

Vacunes i Covid-19: preguntes essencials

La ciència treballa
per trobar vacunes
potencials contra les
malalties infeccioses
(Font: FCRi).



Què és i per a què serveix una vacuna?

Una vacuna és un producte mèdic fabricat amb tècniques diverses que simula un microbi o s'hi assembla. L'objectiu és fer una simulació d'infecció que enganya el nostre sistema immune, que s'activa com si estigués realment infectat. Si no ens vacunem o no tenim vacuna contra un germen, quan el sistema immune es troba per primera vegada amb el microbi real la resposta és lenta i molt menys eficaç. La vacuna entrena el sistema immune perquè tingui una reacció ràpida i potent davant la infecció.

Quins tipus de vacunes hi ha?

Les vacunes clàssiques són de tres tipus: de gèrmens morts, com en el cas de la grip; de gèrmens atenuats, poc agressius o defectius, com en els casos del xarampió o la poliomielitis, i de fraccions dels microbis, proteïnes o estructures de la seva membrana, com en els casos de l'hepatitis B, el tètanos o el pneumococ. Aquestes vacunes són les que s'utilitzen actualment en el calendari vacunal.

Les vacunes no clàssiques estan encara en fase de desenvolupament, i fins a la Covid-19 encara no n'hi ha cap per fer front a malalties infeccioses. En canvi, sí que s'han utilitzat vacunes d'un altre tipus, com les que es generen contra els tumors. Aquestes vacunes són l'ARN o l'ADN, que són els missatges genètics que codifiquen gens dels microbis. Aquests missatges poden anar aïllats, el que es diu ARN o ADN «nu», o són inserits en un altre virus que actua com a «autobús molecular», és a dir que porta els gens del microbi amb què volem vacunar. Contra malalties per a les quals no tenim vacunes, com ara la sida, el Zika o el nou coronavirus, aquestes vacunes s'han desenvolupat de forma experimental. Només la de l'Ebola ha arribat a comercialitzar-se.

Què conté una vacuna?

L'element més important d'una vacuna és la part que correspon al microbi contra el qual volem vacunar: el microbi mort, inactivat, o una porció d'aquest microbi. Les vacunes clàssiques porten un excipient en què se solubilitzen com tots els medicaments, i també substàncies adjuvants, unes substàncies químiques que no són la vacuna pròpiament dita però que en potencien l'acció. Les vacunes clàssiques solen portar alum, que és un compost amb alumini.

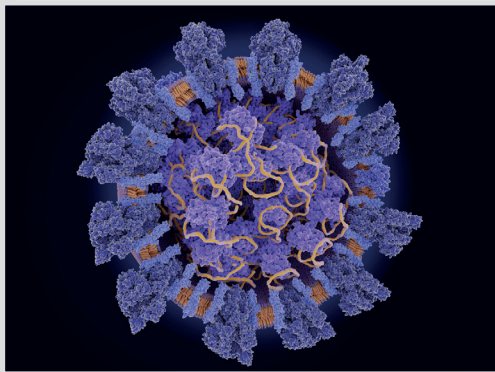
Les vacunes noves, sobretot les d'ARN, ADN o proteïnes, contenen a més unes estructures, que anomenem «vehicle», que les protegeixen i permeten que siguin reconegudes pel sistema immune. El vehicle més freqüent són nanopartícules, que poden ser de molts tipus: lípids, pseudopartícules virals, metalls o estructures de sucres o fins i tot d'or.

Quin és el procés de desenvolupament i distribució d'una vacuna?

Les vacunes tenen les fases següents:

- El disseny. Requereix definir la part del microbi que indueix una resposta immune, perquè no totes les parts o elements d'un microbi indueixen una resposta immunològica. Aquests determinants, o parts del microbi, són anomenats de manera general «immunògens», perquè generen immunitat. En general, sobretot amb els virus, els immunògens són les proteïnes de la superfície, perquè són les accessibles per als anticossos, que són les respostes immunes protectores de la infecció.
- Els estudis amb animals. Essencialment analitzen dos aspectes: d'una banda, si les vacunes són capaces d'induir anticossos i protegir de la infecció, és a dir, l'eficàcia, i, de l'altra, la toxicitat.

