

Investigación. Pese a estar en pleno reparto de las dosis, cientos de laboratorios de todo el mundo siguen trabajando en nuevas inyecciones contra la covid-19. «Esta carrera también va de generar conocimiento que pueda ser útil para otras enfermedades», señalan los científicos.

La búsqueda de más vacunas no se detiene

▶ Los expertos explican que estos trabajos en fármacos covid pueden dar lugar a nuevos tratamientos de lucha contra el cáncer

VALENTINA RAFFIO. BARCELONA

■ Mientras el mundo asiste al reparto (desigual y escaso) de las primeras vacunas contra la covid-19, en los laboratorios de todo el globo se sigue investigando la viabilidad de varios centenares de inmunizaciones más. «La carrera por la vacuna no solo va del primero que llega. También va de generar conocimiento

que pueda ser útil para otras enfermedades y, sobre todo, de estar preparados para las crisis sanitarias del futuro», resume Salvador Borrós Gómez, director del Institut de Química de Sarrià (IQS) y líder de un equipo que trabaja en un prototipo de vacuna que, si todo va bien, podría estar listo en un año.

Este fármaco experimental, bau-

tizada como CoviNanoVax, está basada en ARN mensajero, como la de Pfizer-BioNtech y Moderna. Pero a diferencia de las fórmulas ya en el mercado, la inmunización española se podría conservar nueve meses a temperatura de nevera (y no a -20 o -80 grados, como sus homólogas). «Como cada vacuna utiliza un fragmento

diferente del virus, cuantas más haya disponibles, más cobertura tendremos ante mutaciones y variantes emergentes del virus», dice Cristina Fornaguera i Puigvert, investigadora principal del proyecto.

Tras nueve frenéticos meses de investigación, los científicos hablan de su vacuna experimental con esperanza. La fórmula ya ha superado la fase preclínica de la investigación, donde se pone a prueba su seguridad, y ha superado el escollo de demostrar su eficacia en ratones. Ahora, pues, el medicamento ya podría dar el salto a la fase clínica y empezar a testarse en voluntarios humanos. «La buena noticia no solo es que estamos más cerca de una nueva vacuna contra la covid-19. La buena noticia es que estas investigaciones provocarán un cambio en muchísimas otras terapias», esgrime Borrós. «Gracias a esto, puede que en unos años tengamos vacunas contra varios tipos de cáncer», añade el científico.

Las vacunas se han diseñado sobre hombros de gigantes. O mejor dicho, sobre décadas de investigación que en su día no parecían tener una aplicación inmediata y que ahora se disponen a salvar el mundo. «Nosotros empezamos a trabajar en esta vacuna el día 1 de mayo, pero ya llevábamos desde 2012 trabajando con este tipo de tecnología», recalca Fornaguera. «Sabemos que las vacunas de ARNm son más seguras que las convencionales porque, al tener una estabilidad muy baja, en 24 horas están eliminadas de nuestro cuerpo, por lo que no se pueden producir problemas de acumulación», resume la investigadora sobre el triunfo de estas fórmulas frente a la covid-19.

Según el último balance de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un 12% de las vacunas contra la covid-19 en fase clínica están basadas en ARN mensajero, así como el 10% de las inyecciones registradas durante su fase preclínica. Aun siendo minoría, las vacunas ba-

