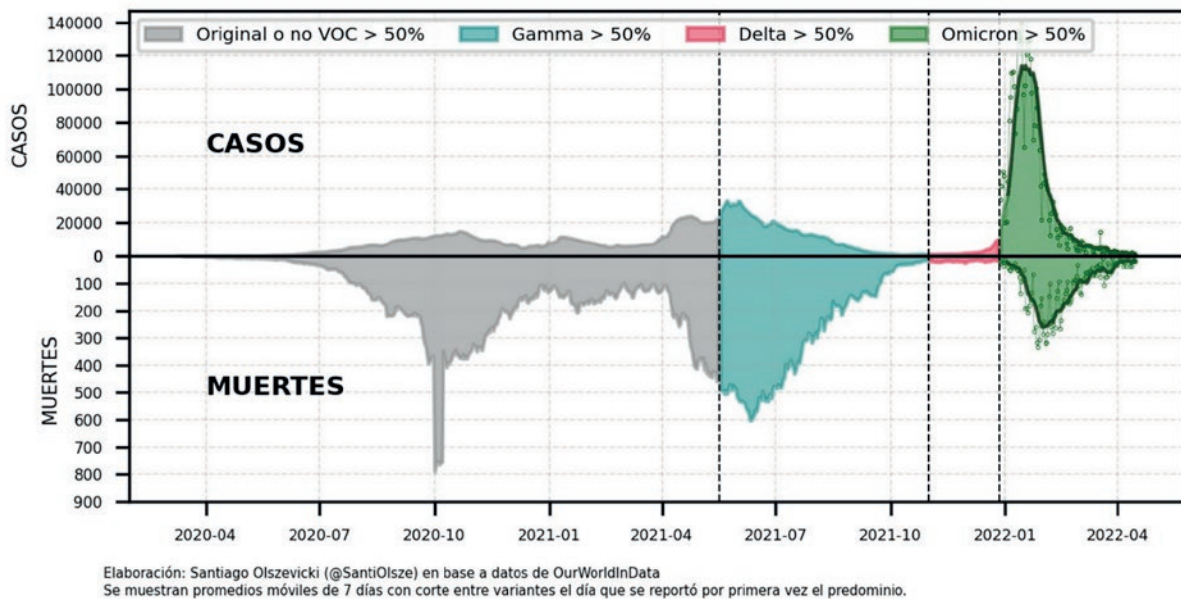


Fig. 1: Contagios y muertes por SARS-CoV-2 en las diferentes olas de COVID-19 (cedido por Santiago Olszevicki)

