

PUNTO DE VISTA EN PERSPECTIVA : COVID-19

Aroma de una vacuna

1. Frances E. Lund ¹,

2. Troy D. Randall ²

1. ¹ Departamento de Microbiología, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE. UU.

2. ² División de Inmunología Clínica y Reumatología, Departamento de Medicina, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE. UU.

1. Correo electrónico: randallt@uab.edu

Science 23 de julio de 2021:Vol. 373, Número 6553, págs. 397-399

DOI: 10.1126 / science.abg9857

El altamente contagioso SARS-CoV-2 infecta el tracto respiratorio y se transmite, en parte, por las gotitas respiratorias y los aerosoles. En consecuencia, se alienta a las personas no vacunadas a que usen máscaras en público, se pongan en cuarentena si presentan síntomas y practiquen el distanciamiento social. A pesar de estas precauciones, millones están muriendo. A medida que la pandemia pasa factura, las vacunas vuelven a ser noticia de primera plana, en particular por la velocidad de su desarrollo y el éxito de las vacunas de ARN mensajero (ARNm). Sin embargo, dado el tropismo respiratorio del virus, parece sorprendente que solo siete de las casi 100 vacunas contra el SARS-CoV-2 que se encuentran actualmente en ensayos clínicos se administren por vía intranasal. Las ventajas de las vacunas intranasales incluyen la administración sin aguja y el suministro de antígeno al sitio de infección, y la estimulación de la inmunidad a nivel de la mucosa respiratoria.

La idea, de que la vacunación intranasal protege preferentemente al tracto respiratorio, no es nueva: el desarrollo de la vacuna antigripal viva atenuada aprobada por la FDA de los Estados Unidos comenzó en la década de 1960. Los inmunólogos saben desde hace mucho tiempo que la infección nasal o la vacunación provocan una respuesta de inmunoglobulina A (IgA) tanto en el suero como en los fluidos respiratorios, mientras que las vacunas intramusculares provocan principalmente IgG sérica. La IgA es particularmente importante en las vías respiratorias superiores y los conductos nasales, donde se transporta activamente a través del epitelio y se libera en la luz de las vías respiratorias como un dímero unido al componente secretor, una configuración estabilizadora que le permite neutralizar de manera más efectiva virus como el SARS-CoV-2 ([1](#)). Por el contrario, la IgG ingresa y protege la parte inferior del pulmón a través de una trasudación pasiva a través del epitelio alveolar delgado ([2](#)). La IgG también se encuentra en el tracto respiratorio superior y los conductos nasales, quizás transportada desde la parte inferior del pulmón por la escalera mecánica mucociliar. Sin embargo, la protección de los conductos nasales por IgG solo se logra a concentraciones séricas elevadas ([2](#)). En consecuencia, solo las vacunas intramusculares, que provocan títulos elevados de IgG sérica, pueden reducir los títulos virales en los pulmones y las fosas nasales.

Las células T CD8 + son otro componente importante de la inmunidad antiviral y matan directamente las células infectadas por virus, reduciendo así la replicación viral y acelerando la eliminación y recuperación viral. Algunas células T CD8 + activadas se convierten en células de

memoria, que por sí mismas no previenen la infección, pero están preparadas para una reactivación rápida y una función efectora. En particular, las células B y T cebadas por la vacunación o la infección de la mucosa, expresan receptores que promueven la localización en los sitios de la mucosa como células secretoras de anticuerpos de larga vida, o como células de memoria residentes en el tejido. Los linfocitos B y T de memoria residentes en el pulmón y en los conductos nasales actúan como primeros respondedores no redundantes para desafiar la infección, y son esenciales para una rápida eliminación del virus ([3](#), [4](#)). La colocación de células de memoria residentes en tejidos en el tracto respiratorio requiere que éstas encuentren los antígenos en el tracto respiratorio ([3](#), [5](#)), lo que significa que las vacunas diseñadas para reclutar células de memoria residentes en el tracto respiratorio deben administrarse por vía intranasal.

