

MEDICAMENTOS ANTICOID-19

La vacunoteca se amplía

Nuevos proyectos vacunales cubanos de la familia Soberana ya se encuentran en fases de ensayos clínicos



COMO mismo un crupier reparte cartas en un casino, así los científicos cubanos dispensan nuevos medicamentos para investigar su efectividad contra la enfermedad de la covid-19. El juego está duro. Las apuestas de salud son altas y cualquier jugador sabe que no puede aferrarse a una única barra, por buena que parezca.

En realidad, ha sido así toda la vida. Y si no, busque un Ejército que se contente con su aviación. O su infantería. El pañol de la medicina también quiere ser demolidor.

De manera que desde el descubrimiento del virus SARS-CoV-2, causante de la desgracia planetaria de 2020, los investigadores de todo el mundo, así como los de Cuba, volcaron su intelecto en encontrar formas de atrincherarse en las unidades de cuidados intensivos para traer de vuelta, con vida, a las víctimas secuestradas por el microorganismo. Echaron mano, primeramente, al arsenal que ya poseían en sus botiquines, pensados estos para otros propósitos de malicia similar; si bien no igual.

Otros, en tanto, se volcaron a la búsqueda de nuevos fármacos capaces de inutilizar al agresor; eliminarlo o al menos hacerlo inefectivo, como mismo los mambises alternaron con sus tradicionales machetes el novedoso fusil de repetición.

Ante la mirada atónita de un puñado de laboratorios de países desarrollados –los únicos que hasta entonces tenían alguna propuesta de investigación de vacuna anticovid– llegó a su registro legal y científico el candidato vacunal criollo Finlay Front-Runner 1 o FFR-1. O Soberana 01, nombre que lleva el ensayo clínico de este, el primero de cuatro proyectos en desarrollo.

Este no era siquiera el primer candidato ideado por el Instituto de Vacunas Finlay, de La Habana. Fueron las complejidades del póker sanitario los que obligaron que así fuera. Entonces apostaron a una filosofía que tiene sabor a acertijo milenario chino: La solución a un problema complejo no tiene que ser compleja, musitó el doctor Vicente Guillermo Vérez Bencomo, director general del Instituto, y el cambio de mente favoreció a este *front runner* (en inglés, corredor adelantado) como la solución más rápida.

Así, un nuevo jugador echó sus cartas sobre la mesa el 13 de agosto, después de demorarse apenas tres meses –los candidatos vacunales tardan años en desarrollarse– en poner “una idea científica en un bulbo”, según palabras de la doctora en Ciencias Dagmar García Rivera, directora de Investigaciones del Finlay.

Y no se trata de un competidor cualquiera, sino de un centro de investigaciones que tiene más de 30 años de experiencia en la obtención de antígenos. El hecho de disponer de plataformas desarrolladas para otras epidemias, específicamente para la meningitis en los años 80 del siglo pasado, permitió que fueran sus investigadores quienes lograran el candidato vacunal número 30 que recibe una autorización para ensayos clínicos, entre más de 200 que se desarrollan en el mundo y primero en América Latina y el Caribe.

Luego de superar exitosamente las fases previas de toxicidad y de pruebas en animales, el 24 de agosto pasado un grupo de 20 voluntarios entre 19 y 59 años de edad recibió en su brazo el primer pinchazo con la Soberana 01. Posteriormente la muestra del estudio se amplió a personas desde 60 hasta 80 años.

Paralelamente se iba trabajando en una segunda variante de este candidato a forja de sable antiviral, al tiempo que de la primera se aplicaba la segunda dosis, la cual demostraba una gran seguridad.

Otra idea en un bulbo

“Hagan juego, señores”, parecía decir un adusto crupier, cuando la carrera mundial por las vacunas registraba ya 42 candidatos.



SIMILITUDES ENTRE LOS CANDIDATOS VACUNALES SOBERANA 01 Y SOBERANA 02

1. Son vacunas de subunidades.
2. Usan como antígeno la proteína viral, Dominio de Unión al Receptor.
3. Contienen otros componentes que mejoran la respuesta inmune.
4. Se basan en plataformas tecnológicas validadas en seres humanos.