PASA A LA PÁGINA SIGUIENTE ▶

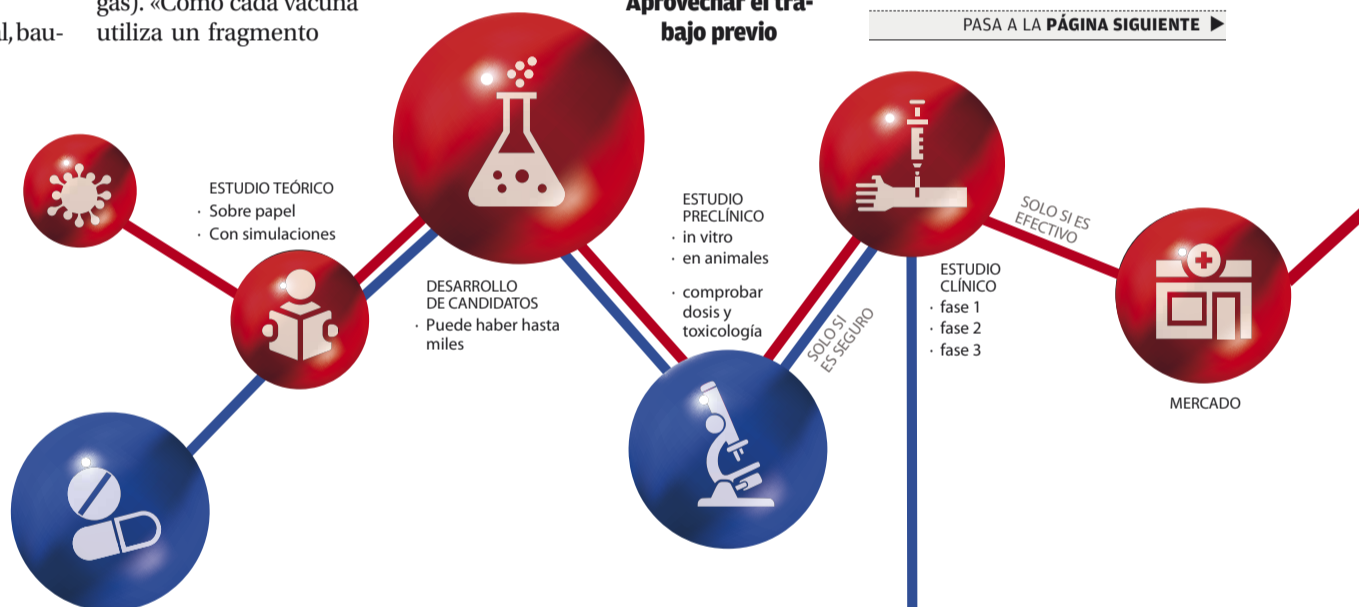
Cómo se investiga un fármaco o una vacuna

VACUNA

- Estudio del virus
- Formular un antígeno desde cero

MEDICAMENTO

- Busca entre los fármacos existentes
- Reposicionar fármacos ya aprobados



Experimento. El nefrólogo Daniel Batlle relata su hallazgo de un medicamento experimental. Un estudio del doctor afincado en EE UU sobre enfermedades renales podría llevar a tratar el coronavirus, que utiliza la enzima ECA2 para unirse a las células.

La senda que conduce al fármaco más eficaz

▶ Un año después del inicio de la pandemia aún no se ha encontrado un remedio frente al virus aunque la ciencia apunte hacia la esperanza

V.RAFFIO. BARCELONA

■ No hay fórmula mágica para diseñar un medicamento contra la covid-19. Tampoco para idear una vacuna. Pero tras un año de pandemia, la ciencia ya ha puesto sobre la mesa varias inmunizaciones contra el coronavirus, aunque todavía no ha dado con un tratamiento seguro y eficaz para curar a los pacientes infectados.

Hace ya meses que equipos de investigación de todo el mundo rebuscan en el botiquín de fármacos, moléculas y compuestos ya aprobados para ver si alguno es efectivo contra el coronavirus. Por ahora, solo se han hallado fármacos esperanzadores pero ninguno definitivo.

Encontrar un medicamento contra la covid-19, ponerlo a

prueba y lograr su autorización no es fácil. Muestra de ello, la historia que explica en primera persona el doctor Daniel Batlle, nefrólogo español afincado en EE UU que ha dado con un fármaco experimental que, de salir adelante, abriría una brecha de esperanza para los contagiados. «El gran reto de los tratamientos es que, a diferencia de las vacunas, deben ga-

narle la batalla al virus en pacientes enfermos. Porque cuando un paciente ya ha sido infectado es muy complicado hallar algo que suprima la replicación del virus», subraya en una entrevista con este periódico.

Un largo trabajo

Esta historia empieza, cómo no, en un laboratorio. En la Universidad de Northwestern, en Chicago, para ser exactos. Ahí es donde el equipo del doctor Batlle lleva más de 15 años estudiando una molécula muy específica; la enzima convertidora de angiotensina 2 (o ECA2, para los ami-

gos). El objetivo inicial era entender cómo utilizar esta molécula para tratar enfermedades renales. Casualidades de la vida, o de la ciencia, que años más tarde se descubriera que esta enzima también es una de las llaves de entrada que usan los coronavirus para infectar las células.

«En enero de 2020, poco después de la detección de los primeros casos, se descubrió que el coronavirus SARS-CoV-2

también utilizaba la enzima ECA2 para unirse a las células. Entonces nos dimos cuenta de que quizá todo lo que habíamos estado investigando se podía aplicar para tratar esta enfermedad», relata.