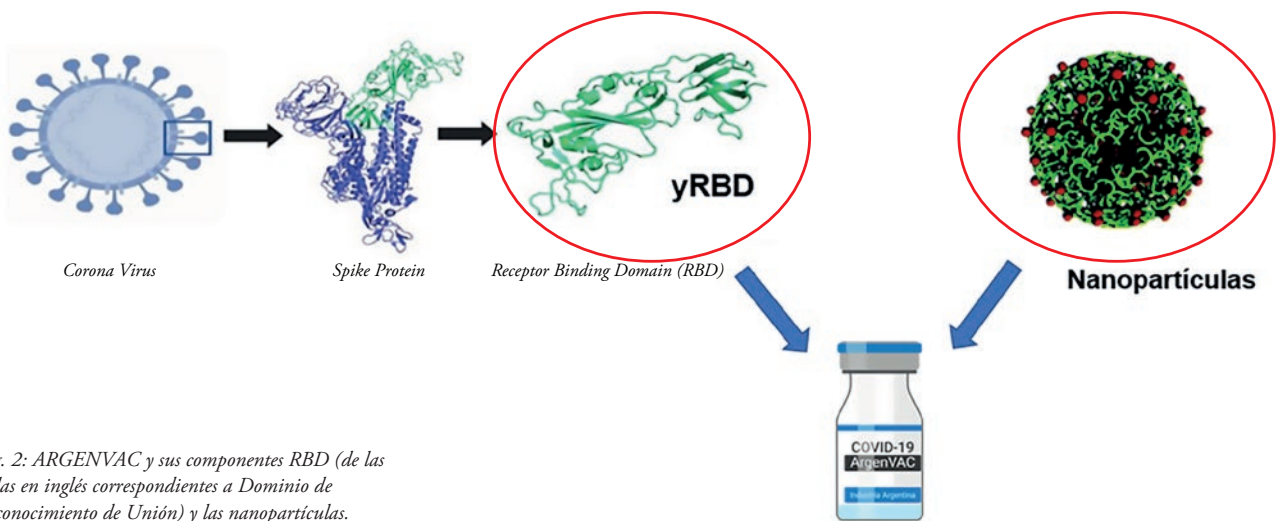


Fig. 2: ARGENVAC y sus componentes RBD (de las siglas en inglés correspondientes a Dominio de Reconocimiento de Unión) y las nanopartículas.

dosis para aumentar la protección de las vacunas frente a esta variante, se comenzó a aplicar esquemas heterólogos combinando vacunas diferentes. Esta misma estrategia se está empleando con las dosis de refuerzos y se están observando resultados altamente positivos.

Para el caso del SARS-CoV-2 parece probable que el virus vaya a desaparecer como ocurrió con el SARS (2002) y, hasta tanto logremos un control más ajustado de la circulación viral, será necesario mantener la combinación de vacunación con medidas de protección. Hemos aprendido en este

tiempo que ambas medidas permiten alcanzar una protección personal y comunitaria, y por otro lado, que la única forma de detener la transmisión viral y los contagios es través de las medidas de protección personal y social. Las vacunas, todas dirigidas a la variante ancestral o Wuhan, no bloquean la transmisión de Omicron. Por lo tanto, aún vacunado uno puede contagiarse y contagiar a terceros. Sin embargo, estas vacunas han mostrado una alta eficiencia en evitar la enfermedad severa. En población no vacunada y con factores de riesgo, Omicron muestra una elevada tasa de letalidad, como

es el caso de la población de Hong Kong. De esta manera, probablemente el SARS-CoV-2 engrose la lista de microorganismos con los cuales convivimos y no desarrollamos enfermedad severa gracias a la inmunidad conferida por las vacunas. La situación en la cual convivimos con un microorganismo y el número de casos se mantiene relativamente constante se denomina **endemia**. Como ejemplo podemos mencionar a la gripe común, poliomelitis, sarampión, malaria, etc. Sin embargo, un contexto endémico no implica que no haya infecciones o que si las hay, éstas sean asin-

tomáticas o leves, dado que tenemos ejemplos donde esto no ocurre así. Existen situaciones endémicas donde ese número constante de infecciones es elevado (infección por *Mycobacterium tuberculosis* que produce la tuberculosis) o donde las enfermedades que ocasiona son moderadas o severas (infección por el *Plasmodium malariae* que produce la malaria). Por lo tanto, estaremos en un contexto de endemia para COVID-19 cuando el número de casos en el mundo se mantenga controlado, aún con picos estacionales como es el caso de Influenza y la gripe, y contemos con drogas para tratar a los enfermos (Molnupiravir y Paxlovid). La situación del SARS-CoV-2 parece ser tal, y la única forma de asegurar y mantener una convivencia con el virus sin enfermedad grave y muertes es a través de la vacunación.

En este contexto, en el cual seguiremos enfrentando en nuestra vida cotidiana a este virus emergente, y el desafío de mantener vacunada a la población de todo el planeta estimada en más de 7 mil millones de habitantes. contar con vacunas de producción nacional resulta muy importante. Ya hemos experimentado desde comienzos de 2021, y anteriormente en la pandemia de gripe H1N1, lo que significa depender de políticas externas de producción, y distribución de vacunas en el mundo. En nuestro país existen 4 proyectos de producción de vacunas locales, y ARGENVAC es una de ellas. Se trata de la única vacuna para COVID-19 en la que todos sus componentes son producidos en nuestro país. ARGENVAC es una vacuna a subunidades proteicas, es decir que está formulada en base a proteínas y un adyuvante. La proteína es la subunidad de reconocimiento de unión o RBD de las siglas en inglés, que es una porción de la proteína espiga o Spike, que le da la forma de corona al virus. A través de RBD, el virus entra a las células blanco, células del epitelio del árbol respiratorio principalmente, se replica y produce millones de nuevos viriones que se diseminan por el organismo y se transmiten a terceros. El adyuvante es una nanopartícula biopolimérica que además de vehículo de RBD tiene propiedades adyuvantes, es decir que es capaz de activar al sistema inmune, específicamente a la inmunidad innata (Figura 2). Esta función es fundamental para asegurar una correcta activación de la inmunidad adaptativa, para la inducción de los mecanismos inmunes efectores y protectores (anticuerpos y linfocitos T específicos). En definitiva, la vacuna genera anticuerpos específicos de RBD que serán los encargados

