

Inmunopatogenia de la COVID-19, aspectos farmacológicos y toxicológicos de los candidatos vacunales.

Teresa Serrano Sánchez¹, Andrés Pedro Neto², Yolanda Jomarrón Martínez³, Jurek Guirola Fuentes⁴, Rafael Peláez Rodríguez⁵, Henry Mastrapa Ochoa⁶.

1. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Profesora e Investigadora Titular.
2. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Decano de la Facultad de Medicina de Malanje y Director del Centro de Investigación e información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola. Profesor Titular.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Medicina Intensiva y Emergencia del Adulto. Máster en Toxicología Clínica.
4. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer en Grado Toxicología. Máster en Prevención del uso indebido de drogas. Profesor Auxiliar.
5. Especialista de Segundo Grado en Toxicología. Máster en Toxicología Clínica. Profesor Asistente.
6. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Toxicología. Profesor Asistente.

Autor para la correspondencia: teresaserrano105@gmail.com

Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología, Angola. Facultad de Medicina de Malanje, Angola.

Resumen

Introducción: A finales de diciembre de 2019, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) fue identificado como el agente causal de una enfermedad llamada COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud. **Objetivo:** Describir la inmunopatogenia de la COVID-19, así como los aspectos farmacológicos y toxicológicos de los candidatos vacunales. **Diseño Metodológico:** Se realizó una revisión de las características principales del SARS-CoV-2, morfología, estructura, y mecanismos de ingreso y salida de la célula. Se analizó la respuesta inmune específica y no específica. Finalmente, se efectuó un análisis de los aspectos farmacológicos y toxicológicos de los candidatos vacunales usados en la lucha contra la COVID-19. **Conclusiones:** La invasión del cuerpo humano por el virus SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune que puede o no ser efectiva en dependencia de factores internos o ajenos al huésped. El entendimiento de la respuesta inmunológica con la evaluación de las citocinas descritas, puede representar un escenario útil en la utilización de blancos para terapias efectivas. A pesar de los avances en los estudios a nivel mundial sobre los mecanismos de invasión y defensas frente al SARS-CoV-2, aún no existe una terapia efectiva, deben ser realizados otros estudios que permitan dirigir con mayor efectividad en los tratamientos actuales. En relación con este criterio, se deben tener en cuenta los aspectos farmacológicos y toxicológicos que sobre la salud humana pudieran tener los preparados vacunales.

Palabras clave: *Infección por SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmune, candidatos vacunales, aspectos farmacológicos y toxicológicos.*

Abstract:

Immunopathogenesis of COVID-19, pharmacological and toxicological aspects of vaccine candidates. Review article.

Introduction: At the end of December 2019, a new coronavirus (SARS-CoV-2) was identified as the causative agent of a disease called COVID-19 by the World Health Organization. **Objective:** To describe the immunopathogenesis of COVID-19, as well as the pharmacological and toxicological aspects of the vaccine candidates. **Methodological Design:** A review of the main characteristics of SARS-CoV-2, morphology, structure, and mechanisms of entry and exit of the cell was carried out. Specific and non-specific immune responses were analyzed. Finally, an analysis of the pharmacological and toxicological aspects of the vaccine candidates used in the fight against COVID-19 was carried out. **Conclusions:** The invasion of the human body by the SARS-CoV-2 virus induces an immune response that may or may not be effective depending on internal factors or factors outside the host. The understanding of the immune response with the evaluation of the described cytokines may represent a useful scenario in the use of targets for effective therapies. Despite the advances in worldwide studies on the invasion mechanisms and defenses against SARS-CoV-2, there is still no effective therapy; other studies should be carried out that allow more effective directing of current treatments. In relation to this criterion, the pharmacological and toxicological aspects that the vaccine preparations could have on human health must be taken into account.

Key words: *SARS-CoV-2 infection, COVID-19, immune response, vaccine candidates, pharmacological and toxicological aspects.*

Introducción:

A finales de diciembre de 2019, los centros de salud locales en Wuhan, provincia de Hubei, China, informaban sobre grupos de pacientes que presentaban una neumonía de etiología desconocida. ⁽¹⁾ Desde el principio, se advertía que estos grupos de pacientes estaban vinculados epidemiológicamente con un mercado mayorista de mariscos de la ciudad. ⁽²⁾ Posteriormente, científicos chinos identificaron al agente causal como un nuevo coronavirus (CoV) y su secuencia genómica se hizo pública. ^(3, 4) La Organización Mundial de la Salud (OMS), anunció el nombre oficial de la nueva afección, como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ⁽⁴⁾; y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo nombró SARS-CoV-2. ⁽⁵⁾ Hasta el día de hoy, 20 de Diciembre de 2020, la OMS ha reportado un total de 76 703 623 casos confirmados y 1 693 585 fallecidos. ⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 son variadas, que van desde una infección asintomática hasta una neumonía de leve a severa. ⁽⁷⁾ Los principales síntomas incluyen fiebre, tos seca, mialgia, fatiga, dificultad respiratoria, y en menor medida, diarrea, náuseas y vómitos. ⁽⁸⁾ Los adultos mayores y pacientes con comorbilidades subyacentes, tales como, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y/o enfermedad cardiovascular, pueden desarrollar cuadros de mayor gravedad como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y shock séptico, los que podrían conducir incluso a la muerte. ⁽⁹⁾