El coneixement de l'estructura del coronavirus SARS-CoV-2 ha permès avançar en el disseny de les vacunes per combatre'l (Font: FCRI).



– Els estudis amb humans. Tenen tres fases, i sempre es fan amb persones voluntàries:

- La fase 1 estudia la immunogenicitat (inducció d'anticossos) i la seguretat. Hi participen pocs pacients, entre quaranta i cent.
- La fase 2 són estudis amb què se cerquen les dosis més apropiades, i també la immunogenicitat i la seguretat. El nombre de pacients és més elevat, entre dos-cents i mil.
- La fase 3 mesura l'eficàcia, és a dir, si el subjecte vacunat està més protegit. Per això se sol portar una branca control de subjectes no vacunats i es compara la resistència a la infecció entre tots dos grups.

Hi ha dos aspectes que cal considerar:

- Hi ha el que s'anomena «fase 4». Quan s'aprova la vacuna hi ha un seguiment a llarg termini dels efectes secundaris, que s'han de comunicar a les autoritats sanitàries.
- Encara que avui dia sembli normal que es facin aquests estudis, en el passat moltes vacunes no van ser provades empíricament: des de la vacuna de la verola, que es va desenvolupar quan encara no es coneixia l'existència dels virus, fins a la de la poliomielitis, en què mai no es va fer un assaig clínic pròpiament dit. A Espanya, en la primera campanya es van vacunar dues províncies i es va analitzar quants casos s'hi produïen en comparació amb una de no vacunada. Als Estats Units ni tan sols es va fer això davant la crisi sanitària que va produir aquesta malaltia als anys cinquanta.

Com actuen les vacunes?

Les vacunes fan una simulació d'infecció, una mena d'exercici bèl·lic sense foc real que fa que el sistema immune reaccioni com si estigués infectat. D'aquesta manera, es produeix el que anomenem «memòria immune». Perquè el sistema immunològic, com el sistema nerviós, recorda, i la resposta memòria és molt ràpida i potent. Així, la vacuna, que és innòcua, prepara el sistema immune perquè quan sigui infectat de manera real reaccioni amb gran potència davant el microbi. Aquesta resposta immune és complexa i en realitat produeix moltes respostes. Les més importants són els anticossos, que actuen com a míssils específics d'un microbi determinat i són capaços de neutralitzar-lo abans que no entri a la cèl·lula. L'altre tipus de resposta són les cèl·lules, que reconeixen les cèl·lules infectades i les destrueixen.

Quines malalties prevenen, les vacunes?

Generalment, les malalties infeccioses, però també hi ha vacunes contra les reaccions al·lèrgiques –pol·len, àcars, verins de vespa–, i de manera experimental, contra tumors.

Les vacunes prevenen un gran nombre de malalties infeccioses produïdes per bacteris i virus. Entre les infeccions bacterianes que prevenen hi ha, entre d'altres, les pneumònies per pneumococ, la meningitis meningocòccica, la febre tifoide, el còlera, la diftèria o la tos ferina. Entre les vacunes contra malalties víriques hi ha, entre d'altres, la de la verola, que ja no s'administra, perquè el virus ha estat erradicat del planeta, la de la poliomielitis, la de la rubèola, la del xarampió, la de la parotiditis, la de les hepatitis A i B, la de la varicel·la i la del virus del papil·loma. Quan viatgem a països en risc ens vacunem amb les «vacunes del viatger», com ara la de la ràbia o la febre groga.

Per què encara no hi ha vacunes per a algunes malalties infeccioses?