de bloquear la entrada del virus a la célula blanco, y de linfocitos T encargados de eliminar a las células infectadas. ARGENVAC se encuentra actualmente en fase pre-clínica, es decir que se está evaluando en modelos animales (ratones) y próximamente comenzará la última etapa en la cual se evaluará su poder de protección. Para ello, se vacunarán lotes de animales y se enfrentarán al virus SARS-CoV-2 vivo, para luego evaluar el porcentaje de animales resistentes a la infección frente a un lote de animales que recibió placebo. Superada esta etapa, será momento de su registro en el ANMAT para luego iniciar los ensayos clínicos en seres humanos. Para esta etapa la vacuna debe producirse en la industria bajo lo que se denomina Buenas Prácticas de Manufactura o bajo condiciones BPM.

ARGENVAC surgió en la Universidad Nacional de La Plata, de ahí su nombre original ARGENVAC221, pero luego se conformó un consorcio más amplio y se transformó en ARGENVAC. La vacuna se diseñó por el grupo conformado por los Dres. Guillermo Docena y Omar Azzaroni. El Dr Docena dirige el grupo I4 (Inmunopatología e Inmunointervención en Inflamación Intestinal) en el Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP) que depende de la UNLP, CONICET y está asociado a la CIC, mientras que el Dr Azzaroni dirige el grupo de Materia Blanda del INIFTA, también dependiente de la UNLP y CONICET. El Dr Azzaroni tiene una amplia trayectoria en el desarrollo y estudio de nanopartículas y el Dr Docena tiene experiencia en el desarrollo de vacunas para enfermedades inmunológicas.

El diseño de ARGENVAC mostró desde sus inicios en marzo 2021 que los mecanismos que inducía eran los que mostraban las actuales vacunas COVID-19, por lo cual se decidió potenciar este proyecto. Actualmente la vacuna se está produciendo en la empresa GIHON, asentada en el polo industrial de Mar del Plata, y el consorcio lo forman además un grupo de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, en el que están entre otros los Dres Javier Santos, Cecilia D'Alessio, Alejandro Nadra y Lucas Ruberto, por el INTI, el ANLIS Malbrán y ANLAP. En este momento ARGENVAC es una vacuna sistémica que consta de dos dosis, pero también se están estudiando las posibilidades de emplearla como dosis de refuerzo y como una vacuna mucosal, a través del diseño de un spray nasal.

Las vacunas sistémicas o intramusculares, todas las vacunas actuales para COVID-19,

se denominan vacunas de primera generación y han mostrado como se mencionó anteriormente una elevada eficiencia para evitar la enfermedad severa y la muerte; además han permitido controlar la pandemia y transformarla en breve en una endemia. Sin embargo, estas vacunas no logran bloquear la transmisión viral y esto es lo que posibilita que el virus se mantenga circulando con la posibilidad que genere nuevas variantes. Estas son la principal amenaza para las vacunas, dado que han logrado evadir la respuesta por anticuerpos y de esta manera las vacunas no logran bloquear su diseminación. Mediante las vacunas mucosales o de segunda generación se tienen puestas las esperanzas en lograr una vacuna que evite la propagación viral. Estas vacunas se caracterizan por reforzar la inmunidad en la mucosa donde se administran, y dado que el SARS-CoV-2 es un virus esencialmente respiratorio, las vacunas intranasales son las más promisorias para generar inmunidad esterilizante en la mucosa nasal y oro-faríngea. ARGENVAC, por tener en su formulación una nanopartícula, hace que sea una vacuna adecuada para ser empleada como vacuna nasal, dado que las nanopartículas actúan como vehículo que protegen al inmunógeno, en este caso RBD, pero además vehiculan al mismo a los sitios de interés (mucosa nasal y bronquial, ganglios submaxilares y mediastínicos) donde se activan los mecanismos inmunes. Pero además, este tipo de vacuna no sólo generan una inmunidad reforzada en la mucosa por donde ingresa el virus, sino que generan una inmunidad más duradera. A diferencia de las vacunas sistémicas, las mucosales generan linfocitos B y T de memoria residentes de tejido, los cuales se alojan en la mucosa bronquial. Estas células de se encuentran por lo tanto en el sitio donde van a ejercer su función de manera que frente a la exposición al virus, rápidamente se expanden, generan las células efectoras y mantienen un pool de células de memoria en el tejido local.