La estrategia es la siguien-

2.600
ensayos clínicos
en marcha

172
sobre tratamientos

Estudios realizados con:

- hidroxcloroquina
- lopinavir
- ritonavir
- interferón
- remdesivir

Ninguno ha demostrado reducir la mortalidad o la gravedad de la enfermedad

PASA A LA PÁGINA SIGUIENTE ▶



10

vacunas aprobadas por alguna agencia del medicamento



83

en estudio clínico



▶ VIENE DE LA PÁGINA ANTERIOR

sadas en esta tecnología han sido las más rápidas en avanzar. Pfizer y Moderna, de hecho, fueron las primeras en lograr el visto bueno de organismos reguladores y autoridades sanitarias.

La inversión

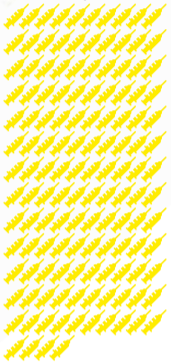
Llegados a este punto, pues, serán muchos los que se planteen la siguiente pregunta: ¿cuál es el factor que marca la diferencia entre una vacuna y la otra? «La inversión», resumen al unísono los científicos del IQS. El proyecto CoviNanoVax recibió 193.000 euros de financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación y el Instituto de Salud Carlos III. Pfizer desarrolló su fórmula con casi 500 millones de dólares, mientras que Moderna contó

con unos 600 millones para el mismo cometido. Las comparaciones, claro está, son odiosas. Pero ayudan a poner estas investigaciones en contexto. «No solo basta con tener una buena idea y buenos resultados; si queremos dar el salto a los estudios clínicos necesitamos una inversión de varias magnitudes mayor», esgrime Borrós en referencia no solo a su estudio, sino a un déficit que frena el desarrollo de una infinidad de medicamentos experimentales.

Incluso si el proyecto lograra financiación y la vacuna saliera adelante, habrá que ver si España dispone de infraestructuras para fabricar el compuesto. «No estamos hablando de una tecnología complicada, pero sí de algo nuevo que requiere una inversión», explica Fornaguera. «Producir este tipo de vacunas a gran escala no se logra multiplicando por 10 todos los procesos. Se necesita tiempo para ajustar los parámetros», recalca sobre las complicaciones en la producción de las fórmulas que, sin ir más lejos, han acaparado titulares estos últimos meses. De momento, los científicos se muestran optimistas con la idea de que su investigación supone un paso adelante en el conocimiento.

134

en preclínica



▶ VIENE DE LA PÁGINA ANTERIOR

te. Sabemos que, en cuanto el coronavirus infecta a un paciente, el virus empieza a buscar vías para replicarse dentro del organismo. Su estrategia es sencilla pero efectiva; el patógeno busca proteínas ECA2 porque en ellas está la llave de entrada a las células de pulmones, arterias, riñón e intestino, entre otros. Pero, ¿y si se utilizara esta misma enzima para despistar al virus? «El plan es lanzar un cebo al virus. Despistarlos con estas moléculas modificadas para que no infecte a las células usando el receptor natural», explica Batlle.

«Ya tenemos lista una proteína soluble que puede durar hasta tres días en circulación. También tenemos pruebas *in vitro* y ya hemos publicado estudios en animales de laboratorio. Ahora nos falta dar el salto para probarlo en pacientes, pero tenemos resultados muy esperanzadores», esgrime el doctor. Y es ahí donde las trabas logísticas y de financiamiento estancan muchos de los proyectos clínicos. La investigación del equipo de Batlle solo es un ejemplo de esto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay alrededor de 2.600 ensayos clínicos en curso sobre covid-19. Al menos 172 de ellos ponen a prueba tratamientos contra el coronavirus en pacientes. A estos habría que sumarles los cientos, quizá miles, de proyectos que se están investigando en los laboratorios. Prácticamente desde cero. En Barcelona, por ejemplo, el Centro Nacional de Supercomputación tiene en marcha un proyecto para testar virtualmente la eficacia de cientos de fármacos y trasladar así los resultados más prometedores a los laboratorios. Pero el proceso en sí no es para nada fácil.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay alrededor de 2.600 ensayos clínicos en curso sobre covid-19. Al menos 172 de ellos ponen a prueba tratamientos contra el coronavirus en pacientes. A estos habría que sumarles los cientos, quizá miles, de proyectos que se están investigando en los laboratorios. Prácticamente desde cero. En Barcelona, por ejemplo, el Centro Nacional de Supercomputación tiene en marcha un proyecto para testar virtualmente la eficacia de cientos de fármacos y trasladar así los resultados más prometedores a los laboratorios. Pero el proceso en sí no es para nada fácil.