En comparación con las vacunas intramusculares, las vacunas intranasales proporcionan 2 capas adicionales de protección: la IgA provocada por la vacuna, y las células B y T de memoria residentes en la mucosa respiratoria, que proporcionan una barrera eficaz contra la infección en esos sitios; e incluso si la infección ocurre, tal vez por una variante viral, las células B y T de memoria residente de reactividad cruzada, que encuentran el antígeno antes y responden más rápidamente que las células de memoria sistémica, impiden la replicación viral y reducen la diseminación y transmisión viral (ver la **figura**).

De las 7 vacunas contra el SARS-CoV-2 que se están probando para la administración intranasal, 6 son virus vivos atenuados o vacunas vectorizadas por virus, y una es una vacuna de subunidades de proteínas. Los virus atenuados, y los vectores virales que codifican antígenos de las vacunas, son particularmente útiles para la inmunización intranasal porque el proceso de infección rompe eficazmente el epitelio y es intrínsecamente inmunogénico. Debido a que los antígenos de las vacunas son expresados por células infectadas, la presentación de antígenos se produce a través de la vía de clase I y desencadena eficazmente las respuestas de las células T CD8 +, una ventaja sobre las vacunas de subunidades de proteínas que interactúan poco con las células T CD8 +.

Los estudios preclínicos de vacunas vectorizadas por adenovirus que expresan la proteína receptora espiga del huésped del SARS-CoV-2 o su dominio de unión al receptor (RBD) demuestran que la administración intranasal desencadena respuestas de IgG sérica neutralizantes del virus de larga duración, así como IgA y CD8 específicas de antígeno ([6](#) - [8](#)). Además, tanto la vacunación intranasal, como intramuscular con vacunas vectorizadas por adenovirus, protegen contra la neumonía y la pérdida de peso después de una infección de provocación. Sin embargo, los animales vacunados por vía intramuscular aún excretan el virus por las fosas nasales, mientras que los animales vacunados por vía intranasal tienen una replicación y excreción viral reducida tanto en los pulmones como en las fosas nasales ([8](#)).

“... es sorprendente qué solo 7 de las cerca de 100 vacunas contra el SARS-CoV-2 que se están desarrollando actualmente en ensayos clínicos, se administren por vía intranasal.”

Los adenovirus son patógenos humanos naturales, y muchos adultos han estado expuestos a una o más cepas, lo que significa que pueden tener anticuerpos antivectoriales que perjudican la eficacia de la vacuna (interferencia negativa). Sin embargo, la vacuna contra la influenza intranasal con vector de Ad5 (NasoVAX), administrada en dosis altas, funciona de manera similar en individuos seropositivos y seronegativos para Ad5 ([9](#)), quizás porque el volumen de inoculación diluye las concentraciones de anticuerpos locales. Sin embargo, en un intento por evitar cualquier interferencia negativa potencial, algunos desarrolladores están usando cepas raras de adenovirus humanos o adenovirus de chimpancé, a los que la mayoría de los humanos no han estado expuestos.

La vacuna SARS-CoV-2 con vector de influenza que está desarrollando la Universidad de Hong Kong puede enfrentar obstáculos relacionados. La delección del gen del virus de la influenza que codifica la proteína no estructural 1 (NS1) atenúa fuertemente el vector y permite a los desarrolladores reemplazar NS1 con el pico-RBD del SARS-CoV-2. Al igual que las vacunas vectorizadas por adenovirus, esta también debería provocar IgA en mucosa contra RBD y colocar células de memoria residentes en el tracto respiratorio. Sin embargo, la interferencia negativa de los anticuerpos preexistentes contra el vector de la influenza puede afectar su eficacia. De manera similar, Meissa Vaccines desarrolló un vector de virus respiratorio sincitial vivo atenuado (RSV) en el que reemplazó las proteínas receptoras del huésped RSV F y G con un pico de SARS-CoV-2. Administrado por vía intranasal, el virus quimérico debería provocar inmunidad mucosa. Notablemente, el cambio en las proteínas de la superficie probablemente alterará el tropismo celular del virus y quizás su inmunogenicidad. Los anticuerpos preexistentes contra el RSV no deberían interferir con la vacunación, pero los anticuerpos preexistentes contra el pico pueden neutralizarlo.