La respuesta inmune innata celular y humoral, representa la primera línea de defensa a los diferentes patógenos. Si el organismo no detiene la invasión a tiempo, y permite que el virus bloquee la defensa natural antiviral mediada por el interferón tipo I, el cuerpo será colonizado y sufrirá graves consecuencias. Por su parte, la inmunidad adaptativa tiene que identificar y crear resistencia específica contra los agentes biológicos o sustancias "no propias", produciendo anticuerpos y líneas celulares especializadas en la defensa contra tales agentes. Evidencias del SARS-CoV-1 sugieren que estos virus pueden bloquear la inmunidad antiviral mediada por el interferón. El linfocito T citotóxico (CD8+)

juega un rol fundamental en la resistencia antiviral. La evidencia indica que en la infección por la SARS-CoV-2, los linfocitos T sufren deterioro funcional, linfopenia y cambios en el patrón de citocina Th17, inapropiados para la inmunidad y supresión antiviral. ⁽¹⁰⁾

Desarrollo:

Caracterización de los Coronavirus:

Los coronavirus (CoV) son unos patógenos importantes en humanos y vertebrados. Los CoV se pueden dividir genotípica y serológicamente en cuatro géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. ⁽⁵⁾ Estos pueden infectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal y nervioso central de humanos, ganado, aves, murciélagos, ratones y muchos otros animales salvajes. ^(11,12) Los Alfa y Beta coronavirus infectan a los mamíferos, mientras que los Gamma y Delta coronavirus tienden a infectar a las aves, aunque, también algunos de ellos pueden transmitirse a los mamíferos. ^(5,11,13)

El SARS-CoV-2 se considera el séptimo miembro de la familia CoV, existiendo otros seis CoV causantes de enfermedades en humanos. Estos pueden ser clasificados de acuerdo con el grado de patogenicidad que provocan, ya sea baja o alta. Los CoV de baja patogenicidad corresponden a 229E, HKU1, OC43 y NL63, por lo general, estos causan enfermedades respiratorias leves. Por el contrario, los CoV de alta patogenicidad corresponden al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y al Síndrome Respiratorio Medio Oriente (MERS-CoV); todos de origen animal, los cuales infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores y pueden causar neumonía grave ⁽²⁾. Así, basado en la caracterización molecular, se clasificó al SARS-CoV-2 como un nuevo Betacoronavirus que también pertenece al mismo género de MERS y SARS. ^(14,15)

Morfología y estructura del SARS-CoV-2:

El SARS-CoV-2 tiene una morfología que lo distingue. Estudios realizados por microscopía electrónica han identificado que las partículas víricas poseen una forma circular con un diámetro que oscila entre 60 a 140 nm, y en el que sobresale unas espigas de 8 a 12 nm de longitud que le da aspecto de corona radiada, de ahí el nombre de coronavirus. ⁽¹⁴⁾

La estructura del virión tiene dos constituyentes principales: nucleocápside y una envoltura externa que protege al material genético y que está asociada con la proteína de la nucleocápside (N), la cual se halla fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. Posee diferentes proteínas que pueden ser clasificadas como estructurales y no estructurales. Forman parte de las proteínas estructurales la proteína S (spike), la M (membrana), la E (envoltura) y la N (Fig. 1). Las proteínas S, M y E están embebidas en la envoltura mientras que la N, forma parte del núcleo de la partícula vírica. Dentro de las proteínas no estructurales se encuentran la proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, 6, 7a, 7b, 8, 9 entre otras. ^(14,16)

Entre las funciones de las proteínas estructurales se encuentran facilitar la unión del virus al receptor de la célula huésped. De igual forma, ayuda a mantener la curvatura de la membrana, y la unión con la nucleocápside, favorecer el ensamblaje y liberación del virus, y en algunos casos formar parte de la nucleocápside al unirse al material genético viral. Algunas proteínas accesorias solo se hallan en algunos Betacoronavirus y su actividad esterasa facilita la entrada del virus en la célula huésped, además de promover su propagación. ⁽¹⁷⁾

Mecanismo de ingreso y salida del SARS-CoV-2 de la célula:

Ingreso del SARS-CoV-2:

