REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso como
Académica de Número

# DESARROLLO DE VACUNAS ANTE FUTURAS PANDEMIAS: LA ENFERMEDAD X

Ilma. Dra. Dña. María Eugenia Puentes Colorado

Discurso de Contestación por el Académico de Número
Ilmo. Dr. D. Manuel Puga Pereira




Santiago de Compostela,
2 de Abril de 2025

© María Eugenia Puentes Colorado, Consellería de Sanidade y Real Academia de Farmacia de Galicia.

Maquetación: Miguel A. Suárez.

ISBN: 978-84-129441-5-0.

Depósito Legal: PO 151-2025.

*A mis padres*

# Índice

1. Agradecimientos ..... 9
2. Prólogo ..... 13
3. Desarrollo tradicional de una vacuna ..... 17
4. COVID19, cambio de paradigma en el desarrollo de vacunas ..... 19
5. Enfermedades emergentes y re-emergentes: la enfermedad X ..... 25
6. Plan Estratégico para el desarrollo de vacunas contra futuras pandemias ..... 33
   6.1. Misión 100 días. Fase de preparación ..... 35
      6.1.1. Requisito nº1: Desarrollo de prototipos vacunales para patógenos representativos de múltiples familias virales en una plataforma tecnológica de rápida respuesta ..... 36
      6.1.2. Requisito nº 2: Capacidad e infraestructuras a nivel mundial para fabricación de vacunas ..... 46
      6.1.3. Requisito nº 3: Capacidad y disposición a nivel mundial de infraestructuras para pruebas clínicas ..... 49
      6.1.4. Requisito nº 4: Biomarcadores tempranos de eficacia que permitan medir la respuesta inmune y la protección inducida por la vacuna con mayor rapidez ..... 50
      6.1.5. Requisito nº 5: Red de vigilancia y alerta epidemiológica ..... 50
   6.2. Misión 100 días. Reacción ..... 53

Discurso de Contestación ..... 55

# 1. Agradecimientos

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,

Sras. y Sres., queridos amigos,

Deseo comenzar mi discurso agradeciendo a la Real Academia, a su presidente y a todos sus miembros el acogerme en su día como académica correspondiente y hoy como académica de número. Formar parte de esta Institución es para mí un gran honor y una inmensa responsabilidad que asumo con gran ilusión.

De forma especial quiero agradecer a su presidente D. Ángel Concheiro su confianza y apoyo y a los académicos Carmen Álvarez, María José Alonso y Manuel Puga el haber avalado y defendido mi candidatura. Querido Manuel, gracias por aceptar dar el discurso de contestación.

Tengo el honor de suceder en la medalla nº7, a mi antiguo profesor, el académico Dr. José Miñones Trillo por el que siempre he sentido gran estima y respeto.

José Miñones ingresó en la Real Academia Nacional de Farmacia en el año 1995 y participó muy activamente en la creación de la Sección de Galicia y de esta Real Academia, en la que ingresó en el año 2002 con el discurso "La interfase aire/agua monocapas de extensión". Además, desde el 1989 es

miembro de número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.

Nació en Vimianzo y estudió la carrera de Farmacia en la antigua Facultad de Fonseca. En el año 1961 inició su formación docente e investigadora en el departamento de Fisicoquímica donde realizó su trabajo de Tesis doctoral. Fue Premio Extraordinario de Doctorado de su promoción. Entre 1969 y 1973 realiza estancias postdoctorales en el Instituto Pasteur de París y en la Facultad de Ciencias de la Universidad de París. En 1975 obtiene el nombramiento de Profesor Agregado y en el 1980 el de Catedrático de Fisicoquímica y Técnicas instrumentales de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Son innumerables sus publicaciones, libros, trabajos de tesis dirigidas, proyectos internacionales, premios y reconocimientos. Su principal actividad de investigación se ha desarrollado en el campo de la Química Física de Superficies, concretamente en el área de las monocapas de Langmuir, utilizadas como modelos moleculares de membranas celulares de los seres vivos. Destacan sus trabajos sobre la etiología de la silicosis y sobre las interacciones de medicamentos con componentes de las membranas celulares, con polímeros y con lípidos constituyentes de diferentes vehículos de medicamentos (liposomas, nanopartículas, vesículas, etc).

