

# VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL ÉBOLA, ENSAYOS CLÍNICOS Y LOGROS

*Vaccination against Ebola virus, clinical trials and accomplishments*

**AUTOR:** Anel María Paleta Espinosa<sup>1</sup>.

## RESUMEN

La epidemia de virus de Ébola, que comenzó en 2014, ha cobrado miles de vidas civiles y de personal médico. Al identificar que la glicoproteína del virus y otros recombinantes pueden inducir formación de anticuerpos, siete vacunas se llevaron a evaluación en protocolo de ensayo clínico.

En el presente artículo se mencionan cuatro vacunas que emplean vectores recombinantes: rAd-26, ChAd3, MVA y rVSV con sus respectivos mecanismos de acción y efectividad reportada. En el año 2020 la OMS ha aprobado rVSV-EBOV para su producción, al observar su eficacia y seguridad. Lo aprendido de la epidemia de Ébola sienta las bases para la creación de vacunas contra la epidemia de Sars-Cov-2.

## ABSTRACT

*Ebola virus epidemic began in 2014, it has taken millions of lives of both civilians and medical personnel. After the identification of the virus glycoprotein and the usage of recombinant viruses to induce antibody production, seven vaccines have been taken into clinical trials. In this article four vaccines that use recombinant viruses are mentioned: rAd-26, ChAd3, MVA, rVSV, with their corresponding mechanism and efficacy reports. In the year 2020 WHO has authorized rVSV-EBOV for production after its safety and efficacy has been recognized. What has been learnt after Ebola outbreak has provided the bases to discovering new vaccines for the current Sars-COV-2 pandemic.*

## INTRODUCCIÓN

La epidemia producida por el virus del Ébola, en la República Democrática del Congo, ha conducido al desarrollo de vacunas con el fin de reducir su incidencia y mortalidad. En el 2014 se declaró emergencia de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con 28,646 casos y 11,310 muertes; solo en abril 2019 se reportaron 1,186 casos en República Democrática del Congo.<sup>1</sup>

Existen dos especies que fueron estudiadas durante la epidemia: Ébola virus Zaire (EBOV) y Ébola virus Sudan (SUDV). Los serotipos circulantes en humanos son Ad26 y Ad35.<sup>3</sup>

El virus del Ébola daña, de manera inicial, a macrófagos y monocitos provocando su disfunción (expresado como fiebre, liberación de TNF -alfa, tormenta de citocinas, entre otras), desencadenando invasión de células endoteliales, lo que provoca alteraciones en la coagulación. El periodo de incubación es de 2 a 21 días, y la transmisión persona a persona se da por fluidos corporales, incluyendo semen y leche materna. Siendo mayor el riesgo de transmisión a medida que el paciente se vuelve sintomático, simultáneo al incremento de la viremia, sobre todo cuando el paciente sufre diarrea, vómitos o sangrados copiosos que lo conducen a la muerte.<sup>1</sup>

El riesgo de nuevos brotes y su alto índice de mortalidad han conducido a la OMS y distintos organismos internacionales a la cooperación para el desarrollo de una vacuna efectiva para reducir la transmisión de la enfermedad.<sup>1</sup>

## DESARROLLO

El virus del Ébola es un virus de 970 nm, con una cadena de RNA sentido negativo 3'5', compuesto por siete genes que codifican proteínas,

nucleoproteínas, proteínas de codificación (VP35, VP30), así como la proteína L fosfatidil serina, incluyendo una única glicoproteína (GP) con dos subunidades, con un rol esencial en adhesión, fusión y entrada celular, con implicación elevada referente a mortalidad<sup>1</sup>. Por ello, dicha glicoproteína, asociada a la nucleocápside viral, se ha convertido en diana para el desarrollo de vacunas, empleando tanto la cepa Ébola Zaire y cepa Marburg Angola.<sup>2</sup>

Además de lo previamente descrito, en ensayos clínicos se ha valorado la efectividad de vectores virales recombinantes para la inducción a la formación de anticuerpos en humanos. Para el 2019 habían sido desarrolladas y llevadas a ensayo clínico siete vacunas.<sup>1</sup>

A continuación, se hará la descripción de los ensayos clínicos en humanos de las vacunas más efectivas que emplearon vectores virales: Vacuna rAd-26 Adenovirus humano 26 serotipo de Ébola, en dosis de  $10^{12}$  partículas virales, resultó eficaz en un 75% contra EBOV. También acompañada con MVA-BN-Filo como dosis inicial y refuerzos a las 2, 4, 8 semanas. Seguridad aceptable y respuesta celular humoral de hasta 8 meses.<sup>1,6</sup>

Vacuna ChAd3 Chimpancé Adenovirus bivalente, vector con glicoproteína de ambas especies del virus (EBOV y SUDV), demostró 100% eficacia contra Ébola Virus de Zaire con posterior viremia indetectable en suero. Al administrar MVA Vacuna Ankara Modificada, que contiene información de Glicoproteínas contra ébola, 8 semanas después de la dosis inicial de ChAd3, se demostró respuesta humoral y celular de hasta 10 meses post vacunación.<sup>3</sup>

Vacuna rVSV (Virus estomatitis vesicular) como vector con la GPEVOB. Indujo anticuerpos contra GP de Ébola (la especie EVOB) en primates, mientras que en humanos presentó formación de anticuerpos específicos contra GP. Presentó efectos adversos moderados en