Trabas logísticas y financieras

Batlle, desde su experiencia, resume las dos principales trabas de la investigación clínica. Las complicaciones logísticas y la falta de financiación. «Hay estudios sobre

covid-19 que solo se pueden realizar en laboratorios de máxima seguridad, de nivel 3. Hay poquísimas instalaciones así en el mundo. El acceso está muy limitado y, además, es carísimo», esgrime el doctor. Sobre la falta de fondos, el científico afirma que, aunque este último año se haya invertido más que nunca en la investigación, «se han dedicado muchísimos más recursos a las vacunas que a los tratamientos». «La carrera científica era para dar con una vacuna porque es mucho más sencillo prevenir que curar», añade.

El ensayo clínico sobre tratamientos mayor hasta la fecha ha concluido que los cinco medicamentos más prometedores no son efectivos ni para reducir la mortalidad ni para mitigar el impacto del virus en pacientes graves. El uso de hidroxiquina, lopinavir, ritonavir, interferón o remdesivir no es la respuesta para enfermos de covid. La búsqueda de un tratamiento seguro, efectivo y asequible, pues, sigue siendo tan necesario como el primer día.

Vías alternativas. Científicos de todo el mundo están desarrollando vacunas intranasales para prevenir, incluso con una sola dosis, los casos de coronavirus.

La nariz como solución

▶ Los proyectos nasales buscan detener los contagios de manera más efectiva y bloquear la propagación de las cepas

RAFA LÓPEZ. VALÈNCIA

■ La pandemia es un problema de narices. Literalmente. La covid-19 penetra en el organismo humano sobre todo a través de la nariz -algo que deberían recordar quienes la dejan asomar sobre la mascarilla-, por lo que el apéndice nasal es la autopista que toma el microbio hacia los pulmones y el cerebro, y también la primera barrera defensiva. Por eso algunos proyectos de vacunas esperanzadores, como el del valenciano Luis Enjuanes, apuntan a la nariz y prometen detener los contagios.

Como explica José Jiménez, investigador de coronavirus en el departamento de enfermedades infecciosas del King's College de Londres, la infección entra por las vías respiratorias altas, donde se producen anticuerpos IgA, y luego pasa a las vías respiratorias bajas (pulmones), donde se generan anticuerpos IgG. Las vacunas intramusculares o intradérmicas, como las actualmente en uso en España, estimulan principalmente los anticuerpos IgG, que protegen en las vías respiratorias bajas, evitando los síntomas graves, pero el virus puede multiplicarse en las vías altas.

Ahí estriba la diferencia entre la denominada inmunidad funcional -la persona es contagiosa pero padece menos síntomas- y la inmunidad esterilizante, que evita la infección, y es la que persiguen las vacunas administradas por la nariz. Como cuenta el profesor de Medicina Molecular Eric Topol en la revista 'Scientific American', «están diseñadas para reforzar las defensas en la mucosa, lo que desencadena la producción de un anticuerpo conocido como inmunoglobulina A [IgA], que puede bloquear la infección».

Una sola dosis muy potente

Las vacunas nasales no solo protegerían al receptor, también se impediría la propagación de las nuevas variantes y la posible aparición de otras más transmisibles o resistentes a las vacunas. «Este virus entra prioritariamente en nuestro organismo a través de las vías respirato-



LEVANTE-EMV

Luis Enjuanes.

rias, por eso, si administras la vacuna intranasalmente, inmunizas esa zona y la protección es mayor. Vamos a por una vacuna intranasal y de una sola dosis muy potente», explica Enjuanes, responsable de uno de los tres proyectos de vacunas en el CSIC.

No es el único en marcha. En EE UU está en desarrollo una fórmula intranasal basada en un SARS-CoV-2 atenuado, en el que se han eliminado dos genes de virulencia, y que, según el virólogo Javier Cantón, «sería la vacuna definitiva», ya que «la infección se detendría en la puerta de entrada». Además, la farmacéutica china CanSino ha recibido esta semana autorización para los ensayos clínicos de su vacuna intranasal.

Las vacunas por vía nasal prometen grandes resultados, pero a más largo plazo. El presidente de la Sociedad Española de Inmunología, Marcos López, recordó recientemente en 'El País' que servirán para «refinar y mejorar las inmunizaciones que ya tenemos» si, como se espera, este coronavirus termine siendo endémico y obliga a vacunar cada pocos años. «Tienen que generar inmunidad sistémica y local, ha apuntado en Twitter José Gómez Rial, inmunólogo del Hospital Clínico de Santiago de Compostela. Su desarrollo es más complejo, conocemos muy poco del sistema inmune en mucosas».