La infección se inicia en la célula huésped cuando el virus se une a su receptor en la superficie celular. En el SARS-CoV-2, esta unión se da entre la proteína (S) del virus y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El receptor de ACE2 se haya expresado en el tracto respiratorio bajo, principalmente en células alveolares (neumocitos de tipo II), así como en corazón, riñón y vejiga. En la cavidad oral está altamente expresado en células epiteliales de la lengua, estómago, esófago e intestino. La proteína (S) del SARS-CoV-2 posee dos subunidades (S1 y S2). La subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2, mientras que la subunidad S2, determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. Para que el virus complete la entrada en la célula hospedera, la proteína (S) debe ser cortada o escindida por una enzima proteasa (TMPRSS2, por sus siglas en inglés, *transmembrane protease, serine 2*).

La escisión de la proteína (S) ocurre en 2 posiciones diferentes de la subunidad S2 facilitándose así, la entrada del virus mediante endocitosis. ^(4,12)

Traducción del genoma viral y transcripción de las proteínas del SARS-CoV-2:

Una vez completado el ingreso al citoplasma, la nucleocápside del virus se libera y permite la salida del RNA genómico viral. Esta secuencia de RNA actúa como un RNAm donde se transcribe directamente el gen de la replicasa viral (hacia el extremo 5') por medio de un marco de lectura abierto (ORF, por sus siglas en inglés, *open reading frame*): ORF1a y ORF 1ab, traducándose en las poliproteínas pp1a y pp1ab. Posteriormente, pp1a y pp1ab son procesadas proteolíticamente por enzimas proteasas lo que da lugar a la producción de las 16 proteínas no estructurales (nsps) designadas nsp1 a nsp16. Estas proteínas son necesarias para formar el llamado complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual, es ensamblado en vesículas de doble membrana originadas a partir del retículo endoplasmático. ^(4,18)

La mayoría de las nsps están implicadas en la replicación y transcripción genómica del virus, ejerciendo actividades enzimáticas de tipo proteasa, sin embargo, las funciones de algunas de ellas como nsp6, nsp7 y nsp8 son desconocidas. Se cree que podrían tener una función de desregulación de la respuesta inmune. Finalmente, el complejo RTC replica y sintetiza un conjunto de RNAm subgenómicos (sgRNA), que codifican para la elaboración de las proteínas estructurales principales (S), (M), (E), (N) y para las proteínas accesorias hacia el extremo 3'. ^(4,18)

Replicación del RNA, ensamblaje de las proteínas y salida de SARS-CoV-2 de la célula huésped:

En la replicación de los CoV como SARS-CoV-2, el RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) sirve de molde para sintetizar, inicialmente, una copia de RNA monocatenario de polaridad negativa (-ssRNA). A partir de esta copia de -ssRNA, se producirán las poliproteínas pp1a y pp1ab, las cuales, se procesarán y conformarán el complejo RTC. El complejo RTC, gracias a su actividad enzimática replicativa, crea nuevamente una copia del genoma +ssRNA original del virus a partir del molde de -ssRNA. El RNA genómico viral recientemente sintetizado, se asocia con la proteína (N)

formando la nucleocápside. Las proteínas estructurales (S), (M) y (E); y las proteínas accesorias, expresadas a partir de los sgRNA, son elaboradas en el retículo endoplasmático y posteriormente transportadas al complejo de Golgi donde serán ensambladas junto con la nucleocápside para producir nuevas partículas víricas, las que serán exportadas hacia la membrana plasmática celular en forma de vesículas, produciéndose así la liberación del virus. ^(4,12,16,18)

Inmunopatogenia:

Los principales componentes de la inmunidad que intervienen en la protección contra los agentes patógenos como el SARS-CoV-2, incluyen la inmunidad innata o natural. Estas comprenden las defensas bioquímicas, proteínas de fase aguda, interferones capaces de suprimir la replicación y diseminación viral en etapas tempranas e inducir una respuesta inmune adaptativa efectiva. También forma parte de la misma, las colicinas liberadas por gérmenes saprofitos en el intestino y vagina, la espermina en el semen, barreras físico/químicas como el moco, flujo de líquido (saliva, lágrimas), tos, estornudo, tapizado ciliar de la tráquea, piel, pH ácido del estómago y secreciones de las glándulas sebáceas, así como células que incluyen fagocitos polimorfonucleares y macrófagos. ^(19,20)

Por su parte, la inmunidad adaptativa o adquirida, que incluye moléculas con papel protector/ defensivo, se manifiesta a través de los anticuerpos producidos por células plasmáticas, derivadas de linfocitos B, células con capacidad reguladora como los linfocitos T cooperadores, y células con capacidad efectora como los linfocitos T citotóxicos, células asesinas naturales (NK, de sus siglas en inglés, *natural killer*), y macrófagos que adquieren su especificidad a través de anticuerpos. Los atributos de este tipo de inmunidad son la especificidad, diversidad, memoria, autoreconocimiento, y autolimitación. ^(19,20)