En conclusión, ARGENVAC es una vacuna para COVID-19 que se produce en su totalidad en nuestro país, planteamos poder emplearla como vacuna para esquema inicial, dosis de refuerzo y como vacuna intranasal y será producida por una industria nacional.

Esto permitirá decidir en forma autónoma su producción, distribución y empleo en nuestra población. Es importante resaltar que esta pandemia además de dejarnos esta y otras vacunas, deja en nuestro país una capacidad de producción de vacunas inexis-

tente previo a la pandemia y esto es muy importante para esta pandemia y para las que seguramente debemos enfrentar en el futuro.

Por lo tanto, y luego de haber vivido más de dos años con un virus emergente del cual nada sabíamos, ni cómo sería su impacto en la población, se ha generado mucha tensión, riesgo y miedo. Sin embargo, mucho hemos aprendido y conocemos sobre su circulación entre humanos, y entre humanos y diferentes especies animales, y sabemos que está evolucionando en la naturaleza como otros virus. Pero al mismo tiempo sabemos que contamos con medidas para controlarlo y esto ha llevado a que nos hayamos preparado para este momento en el cual estamos evaluando las condiciones para convivir con el mismo en una situación de endemia. Inclusive ha habido un cambio en cómo la sociedad encaró el riesgo de ciertas situaciones personales o sociales frente a la toma de decisiones, y actualmente muchas de estas actitudes ya han

sido incorporadas en nuestro día a día, lo cual implica una fuerte toma de conciencia individual y responsabilidad individual.

La naturaleza y la sociedad evolucionan permanentemente frente a diferentes estímulos con el paso del tiempo, y éste es sin dudas un desafío que nos ha planteado la naturaleza, y que no es el primero ni será el último. La forma en que vivimos en este planeta está cambiando drásticamente en las últimas décadas a la naturaleza y esta “evolución forzada” ha llevado y seguramente llevará a otras situaciones como la pandemia de COVID-19, lo cual requiere un grado de preparación para poder identificarla, sobrellevarla y superarla como aparentemente esta ocurriendo en este caso.

Por lo tanto, la pregunta es si estamos preparados para convivir con el virus con el conocimiento que tenemos y las herramientas que hemos logrado para controlarlo.

Seguramente el virus va a seguir circulando y mutando, y con ello desafiando a las vacunas, pero al menos mucho hemos apren-

dido sobre qué hay que hacer y qué no hay que hacer. Lo que no debemos hacer es bajar la guardia, ya que virus como el de sarampión o paperas, entre otros, nos han enseñado que pueden estar controlados y en cualquier momento producir brotes epidémicos con una proyección pandémica. El sarampión, virus altamente contagioso, ha sido una lección que nos dejó sobre la importancia de la vacunación en el mundo. Con una fuerte campaña de vacunación se controló al sarampión en el 2000, pero luego un descenso de la vacunación en el 2006 generó miles de casos en Estados Unidos y partir del 2016 se ha producido un aumento sostenido en diferentes continentes. Esto es un llamado de atención para reforzar la vacunación en el mundo de manera de controlar la enfermedad infecciosa. Con el SARS-CoV-2 parece ocurrir lo mismo y por eso la importancia de la vacunación y las dosis de refuerzo que permiten controlar a las nuevas variantes y subvariantes emergentes. ■



ESCUELA PARA GRADUADOS

POR LA EDUCACIÓN CONTINUA Y PERMANENTE

- DIPLOMATURAS
- CURSOS REGULARES
- CURSOS INTENSIVOS
- CURSOS VIRTUALES
- JORNADAS

INFORMES E INSCRIPCIÓN:

✉ escuela@solp.org.ar

☎ 221-6833128



**SOCIEDAD
ODONTOLÓGICA**