Por su parte, los ensayos clínicos de Soberana 01, en las fases I y II, transcurrían sin eventos adversos en los poco más de 700 voluntarios, mientras otros empeños en el mundo sorteaban contratiempos, bien por reacciones adversas que temporalmente detenían los estudios, o la presión política para que salieran con urgencia antemerediana, a fin de intentar salvar moralmente los entuertos sanitarios provocados por criticadas decisiones.

Fue en ese contexto que el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, el domingo 18 de octubre último, publicó un estudio asentado durante la víspera. Este incluye un nuevo candidato vacunal profiláctico contra la covid-19, llamado oficialmente FINLAY-FR-1A, el cual pasaría a ser Soberana 01A, la segunda "idea científica en un bulbo" de Cuba en la lucha mundial contra la pandemia.

Con el nuevo ensayo clínico aprobado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), el Instituto Finlay (autor del fármaco) y el Centro Nacional de Toxicología (a cargo del estudio) pretenden evaluar la seguridad, reactogenicidad (las reacciones en las personas) y explorar la inmunogenicidad (la respuesta inmune que despierta), de diferentes formulaciones de inmunoterapia anti

SARS-CoV-2: los candidatos FINLAY-FR-1 y FINLAY-FR-1A.

De esta manera los científicos realizan un estudio en fase I (evaluación de la seguridad de la formulación) con el llamado "Golden Standard" (estándar de oro, en inglés) caracterizado por ser aleatorizado y con enmascaramiento "doble ciego" (en el que nadie sabe quién tiene una formulación u otra).

Según lo planificado, entre el 19 de octubre y 9 de noviembre tiene lugar esta fase I del estudio, en la cual participan tres grupos de hombres y mujeres sanos entre 19 y 59 años.

El primer colectivo recibió la anunciada Soberana 01 en altas dosis, en dos ocasiones con 28 días de diferencia. En los otros dos grupos se aplicó el nuevo candidato en altas y bajas dosis, respectivamente, con 28 días de intervalo para el caso de las primeras, y una tercera aplicación al día 56 del último grupo.

Los investigadores esperan que el nuevo fármaco propuesto "sea seguro, admitiendo no más de cinco por ciento de individuos con eventos adversos graves con relación de causalidad consistente con la vacunación".

Si todo marcha sobre rieles, la fecha de terminación del estudio será el 31 de enero de 2021 y los resultados estarán disponibles 15 días después y publicados el último día de febrero.

Entre flechas y bumeranes

Aunque todos anhelan resultados que vayan hacia adelante como flechas, algunos resultarán bumeranes. Y no solo por su acierto clínico, sino por su viabilidad económica para la producción y distribución o, digamos, la universalidad de su tratamiento.

Tener varios candidatos permitirá más opciones para elegir el mejor; advirtió el doctor Vérez Bencomo, un curtido científico en asuntos de antígenos y autor principal de la vacuna sintética cubana contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la primera del mundo en obtenerse por métodos químicos.

El Hib, se sabe, es causante de la mitad de las infecciones bacterianas que padecen los niños menores de cinco años. Es decir, la meningitis bacteriana, que es la inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal, llamadas meninges.

Diseñar varias formulaciones de la vacuna anticovid para poder evaluar su respuesta inmune y decidir cuál será la óptima a utilizar, es una recomendación que los científicos cubanos se han hecho a sí mismos, luego de observar los recientes resultados internacionales de diferentes ensayos clínicos, en los que se ha visto una diferencia muy grande entre la respuesta en animales y en humanos.

Asimismo, para apostar por la seguridad de sus fármacos candidatos, los del Finlay han preferido basarse en plataformas tecnológicas de vacunas que ya existen y se han probado en millones de dosis. Con tales luces, eligieron hacer sus proyectos de inmunoterapias como vacunas conjugadas.