Inmunidad innata o natural:

Para que se produzca una respuesta antiviral, el sistema inmune innato detecta la infección mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), es decir, receptores que identifican moléculas intrínsecas presentes en los patógenos. Estas

moléculas intrínsecas corresponden a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). ^(12,16) Entre los receptores PRR se incluyen principalmente los de tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés, *toll-like receptor*), estos corresponden a proteínas transmembrana que presentan dos dominios, uno exterior que se une a los PAMPs y un dominio interior que inicia diferentes respuestas biológicas por la activación de vías o cascadas de señalización. ⁽¹⁶⁾

En el caso de la infección por SARS-CoV-2 los PAMPs se encuentran en el RNA. Cuando la proteína (S) de los CoV se une al receptor ACE2 de la célula huésped se fusiona con la membrana celular, se forma un endosoma donde el virus ingresa junto con su RNA. Los PAMPs asociados a este RNA son reconocidos por receptores tipo toll presentes en los endosomas como TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9. ^(9,12) Este evento de reconocimiento lleva a la activación de varias vías de señalización y de factores de transcripción, como el factor nuclear kappa beta (NFkB), proteína activadora (AP-1), que estimulan la expresión de genes que codifican proteínas para la inflamación como el TNF α , citocinas IL-1, IL-6 e IL-12 y las quimioquinas CCL2 y CXCL8 así como el factor de regulador del interferón 3 y 7 que promueven la producción de interferones (INFs) de tipo I (INF α e INF β). ^(9,12,21)

En los pacientes con SARS-CoV-2 la respuesta inmune no específica del INF de tipo I se induce tardíamente, lo que lleva a una pérdida del control viral con aparición de edema pulmonar, hipoxia severa y la acumulación de células inflamatorias en los pulmones, fibrosis de fase tardía del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) asociado a una inducción de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, CXCL-10 y TNF α) que pueden llevar al paciente a un fallo multiorgánico. ^(16,22) Los blancos principales de la respuesta inmune en pacientes con SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos alveolares de tipo II. ^(16,22)

Inmunidad adaptativa o adquirida:

La respuesta inmune mediada por linfocitos T es esencial en las infecciones virales. Se generan linfocitos T cooperadores (CD4+), que activan a los linfocitos B en la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) que son esenciales para matar a las

células infectadas por el virus directamente o por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Para el SARS-CoV, los determinantes antigénicos para los linfocitos T y B son las proteínas (S), (N), (M) y (E). En un estudio realizado en pacientes el número y función de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) fueron mayores que las respuestas de los linfocitos T cooperadores (CD4+). ^(23-28,29)

Por otro lado, las células T cooperadoras (CD4+) producen citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización NFκB produciéndose IL-17 que recluta monocitos y neutrófilos al sitio de la infección activándose la cascada de proteínas que incluye IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNFβ y MPC-1. La respuesta local inflamatoria implica señales paracrinas con moléculas pro y antiinflamatorias, así como mediadores de apoptosis celular. El reclutamiento de linfocitos mediado por citocinas y la consiguiente infección viral de estos, contribuye a la muerte linfocitaria, junto a la supresión de células NK y supresión de linfocitos T y B, originando una linfopenia que se correlaciona con la mortalidad, siendo un marcador de gravedad de infección por COVID-19, Fig. 2. ^(23-28,29)

Los anticuerpos neutralizantes pudieran estar dirigidos contra la proteína S del virus, inhibiendo la unión de este a su receptor. La inmunoglobulina M (IgM) se produce cuando la infección es más incipiente y tiende a desaparecer primero, mientras que la inmunoglobulina G (IgG) se produce en etapas más tardías y se mantiene más en el tiempo, pudiendo ser detectada en el suero de los pacientes infestados a los 14 días después de iniciada la enfermedad. Existen evidencias no concluyentes, que los pacientes sintomáticos para la COVID-19 puedan desarrollar memoria inmunológica y resistencia a la infección por SARS-CoV-2. ^(30,31)

Tormenta de citocinas en la COVID-19:

La tormenta de citocinas es una reacción inmunitaria grave que pone en peligro la vida. Una hipótesis propuesta ante el daño orgánico en pulmones y otros órganos afectados sugiere, que la carga viral provoca una respuesta inmune amplificada, con liberación masiva de citocinas en la sangre, con un ciclo de retroalimentación positiva. En estudios realizados por científicos chinos se encontró que pacientes que estaban en terapia

intensiva, tenían valores significativamente más altos de marcadores inflamatorios (IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP-1 y TNF α). Ante esto se atribuye a la IL-6 un papel preponderante en esta respuesta disregulada denominada "tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas". (29,32,33)