Intranasal SARS-CoV-2 vaccines in clinical trials

NAME	DEVELOPER	TYPE (ANTIGEN)	CLINICAL TRIAL
ChAdOx1-S	University of Oxford	Chimp adenovirus vector (spike)	NCT04816019 (phase 1)
AdCOVID	Altimune	Adenovirus 5 vector (RBD)	NCT04679909 (phase 1)
BBV154	Bharat Biotech	Simian adenovirus vector (spike)	NCT04751682 (phase 1)
DelNS1-nCoV-RBD LAIV	University of Hong Kong	Live attenuated influenza virus (RBD)	NCT04809389 (phase 1)
MV-014-212	Meissa Vaccines	Live attenuated RSV (spike)	NCT04798001 (phase 1)
COVI-VAC	Codagenix	Live attenuated SARS-CoV-2	NCT04619628 (phase 1)
CIBG-669	Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Cuba	Protein subunit AgnHB (RBD)	RPCEC00000345 (phase 1/2)

HB, hepatitis B virus; RBD, receptor binding domain; RSV, respiratory syncytial virus; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Las vacunas intranasales de SARS-CoV-2 atenuadas vivas también deberían provocar de forma eficaz respuestas de IgA en mucosas y células de memoria residentes en el tracto respiratorio. A diferencia de las vacunas vectorizadas que solo expresan pico o RBD, el SARS-CoV-2 vivo atenuado tiene la ventaja de expresar (y potencialmente provocar respuestas inmunitarias contra) todas las proteínas virales, lo que confiere inmunidad de amplio espectro que debería reaccionar de forma cruzada y proporcionar algún nivel de inmunidad contra las cepas variantes de SARS-CoV-2. Aunque las técnicas moleculares modernas minimizan el riesgo de reversión, los virus vivos atenuados conservan la capacidad de replicación y están contraindicados para lactantes <2 años, personas > 49 años o personas inmunodeprimidas. Las vacunas basadas en SARS-CoV-2 vivo y atenuado y en VSR expresando S, también pueden tener el potencial de generar síntomas neurológicos (10)

La experiencia pasada con la vacuna antigripal viva atenuada será relevante. En los niños, dicha vacuna intranasal es generalmente superior a la vacunación intramuscular (11). Este éxito probablemente refleja la ingenuidad inmunológica de los niños (la mayoría no ha estado expuesta al virus de la influenza). Como resultado, no existe una barrera inmune para la infección por vacuna antigripal viva atenuada en los conductos nasales y la “toma” de la vacuna es eficiente, lo que lleva a respuestas de IgA mucosas robustas y la colocación de células de memoria residentes en los tejidos en las vías respiratorias. La vacuna antigripal viva atenuada también es eficaz en adultos, pero no necesariamente mejor que la vacunación intramuscular (11), en parte porque una infección previa por el virus de la influenza ha establecido una línea de base de inmunidad que afecta la infectividad de la intranasal. En consecuencia, las vacunas vivas atenuadas contra el SARS-CoV-2 pueden provocar una protección sólida en individuos sin experiencia, pero los individuos previamente expuestos pueden tener suficiente inmunidad para neutralizar la vacuna, volviéndola ineficaz incluso como refuerzo.

Sólo una de las vacunas intranasales en ensayos clínicos es inerte: la CIBG-669 de Cuba, que consiste en RBD vinculado al antígeno central del virus de la hepatitis B, un potente estimulador de las células T. Debido a que las vacunas inertes no dependen de la infección o la expresión genética, no pueden ser neutralizadas por anticuerpos preexistentes. Sin embargo, las proteínas solubles suministradas a los conductos nasales no rompen eficazmente el epitelio. En su lugar, deben ser transportados a través de la barrera epitelial por células especializadas en microfold (M) (12), que entregan antígenos a las células inmunes debajo del epitelio.