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte, Ciudad de México, México.

humanos voluntarios sanos: artralgia, artritis y VSV en líquido sinovial<sup>2</sup>. La vacuna rVSV se ha considerado la más efectiva pues produce inmunogenicidad a largo plazo, con dos dosis se observó producción de anticuerpos a 6 meses.<sup>4</sup>

De las vacunas previamente mencionadas, la más efectiva ha demostrado ser rVSV-ZEBOV, los siguientes tres ensayos clínicos destacaron por sus resultados: el primero, realizado en Guinea 2015, (dirigido por la OMS en colaboración con el Ministerio de Salud de Guinea y Medecins Sans Frontiers, con 4,539 sujetos con vacunación inmediata y 4,557 con vacunación retardada a 21 días con rVSV-ZEBOV), demostró que, entre los sujetos vacunados oportunamente, no hubo casos de Ébola a los 10 días posteriores a la vacunación, mientras que en los vacunados tardíamente, hubo 16 casos. Presentó efectos adversos leves como cefalea, fatiga y dolor muscular. En la segunda prueba, en Sierra Leone 2015, se vacunaron 8,000 sujetos, con 60 casos sospechosos, ninguno confirmado con pruebas diagnósticas, no se reportaron efectos adversos. En la tercera prueba, realizada en Estados Unidos, España y Canadá, se presentaron pocos efectos adversos no severos, incluyendo

pacientes VIH positivos, con buena respuesta de producción anticuerpos; en niños mayores de 6 años se presentó respuesta óptima, sin efectos adversos relevantes.<sup>5</sup>

En el año 2017 se aplicó rVSV-ZEBOV en 3,232 individuos que tuvieron contacto con enfermos, se dividió aleatoriamente en grupo control y experimental, el primero de los 2119 recibió vacunación inmediata, 2041 vacuna tardía a los 21 días post exposición. En los 2119 que recibieron vacuna inmediata no hubo casos nuevos en un periodo de 10 a 21 días post vacunación, la vacuna se reportó como 100% efectiva<sup>7</sup>. Existió cierta controversia puesto que los pacientes del grupo control, quienes recibieron vacunación tardía, no tuvieron un seguimiento médico tan estrecho ni una supervisión salubrista como los pacientes del grupo experimental, ni un conteo constante de producción de anticuerpos, por lo cual se argumentó que la vacuna pudo no haber tenido eficacia del 100% debido a las limitaciones del estudio.<sup>8</sup>

A pesar de lo anterior, a raíz de la efectividad y seguridad demostradas en los ensayos clínicos, el 14 de febrero de 2020 la OMS

aprobó la licencia para la vacuna rVSV-ZEBOV-GP en el Congo, Burundi, Ghana y Zambia, para su fabricación y distribución ya que ha demostrado mejores resultados de producción de anticuerpos y seguridad que otras vacunas en protocolo

## CONCLUSIÓN

La epidemia provocó gran número de pérdidas, pero gracias a la vacuna se podrán llevar a cabo medidas preventivas y de planeación para controlar futuros brotes de Ébola que se presenten tanto en África como en el mundo.

A la fecha la pandemia de COVID-19 tiene a la comunidad científica internacional trabajando en una vacuna. Como antecedente, la epidemia de Ébola permite considerar que, al investigar diversos mecanismos de acción para la inducción de anticuerpos en distintas muestras poblacionales simultáneamente, el proceso de ensayos clínicos para una vacuna puede ser menos prolongado.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup>Venktraman N, Silman D, Folegatti P, Hill A. Vaccines against Ebola virus. *J. Vaccines Elsevier* 2018; 36(36): 5454-5459. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.054>
- <sup>2</sup>Sarwar UN, Costner P, Enama ME, Berkowitz N, Hu Z, Hendel CS. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *J Infect Dis* 2015; 211 (4):549–57. doi: 10.1093/infdis/jiu511
- <sup>3</sup>Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *New Engl J Med* 2016; 374(17):1647–60. doi: 10.1056/NEJMoa1502924
- <sup>4</sup>Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Hu Z. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *New Engl J Med* 2017; 376(4):330–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1414216
- <sup>5</sup>Suder E, Furuyama W, Feldmann H, Marzi A, Witt E. The vesicular stomatitis virus-based Ebola virus vaccine: From concept to clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(9): 2107–2113. doi: 10.1080/21645515.2018.1473698
- <sup>6</sup>Pasin, C. Irene B, Van Effelterre T, Bockstal V, Solfosori L. Dynamics of the humoral immune response to a prime-boost Ebola vaccine: quantification and sources of variation. *J. Virol* 2019. doi:10.1128/JVI.00579-19
- <sup>7</sup>Henao-Restrepo M, Camacho A, Longini I, Watson C. Efficacy, and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet* 2017; 389, (10068): P505-518 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)
- <sup>8</sup>Wolfram G, Vivas-Martinez S. Questionable efficacy of the Rvsv-EVOB ebola vaccine. *The Lancet* 2018; 391 (10125): 1021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30560-9)
- <sup>9</sup>WHO. Four countries in the African region license vaccine in milestone for Ebola prevention. Brazzaville/Geneva: WHO: 14 February 2020. web site available at: <https://www.who.int/news-room/detail/14-02-2020-four-countries-in-the-african-region-license-vaccine-in-milestone-for-ebola-prevention>