La respuesta inmune disregulada y el síndrome de liberación de citocinas debido a la sobre activación de la inmunidad innata y una linfodepleción de linfocitos T, caracterizan la presentación severa de la enfermedad. Estudios previos con coronavirus patógenos humanos, han propuesto una rápida replicación viral, inhibición del interferón por el virus, y activación de neutrófilos y monocito-macrófagos con citocinas IL-6 y TNF α como mediadores de la hiperinflamación. (32,31)

Síndrome de activación macrofágica:

El síndrome de activación macrofágica o linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, es un síndrome hiperinflamatorio que se caracteriza por hipercitoquinemia fulminante con insuficiencia multiorgánica, debido a proliferación incontrolada de linfocitos T activados y macrófagos que segregan gran cantidad de citocinas. Este estado se caracteriza clínicamente por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia que conduce a edema pulmonar y daño en diferentes órganos. Estos síntomas están relacionados con la tormenta de citocinas, detectándose en pacientes con infección por SARS-CoV-2, niveles elevados de estas moléculas, las cuales están incrementadas en dependencia de la gravedad del paciente. (34)

Los enfermos con neumonía por COVID-19, muestran marcadores serológicos asociados con el desarrollo del síndrome de activación macrofágica con liberación incontrolada de citocinas, y pruebas de función hepática alteradas con coagulopatías. (35) Acompañando a la respuesta macrofágica descontrolada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, observándose múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada. (33)

Daño al endotelio-alveolar provocado por el SARS-COV-2:

La invasión del SARS-CoV-2 principalmente a las células epiteliales del sistema respiratorio y neumocitos tipo II alveolares, provoca un reclutamiento de linfocitos mediados por citocinas, lo que induce una respuesta local inflamatoria. Esto implica el envío de señales paracrinas con liberación de moléculas pro y antiinflamatorias, así como acumulación de mediadores que producen apoptosis celular. En la estructura vascular, aparecen células endoteliales inflamatorias con lesiones locales y aumento de la permeabilidad, que facilita el paso de células inmunes hacia el sitio de la lesión provocando la activación de macrófagos alveolares, que producen destrucción del tejido con desprendimiento del epitelio pulmonar dañado y aparición de edema con aumento del intersticio Fig. 3. ^(31,33)

Aspectos farmacológicos y toxicológicos de los preparados vacunales utilizados en la lucha contra la COVID-19 y sus efectos sobre la salud humana:

El mundo se encuentra viviendo una de las pandemias virales más extensa de la humanidad. Se prevé que el número de personas infectadas por el virus SARS-CoV-2 en el momento actual, supere los 80 millones y más de 2 millones de muertos. La infección ha llegado a múltiples personas que padecen de enfermedades crónicas no transmisibles que utilizan entre 10 o más medicamentos. Esto agrava la respuesta inmunológica de los individuos asociándose a estos los aspectos farmacológicos y toxicológicos que sobre la salud humana pudieran tener los preparados vacunales. ⁽³⁶⁾

La mayoría de los candidatos vacunales que se están desarrollando en los laboratorios de investigación básica, si superan las primeras fases, deberán pasar a las industrias farmacéuticas con capacidad para realizar los ensayos clínicos. Estudios indispensables que garantizarán su eficacia, seguridad y el escalado de producción necesaria, teniendo presente el nivel de riesgo y las probabilidades de que ocurran eventos adversos, así como sus consecuencias en la población tratada. ⁽³⁷⁾

Existe experiencia acumulada para vacunas contra coronavirus que han resultado ser seguras en humanos, lo cual no quiere decir que las vacunas contra la COVID-19 lo sean. La urgencia de enfrentar el SARS-CoV-2, no debe poner en peligro la seguridad del

individuo, por lo que los protocolos estándar usados son esenciales para proteger la salud de los que necesitan atención especializada. Por tanto, en la experiencia de Cuba, estos candidatos deben ser seguros, evaluándose la dosis del producto en investigación para evitar reacciones adversas y posibles intoxicaciones. ^(38,39,40)

Una premisa a tener en cuenta en este tipo de intervención es que la vacuna no sea tóxica, o sea que no tengan un efecto dañino para el organismo. Una inquietud que asecha a la comunidad científica es que los nuevos candidatos vacunales pudieran producir una exacerbación de la enfermedad pulmonar en algunos de los vacunados, debido a una respuesta inmunitaria anómala. Este efecto adverso pudiera estar asociado con la respuesta de anticuerpos, que el virus puede aprovechar para ayudar a la infección, o también a la inflamación alérgica mediada por linfocitos Th2. ⁽⁴¹⁾