Essencialment per tres motius:

- Perquè tenim medicaments molt bons contra aquestes malalties, com ara antibiòtics d'ampli espectre o antivirals, com és el cas de l'hepatitis C. No obstant això, davant el problema dels bacteris multiresistents es generen noves vacunes contra alguns bacteris, com ara l'acinetobàcter, el gonococ per evitar infeccions multiresistents als antibiòtics.
- Perquè els microbis es transmeten malament entre humans i no representen un risc de salut pública.
- Perquè són gèrmens massa complexos i encara no hem estat capaços de fabricar una vacuna per combatre'ls, malgrat els anys de recerca. És el cas del virus de la immunodeficiència humana o el plasmodi, el paràsit que produeix la malària.

Per què és important vacunar-se?

Per dos motius:

- Perquè les vacunes protegeixen la persona vacunada de malalties greus, i de vegades mortals. Pensem en les malalties i els símptomes terribles que causen els microbis contra els quals les vacunes ens protegeixen, o en les malalties que molt freqüentment atacaven els nens: la verola, amb el 30% de mortalitat, la poliomielitis i les seves terribles paràlisis, la diftèria, el tètanus, la ràbia, etcètera.
- Perquè en protegir-se l'individu es protegeix la comunitat. És el que s'anomena «immunitat de grup». Quan un percentatge important de la població es vacuna, el microbi no troba on multiplicar-se i és molt difícil que provoqui una epidèmia. Aquest percentatge d'immunitat de grup depèn de la capacitat infectiva del microbi: com més infecció és, més proporció de població ha d'estar vacunada.

Per què no és suficient un estil de vida saludable per protegir-nos de determinades malalties infeccioses?

Perquè els microbis també infecten persones que tenen hàbits saludables. És cert que determinades

infeccions depenen també de mesures d'higiene generals, com ara el clorat de l'aigua, que evita l'hepatitis A, o el tractament de les aigües residuals, que evita el còlera o la febre tifoide, i també és cert que la malnutrició debilita l'organisme i el sistema immune, que perd eficàcia per protegir-nos. Aquests hàbits ajuden, però no prou davant determinades infeccions.

És millor la immunitat proporcionada per les vacunes que no la proporcionada per les infeccions naturals?

La resposta immune davant la infecció natural sol ser més poderosa. El problema és que la infecció provoqui la mort perquè el sistema immune no ha estat capaç de contenir-la i frenar-la a temps. La infecció per xarampió genera una resposta més potent que no la vacunació, però és més important evitar brots de xarampió que poden originar complicacions greus.

Algunes vacunes generen respostes molt potents. Per exemple, les persones amb la vacuna de la verola tenen memòria tota la vida. El mateix passa amb l'hepatitis B, per exemple, que és una vacuna més moderna. En general, necessitem revacunar-nos durant tota la vida, cosa que no sempre es fa. En aquest cas ens protegeix la immunitat de grup.

Quan és el moment adequat per vacunar-se?

Depèn dels microbis i de quan representen un problema de salut i poden provocar una malaltia greu. Gairebé totes les vacunes es posen durant la infantesa, perquè prevenen malalties molt greus en els nens. D'altres, però, s'administren als adults o a la gent gran, com ara la de la grip o la del pneumococ, que produeix una malaltia greu en persones grans o amb altres malalties. Finalment, com ja s'ha esmentat, quan viatgem a països endèmics per altres microbis hem de vacunar-nos amb les «vacunes del viatger»: la de la febre groga, la de la ràbia, etcètera.

Qui pot vacunar-se?

En principi tothom, però cal tenir precaucions amb dos grups de persones: amb les embarassades, en qui no es recomana la vacunació amb virus atenuats, perquè són virus vius, una mica estabornits, però vius, i amb les persones amb immunosupressió per malaltia o per tractaments que la provoquen, com ara els tractaments amb corticoides o les quimioteràpies. Aquestes persones poden ser

vacunades amb virus morts o proteïnes de virus, però mai amb virus inactivats.

Necessitem vacunar-nos contra malalties que no es veuen a la nostra comunitat o al nostre país?