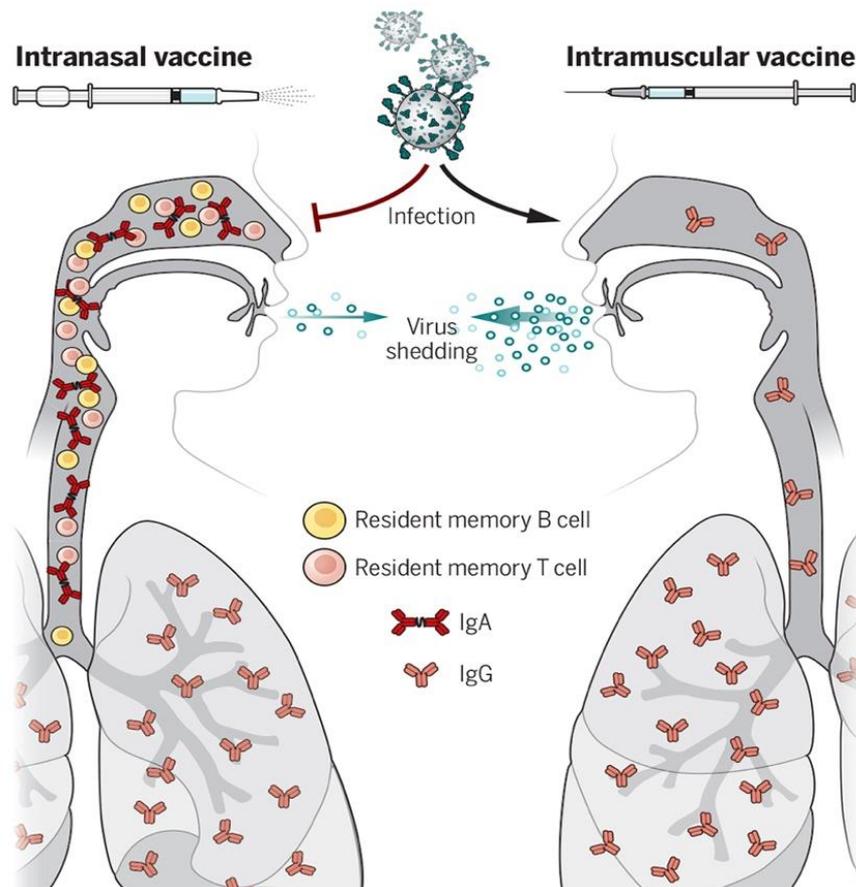
Notablemente ausentes de la lista de vacunas intranasales están las formuladas como ARNm encapsulado en lípidos. Administradas por vía intramuscular, las vacunas de ARNm provocan altos títulos de IgG sérica contra antígenos codificados. Los estudios en roedores sugieren que las vacunas de ARNm también son eficaces cuando se administran por vía intranasal (13). Sin embargo, es importante distinguir la administración intranasal y la vacunación nasal. Los roedores a menudo son anestesiados para la vacunación intranasal y la infección, lo que hace que tomen respiraciones lentas y profundas que llevan el inóculo hasta el pulmón. Como resultado, gran parte de la literatura (incluidas algunas citadas aquí) sobre la vacunación intranasal en roedores en realidad se refiere a la vacunación intrapulmonar, que puede proporcionar una protección más completa que la vacunación estrictamente nasal. Sin

embargo, las células de memoria residentes en las fosas nasales pueden prevenir la diseminación del virus al pulmón (4). Dado que la administración de la vacuna al tracto respiratorio inferior puede causar directamente inflamación o puede exacerbar afecciones como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las vacunas intranasales se administran típicamente a humanos de una manera que previene la administración de antígenos a los pulmones.

La formulación de lípidos es fundamental para la estabilidad de la vacuna de ARNm, para el direccionamiento celular y para liberar el ARNm al citosol. Por lo tanto, el éxito futuro de las vacunas de ARNm intranasal probablemente dependerá del desarrollo de nanopartículas de lípidos que se dirijan a los tipos de células apropiados en los conductos nasales. A diferencia de los virus y los vectores virales, las nanopartículas lipídicas carecen de proteínas en su superficie y no deben ser neutralizadas por anticuerpos, lo que hace que la misma formulación sea viable para la vacunación repetida. Sin embargo, los eventos adversos como la fatiga y el malestar están frecuentemente relacionados con la vacunación con ARNm. Por lo tanto, las vacunas de ARNm intranasal deben desarrollarse con precaución para evitar efectos secundarios y reactogenicidad.