Los candidatos vacunales para la COVID-19 están utilizando diferentes plataformas tales como vacunas inactivadas, vacunas de proteínas recombinantes, de vectores virales, de DNA y RNA entre otras^(42,43,44). Todas estas vacunas requieren de la adición de adyuvantes que mejoren la inmunogenicidad para potenciar o dirigir la respuesta inmunológica, haciéndola más efectiva frente al antígeno. Algunos adyuvantes tales como el mercurio y el timerosal han sido reconocidos por la OMS como neurotóxicos e inmunotóxicos, lo que los convierte en uno de los químicos más dañinos para la salud, se impone por lo tanto su uso racional y en dosis más bajas, siempre que sea posible, para evitar reacciones adversas y posibles intoxicaciones ante su administración ^(45, 46).

Conclusiones:

La invasión del cuerpo humano con el virus SARS-CoV-2, induce en el organismo del portador una respuesta inmune que puede o no ser efectiva en dependencia de factores internos o ajenos al huésped. El entendimiento de la puesta en marcha de la respuesta inmunológica con la evaluación de algunas de las citocinas descritas, puede representar un escenario útil en la utilización de blancos ideales para terapias efectivas. A pesar de la profundidad y avances en los estudios a nivel mundial sobre los mecanismos de invasión

y defensas del organismo frente al SARS-CoV-2, aún no existe una terapia efectiva, deben ser realizados otros estudios y ensayos clínicos que permitan dirigir con mayor efectividad los tratamientos paliativos actuales. En relación con este criterio, se deben tener en cuenta los aspectos farmacológicos y toxicológicos que sobre la salud humana pudieran tener los preparados vacunales.

Figura1. Estructura del SARS-CoV-2. (Fuente: elaboración propia).

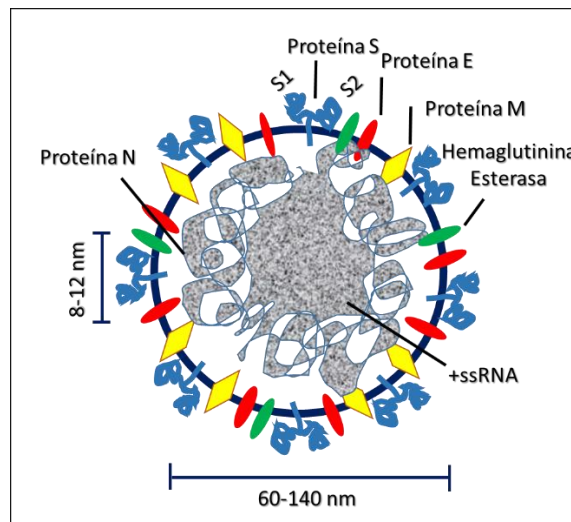


Figura.2 Respuesta de células T al virus SARS-CoV-2. FN-kB (factor nuclear kappa beta); mφ: monocito; nφ: neutrófilo; TNFβ: factor de necrosis tumoral β; MCP1: Transportador de piruvato mitocondrial; LφT: linfocito T; LφB: linfocito B; LTc: linfocito T citotóxico; células asesinas naturales (NK, del inglés natural killer). (Fuente: elaboración propia.)

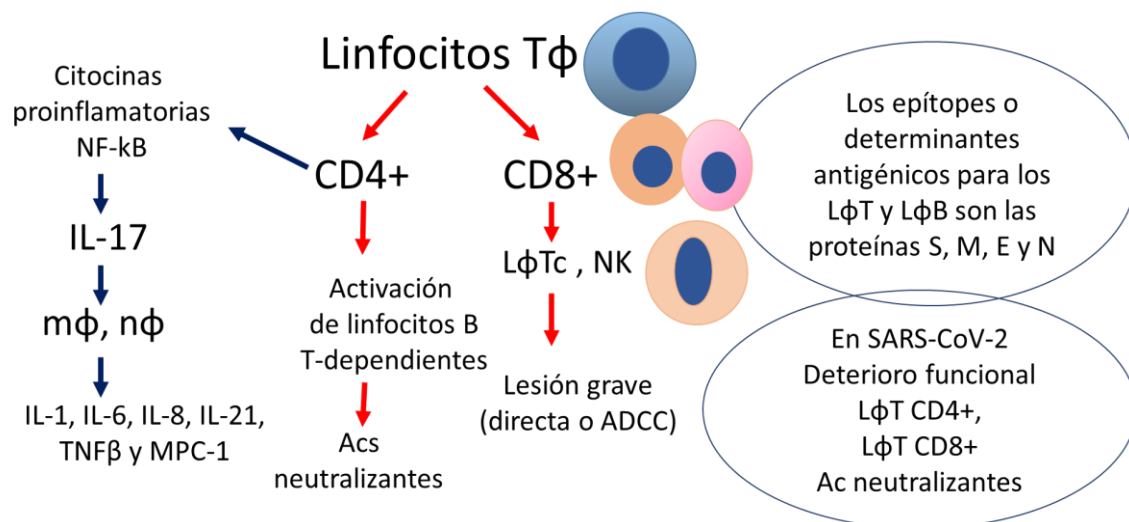
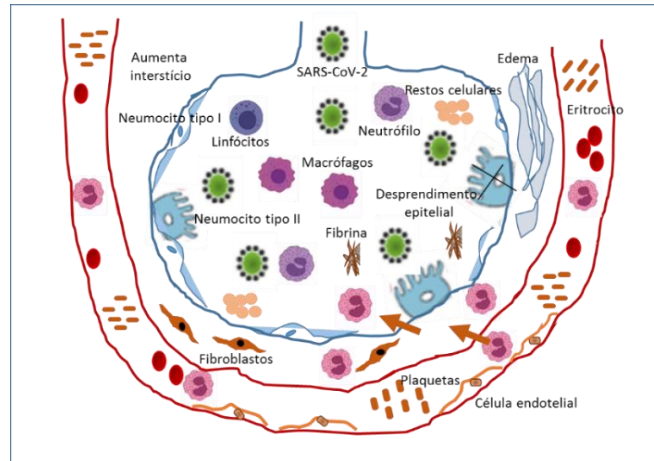