No. Únicament quan es viatja a un altre país amb un risc d'infecció per un microbi que no existeix al nostre o quan s'ha entrat en contacte amb un viatger portador d'una malaltia importada, però aquest últim cas és poc freqüent.

En el cas de la Covid-19, s'han fet els passos pertinents per garantir una vacuna segura?

Sí. El fet que s'hagi anat ràpid no compromet la seguretat. Els efectes secundaris greus de les vacunes són de tres tipus:

- Immediats, generalment dolor a la zona d'injecció, febre, malestar i dolor muscular. Aquests efectes no són importants i apareixen entre les quaranta-vuit i les setanta-dues hores següents a la vacunació. Les reaccions al·lèrgiques als components de les vacunes són també immediates, però rares, i es poden prevenir. Per exemple, la vacuna de la grip es fa créixer en ous, de manera que les persones amb al·lèrgia a l'ou no han de posar-se-la.

- Reaccions adverses importants per una reacció immunològica creuada o equivocada que ataca algun òrgan o sistema. Aquestes reaccions es produeixen en els dos primers mesos després de la vacunació, i els assaigs fets en la fase 3 han seguit els pacients almenys sis mesos, de manera que els efectes s'haurien detectat.

- Els efectes molt rars es produeixen a llarg termini. Són excepcionals i difícils de predir. Per aquest motiu, sempre hi ha una vigilància de tots els fàrmacs comercialitzats i de les vacunes. Si es produeix algun efecte de salut greu i inexplicable, s'ha de comunicar a l'autoritat sanitària, l'Agència del Medicament, perquè estudiï si està relacionat amb la vacuna o no. Moltes vegades aquests efectes no tenen a veure amb la vacuna, però malgrat això hi ha hagut molta inquietud en una part de la població en alguns casos, com per exemple per la relació de les vacunes amb l'autisme, que és falsa.

Com és que les vacunes contra la Covid-19 han arribat molt més ràpidament que no les vacunes contra altres malalties?

Hi ha tres elements:

- El progrés en la investigació de les noves vacunes experimentat els darrers cinc anys. Tot aquest coneixement previ ha permès aplicar en el cas del coronavirus el que es feia amb altres microbis. Podem dir que, malgrat tot el dolor i la crisi sanitària, econòmica i social, hem tingut sort que la Covid-19 hagi arribat en aquest moment, quan la ciència estava preparada per donar-hi una resposta. Una de les lliçons d'aquesta pandèmia és que la desinversió en ciència té un preu elevat i que la investigació no es pot improvisar. Per això, només els països amb un bon teixit científic i biotecnològic han tingut èxit en el desenvolupament d'una vacuna en un temps rècord.

Cadena d'ARN
de coronavirus
(Font: FCRI).



– La urgència sanitària i econòmica, que ha fet que els estats i les companyies hagin invertit no menys de 500 milions d'euros per donar suport als grups de recerca que tenien l'experiència de generar aquestes vacunes. Totes les vacunes que s'aplicaran combinen una investigació potent, un teixit biotecnològic, el suport decidit dels estats i l'aposta de les companyies farmacèutiques per prototips prometedors.

– L'adopció per part de les companyies i les agències reguladores d'una estratègia d'acceleració en tres nivells:

- La generació molt ràpida de prototips, que ha estat possible per la investigació que ja estava en curs i l'elecció de les noves vacunes, que permeten una alta seguretat i la fabricació a gran escala en un temps curt.
- La combinació dels assaigs en animals i humans, que s'han fet en paral·lel i no de manera successiva. Això és possible i ètic, perquè els nous prototips, com ara les vacunes d'ARN, són molt segurs i permeten aquesta estratègia, que no és possible, per exemple, amb vacunes atenuades.
- L'inici de la producció de les vacunes a gran escala abans de tenir els resultats de l'assaig d'eficàcia o de la fase 3. Amb això les companyies corren un gran risc, perquè si l'assaig no comporta benefici perden una inversió enorme. Aquí les autoritats polítiques han actuat com a asseguradores comprant les vacunes abans que se'n demostrés l'eficàcia. El compromís ha estat pagar-les encara que no funcionin, fet que ha permès afrontar el risc.