Routes of vaccination

Immunoglobulin A (IgA) and resident memory B and T cells in the nasal passages and upper airways are elicited by intranasal vaccination and prevent infection and reduce virus shedding. Serum IgG elicited by intramuscular vaccination transudates into the lungs and prevents pulmonary infection but allows infection in the nasal passages and virus shedding.



En última instancia, el objetivo de la vacunación es provocar una inmunidad protectora de larga duración. Sin embargo, la duración de las respuestas de los anticuerpos séricos varía considerablemente, dependiendo de los atributos poco conocidos del antígeno iniciador (14). Las respuestas de anticuerpos de las mucosas a menudo se consideran de corta duración, pero su duración real puede depender de cómo se encuentre el antígeno. De manera similar, las células T recirculantes de memoria central se auto-renuevan y persisten durante períodos prolongados, mientras que las células T de memoria residentes en los pulmones disminuyen con relativa rapidez, más para las células T CD8⁺ que para las CD4⁺ Células T. Por tanto, las vacunas intranasales pueden tener que equilibrar el objetivo de la inmunidad local en el tracto respiratorio con la longevidad de la inmunidad sistémica. Sin embargo, las estrategias de vacunación eficaces no necesitan limitarse a una única vía. De hecho, las células de memoria cebadas por la vacunación intramuscular pueden ser "empujadas" hacia los sitios de la mucosa mediante la vacunación posterior de la mucosa (15). Por lo tanto, la estrategia de vacunación ideal puede utilizar una vacuna intramuscular para provocar una respuesta IgG sistémica de larga duración y un amplio repertorio de células B y T de memoria central, seguida de un refuerzo intranasal que recluta células B y T de memoria en las fosas nasales y guía su diferenciación hacia la protección de la mucosa, incluida la secreción de IgA y las células de memoria residentes en el tejido en el tracto respiratorio.

REFERENCIAS Y NOTAS

1. Z. Wang y col., *Sci. Transl. Medicina*. 13 , eabf1555 (2021).Resumen / Texto completo GRATISGoogle Académico
2. KB Renegary y col., *J. Immunol.* 173 , 1978 (2004).Resumen / Texto completo GRATISGoogle Académico
3. SR Allie y col., *Nat. Immunol.* 20 , 97 (2019).CrossRefPubMedGoogle Académico
4. A. Pizzolla y col., *Sci. Immunol.* 2 , eaam6970 (2017).Resumen / Texto completo GRATISGoogle Académico
5. SR McMaster y col., *Mucosal Immunol.* 11 , 1071 (2018).CrossRefGoogle Académico
6. AO Hassan y col., *bioRxiv* 10.1101 / 2021.05.08.443267 (2021).Google Académico
7. RG King y col., *bioRxiv* 10.1101 / 2020.10.10.331348 (2020).Google Académico
8. N. van Doremalen y col., *bioRxiv* 10.1101 / 2021.01.09.426058 (2021).Google Académico
9. S. Taskery y col., *Vacunas (Basilea)* 9 , 224 (2021).Google Académico
10. T. Salomón, *Nat. Rev. Neurol.* 17 , 65 (2021).Google Académico
11. KG Mohn y col., *Hum. Vacuna. Immunother.* 14 , 571 (2018).CrossRefGoogle Académico
12. H. Kiyono, S. Fukuyama, *Nat. Rev. Immunol.* 4 , 699 (2004).CrossRefPubMedWeb de la CienciaGoogle Académico
13. JC Lorenzi y col., *BMC Biotechnol.* 10 , 77 (2010).CrossRefPubMedGoogle Académico
14. IJ Amanna y col., *N. Engl. J. Med.* 357 , 1903 (2007).CrossRefPubMedWeb de la CienciaGoogle Académico
15. H. Shin , A. Iwasaki, *Nature* 491 , 463 (2012).CrossRefPubMedWeb de la CienciaGoogle Académico