Figura 3. Representación esquemática de la llegada al alveolo pulmonar de las células del sistema inmune tras la infección por SARS-CoV-2, con la consiguiente destrucción del tejido y aparición de edema. (Fuente: elaboración propia).



Referencias bibliográficas

1. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, Trilling M, Lu M, Dittmer U, Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 May; 92(5):491-494. doi: 10.1002/jmv.25709. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32056249; PMCID: PMC7166760.
2. Qingmei, H.; Qingqing, L.; Shenhe J. & Liangshun, Y. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J. Infect.*, 80:373-7, 2020.
3. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757
4. Guo, YR., Cao, QD. Hong, ZS. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 7, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
5. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020 Mar 20; 9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231. PMID: 32245083; PMCID: PMC7157541.
6. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report # 98. Ginebra, World Health Organization, 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200427-sitrep-98-COVID-19.pdf?sfvrsn=90323472_4.
7. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Feb; 24(4):2006-2011. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378. PMID: 32141569.
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A

- Review. JAMA. 2020 Aug 25; 324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
- 9.** Guo, YR., Cao, QD. Hong, ZS. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Military Med Res 7, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- 10.** Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-Onset Diabetes in Covid-19. N Engl J Med. 2020 Aug 20; 383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530585; PMCID: PMC7304415.
- 11.** Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020 Apr; 92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. Epub 2020 Feb 7. Erratum in: J Med Virol. 2020 Oct; 92(10):2249. PMID: 31967327; PMCID: PMC7167049.
- 12.** Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Rev Med Virol. 2020 May; 30(3):e2107. doi: 10.1002/rmv.2107. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267987; PMCID: PMC7235481.
- 13.** Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerg Microbes Infect. 2020 Mar 14; 9(1):558-570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644. PMID: 32172672; PMCID: PMC7103735.
- 14.** Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. Pathogens. 2020 Mar 4; 9(3):186. doi: 10.3390/pathogens9030186. PMID: 32143502; PMCID: PMC7157630.
- 15.** Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes Infect. 2020; 22(2):69-71. doi:10.1016/j.micinf.2020.01.004.

- 16.**Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr; 92(4):424-432. doi: 10.1002/jmv.25685. Epub 2020 Feb 7. PMID: 31981224; PMCID: PMC7166547.
- 17.**Ali, R.; Shamsah, A.; Shafiul, H.; Ranjit, S.; Ruchi, T.; Yashpal, M.; Kuldeep, D.; Iqbal, Y.; Bonilla-Aldana, K. & Rodríguez-Morales, A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez. Med.*, 2:174-84, 2020.
- 18.**Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 31. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022. Epub ahead of print. PMID: 32265180; PMCID: PMC7138183.
- 19.**Abbas, AK.; Lichtman, AH.; Pillai, S. *Inmunología celular y molecular.* Octava Edición. Capítulo 1: Propiedades y generalidades de la respuesta inmunitaria. Páginas 1-19. 2015. Elsevier España, S.L.U. ISBN edición española (versión electrónica): 978-84-9022-909-5.
- 20.**Male, D.; Brostoff, J.; Roth, D.; Roitt, I. *Inmunología* 7ma Edición. Capítulo 1. Introducción al sistema inmunitario. Páginas 7-22. 2007. Elsevier España. ISBN edición española: 978-84-8086-233-2.
- 21.**Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar; 38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772. PMID: 32105090.
- 22.**Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14; 9(1):558-570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644. PMID: 32172672; PMCID: PMC7103735.
- 23.**Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihothram SS, Fett C, Zhao J, Gale MJ Jr, Baric RS, Enjuanes L, Gallagher T, McCray PB Jr, Perlman S. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Apr 1; 111(13): 4970-5. doi: 10.1073/pnas.1323279111. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24599590; PMCID: PMC3977243.