Quins tipus de vacunes es desenvolupen per fer front a la Covid-19?

Dins les vacunes clàssiques:

– Vacunes de virus morts o inactivats. N'hi ha diversos prototips, sobretot els produïts a la Xina, que ja s'utilitzen en aquell país per immunitzar la població. Són vacunes molt segures, però amb una eficàcia baixa, ja que la resposta immune induïda és en general feble. Sinovac i Sinopharm són les companyies que les han desenvolupat més ràpidament, però n'hi ha moltes altres que hi treballen en fases més primerenques.

– Vacunes atenuades. No són recomanables en aquest tipus d'infecció, perquè el virus atenuat pot repercutir en un virus menys atenuat o debilitat. Una variant són els anomenats «replicons», uns virus atenuats que es multipliquen però que no es propaguen de cèl·lula en cèl·lula. Són prototips més difícils i més lents que requereixen molts assaigs de seguretat abans d'experimentar-los amb humans.

– Vacunes de subunitats proteiques. N'hi ha ja un prototip en la fase 3 molt prometedora, de la com-

panyia Novavax-Sanofi. Són vacunes segures, i aquesta en concret induïx una resposta molt potent quan es combina amb un adjuvant.

Dins les vacunes noves:

– Vacunes d'ARN. Malgrat la seva dificultat tècnica i la seva novetat, són les que han assolit primer l'objectiu proposat. Els prototips de Moderna i Pfizer-Biontech són els que han estat aprovats en primer lloc. Són vacunes molt segures i amb un grau d'eficàcia espectacular. Van vehiculades en liposomes, nanopartícules de lípids.

– Vacunes d'ADN en vectors. En aquest cas s'insereix un gen del SARS-CoV-2 en un altre virus que actua com a «autobús molecular». Les vacunes que estan en un estat més avançat es basen en els adenovirus: l'adenovirus 5, la xinesa Cansino; l'adenovirus de ximpanzé, AstraZeneca; l'adenovirus 26, Janssen, i la combinació dels adenovirus 5 i 26, que utilitza la russa Gamaleya. Els resultats publicats són bons, encara que les vacunes basades en l'adenovirus 5 no són tan eficaces en les persones grans i hi ha controvèrsia pel que fa a la dosificació de la vacuna d'AstraZeneca. Seran probablement la segona línia d'aprovació. La russa i la xinesa ja estan aprovades i, de fet, ja s'administren.

– Es desenvolupen altres replicons o ARN autoreplicatius, vectors d'un altre tipus que utilitzen el virus de la verola atenuat, el virus del xarampió o, fins i tot, bacteris, com ara el de la tuberculosi, atenuats.

Continuaran apareixent noves vacunes per a la Covid-19 en els propers mesos?

El problema de fons és que amb deu prototips que s'hauran aprovat durant el primer trimestre del 2021 els que estan en fase de desenvolupament tenen molt poques possibilitats d'arribar a les etapes finals, ja que serà gairebé impossible fer els assaigs de la fase 3.

Per començar, no poden tenir un grup placebo i s'hauran de comparar amb una vacuna eficaç comercialitzada en un moment que aquestes vacunes tindran molta demanda per la vacunació de la població general.

D'altra banda, el reclutament de voluntaris serà difícil, ja que hauran de triar entre una vacuna amb una eficàcia demostrada del 90% i una d'eficàcia desconeguda.

A més, en aquests assaigs no s'hi pot incloure, per motius ètics, la població de risc, com ara les persones grans o amb patologies, de manera que la demostració de l'activitat dels prototips en aquests col·lectius serà pràcticament impossible.

Finalment, serà molt difícil que cap companyia inverteixi centenars de milions d'euros en aquests prototips a causa de l'alt risc pel que fa a la demostració de la seva eficàcia en la fase 3.