La idea de una vacuna conjugada chispeó por primera vez en experimentos con conejos en 1927, cuando la respuesta inmune al antígeno polisacárido *Streptococcus pneumoniae* tipo 3 aumentó luego de combinarse este con una proteína transportadora. Un polisacárido es un hidrato de carbono formado por una larga cadena de monosacáridos; por ejemplo, almidón, celulosa y glucógeno.

Sin embargo, no hubo una vacuna de ese tipo utilizada en humanos hasta 1987, precisamente un conjugado de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), que protege contra la meningitis. La vacuna de Hib se combina con una de varias proteínas transportadoras diferentes, como el toxoide diftérico o el toxoide tetánico.

Tal como ya había anunciado Vérez Bencomo, que sería inminente la aprobación de otro candidato vacunal, el Instituto Finlay publicó el día 27 de octubre en su cuenta oficial en la red social Twitter que el medicamento profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2, Soberana 02, comenzaría la fase I de ensayos clínicos.

Al igual que Soberana 01, Soberana 02 es un producto molecular o de subunidades, basado en la plataforma de vacunas conjugadas. Tienen además en común que usan como antígeno la proteína viral Dominio de la Unión al Receptor (RBD, sus siglas en inglés).

“Un saber hacer nos distingue en el campo de las vacunas preventivas”, acotó el Instituto Finlay en su tuit, tal vez en respuesta a aquellos que dudaban que sus científicos tienen antecedentes en el manejo de dicha plataforma de vacunas, validada en humanos.



El presidente Miguel Díaz-Canel sugirió buscar una vacuna que le diera al país soberanía en su lucha contra la covid-19. Los científicos, encabezados por el doctor Vicente Vérez (a la derecha), han propuesto varios proyectos.

Como mismo con el ensayo del candidato predecesor, con este más reciente, que contará con la colaboración del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), se espera demostrar su seguridad y lograr una respuesta inmune protectora, potente y duradera en el tiempo, así como comprobar qué propiedades inmunológicas se confirman en los sujetos vacunados.

Soberana 02 es una vacuna conjugada en la que se mezclan químicamente el antígeno del virus y el toxoide tetánico. “Es una vacuna de avanzada, pues no tiene antecedentes entre todas las que se desarrollan en el mundo contra la enfermedad”, aseguró el director general del Instituto Finlay.

Esta es la vacuna ideal para la edad pediátrica y quiere tener la misma efectividad de otras de su tipo que forman parte del programa de vacunas en la infancia, explicó el científico.

Soberana 02 debe inducir una respuesta inmune protectora potente, lo mismo que se pretende con Soberana 01. Pero también se espera que dé una respuesta mucosal que impida la infección. O sea, que no solamente prevenga la enfermedad, sino también la infección. Y, además, que estimule una memoria inmunológica duradera, efecto de-

mostrado antes por este tipo de vacunas.

Al cierre de esta edición aún no se habían reclutado los voluntarios para el estudio, proceso que estaba previsto terminar en el primer tercio de noviembre.

Una vez elegidos los participantes, adultos (19-59 años) y sanos, estos formarían dos grupos: uno que recibirá por vía intramuscular dos dosis bajas de RBD conjugado más el adyuvante, mientras el segundo se inocularía en dos veces el mismo producto, pero con altas dosis. A diferencia de Soberana 01, el ensayo de la nueva apuesta será no aleatorizado y no tendrá enmascaramiento.

Se prevé que el estudio termine el 6 de enero de 2021 y que los resultados estén disponibles el 26 de febrero. Justo a mitad de marzo, el día 15, se hará la primera publicación, la que nos hará saber si esta vacuna promete ser flecha o, lamentablemente, bumerán.

Eso sí: al final de la partida, cuando se recojan las cartas de la mesa, todas las propuestas serán orgullos de la vacuoteca cubana por demostrar haber cumplido con aquel propósito escrito a mano y al final de un papelito junto con las informaciones que requería el ensayo clínico del primer candidato: ser soberanas. ●