- 24.**Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med.* 2014 Feb; 8(1):25-42. doi: 10.1586/17476348.2014.854167. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24325586; PMCID: PMC4123209.
- 25.**Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Bertoletti A, Tan YJ. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine.* 2016 Apr 12; 34(17):2008-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26954467; PMCID: PMC7115611.
- 26.**Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010; 84 (3): 1289-1301.
- 27.**Dutzan N, Abusleme L. T helper 17 cells as pathogenic drivers of periodontitis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1197: 107-117.
- 28.**ang Y, Xiong Z, Zhang S, Yan Y, Nguyen J, Ng B, Lu H, Brendese J, Yang F, Wang H, Yang XF. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochem J.* 2005 Nov 15;392(Pt 1):135-43. doi: 10.1042/BJ20050698. PMID: 16048439; PMCID: PMC1317672.
- 29.**Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
- 30.**Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci.* 2020 Mar 15; 16(10):1718-1723. doi: 10.7150/ijbs.45123. PMID: 32226289; PMCID: PMC7098029.
- 31.**Nukiwa T, Matsuoka R, Takagi H, Ishii Y, Arai T, Kira S. Responses of serum and lung angiotensin-converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage

- induced by oleic acid in dogs. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 126(6):1080-1086. doi:10.1164/arrd.1982.126.6.1080
- 32.** Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28; 71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940; PMCID: PMC7108125.
- 33.** Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1105-1108. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
- 34.** Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
- 35.** Wu D, Yang XO. Respuestas TH17 en la tormenta de citocinas de COVID-19: Un objetivo emergente del inhibidor de JAK2 Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>.
- 36.** Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* [Internet]. 2003 [Acesso 28 jul 2015]; 289(9): 1107-16. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=196099>.
- 37.** Pleguezuelos O, Dille J, de Groen S, Oftung F, Niesters HGM, Islam MA, Næss LM, Hungnes O, Aldarij N, Idema DL, Perez AF, James E, Frijlink HW, Stoloff G, Groeneveld P, Hak E. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of a Standalone Universal Influenza Vaccine, FLU-v, in Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 7; 172(7):453-462. doi: 10.7326/M19-0735. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32150750.---

- 38.**Ma C, Su S, Wang J, Wei L, Du L, Jiang S. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. *Microbes Infect.* 2020 Jul-Aug; 22(6-7):245-253. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.004. Epub 2020 May 11. PMID: 32437926; PMCID: PMC7211703.
- 39.**Ralph R, Lew J, Zeng T, Francis M, Xue B, Roux M, Toloue Ostadgavahi A, Rubino S, Dawe NJ, Al-Ahdal MN, Kelvin DJ, Richardson CD, Kindrachuk J, Falzarano D, Kelvin AA. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries.* 2020 Jan 31; 14(1):3-17. doi: 10.3855/jidc.12425. PMID: 32088679.
- 40.**Cubadebate. Soberana 01: ¿Cómo marcha el ensayo clínico? [Internet]. Cubadebate. 2020 [acceso: 18/12/2020]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2020/09/02/soberana-01-como-marcha-el-ensayo-clinico/>
- 41.**Graham BS, Henderson GS, Tang YW, Lu X, Neuzil KM, Colley DG. Priming immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus. *J Immunol* (1993) 151:2032–40
- 42.**Lu S. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* (2020) 9:542–4. doi: 10.1080/22221751.2020.1737580.
- 43.**Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci* (2020) 6:315–31. doi: 10.1021/acscentsci.0c00272
- 44.**Van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv* (2020) 586:578–82. doi: 10.1101/2020.05.13.093195
- 45.**Bjørklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environ Res.* 2017 Nov; 159:545-554. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.051. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28889024.

46.Dórea JG. Low-dose Thimerosal (ethyl-mercury) is still used in infants` vaccines: Should we be concerned with this form of exposure? J Trace Elem Med Biol. 2018 Sep; 49:134-139. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.05.010. Epub 2018 May 17. PMID: 29895363.

Recibido: 21/12/2020

Aceptado: 26/12/2020

Disponible en Retel / n°63 [Diciembre 20 -]

URL: <https://www.sertox.com.ar/es/inmunopatogenia-de-la-covid-19-aspectos-farmacologicos-y-toxicologicos-de-los-candidatos-vacunales/>