Dentro de sus actividades académicas, destacar su dedicación a la Escuela Profesional de Óptica y Acústica Audiométrica de la Universidad de Santiago de Compostela, de

la que fue director entre los años 75 y 89. Fue secretario de la Facultad de Farmacia entre los años 79 y 91 y Decano de la Facultad (2004-2008). En el ámbito de la política ha sido concejal y miembro de la Comisión permanente del Ayuntamiento de Santiago (1983-1986), así como Diputado del Parlamento de Galicia en la segunda legislatura (1985-1989).

Antes de comenzar mi discurso, me gustaría agradecer y resaltar hechos y personas sin las cuales no hubiera sido posible ni mi trayectoria personal y profesional, ni el trabajo realizado.

Soy consciente que en mi se está reconociendo el trabajo y los logros alcanzados por el grupo Zendal. Un equipo de excelentes profesionales del que me siento muy orgullosa de formar parte. Agradecer a todos ellos el apoyo que siempre me han dado, sus consejos y ánimo, en particular a mis compañeros de CZ Vaccine y Biofabri. Un agradecimiento muy especial a Esteban Rodríguez Sánchez, el que siempre ha sido mi director y del que tanto he aprendido, y a todos los que en algún momento han formado parte de mi querido equipo de I+D.

También agradecer a los profesores Benito Regueiro Varela y Benito Requeiro García el haberme aceptado en el Departamento de Microbiología y en el grupo de Inmunología, estancia que recuerdo con gran cariño y que fue fundamental en mi formación como investigadora y en la orientación de mi futura trayectoria profesional. También en el mismo sentido, al Profesor Bill Harris, Director de Genética

del Departamento Celular y Molecular del Marischal College de la Universidad de Aberdeen y al equipo de la empresa de investigación Scotgen con los que tuve la ocasión de formarme en el diseño de anticuerpos humanizados con fines terapeúticos durante mi estancia postdoctoral.

En todos estos años de vida profesional, hemos tenido la gran suerte de conocer y colaborar con fantásticas personas y excelentes grupos de investigación de diversas Universidades, centros públicos de investigación y empresas privadas, que han contribuido a enriquecer nuestro conocimiento y nos han permitido abordar retos y proyectos complejos. A todos ellos mi agradecimiento.

Por último, y no por ello menos importante, quiero agradecer a mis amigos, a mi familia, a Javier, a mis hermanos y a mis padres su apoyo incondicional en todo momento.

# 2. Prólogo

En un mundo caracterizado por el aumento de la densidad de población, la movilidad humana y el cambio climático, las enfermedades emergentes representan una amenaza real y creciente para la seguridad sanitaria mundial. Las enfermedades epidémicas afectan a todos y no respetan fronteras.

Las vacunas son una de las herramientas más poderosas en la lucha para superar las epidemias, sin embargo, el desarrollo y autorización de una vacuna es un proceso regulado, largo y costoso, que como media requiere de 15 años y no permite responder con rapidez ante una emergencia sanitaria. El desafío mundial es poder desarrollar vacunas en una escala de tiempo que sea compatible con el control de la propagación de la pandemia o de las reemergencias posteriores.

Durante la pandemia de COVID, los plazos de desarrollo tradicionales se aceleraron en todas las fases a una velocidad extraordinaria, no por ello dejando de cumplir los estándares científicos y regulatorios requeridos. En menos de 300 días ya se disponía de dosis suficiente de una vacuna autorizada

En diciembre de 2019 se comunicó oficialmente la presencia en la ciudad de Wuhan (China) de casos de neumonía con una etiología desconocida. En enero de 2020 se

identificó y se publicó la secuencia genética completa de su agente causal, el betacoronavirus SARS-CoV2, el cual se vio que estaba estrechamente relacionado con el virus SARS-CoV responsable del brote del síndrome respiratorio severo agudo (SARS) que tuvo lugar entre el 2002 y 2004. El COVID-19 comenzó con una epidemia en China que rápidamente se extendió por todo el mundo y que fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020[1].

En aquel momento no había ninguna vacuna ni tratamiento disponible. Inmediatamente después de conocerse la secuencia genética, se inició el desarrollo de candidatos vacunales contra este virus que fueron avanzando a gran velocidad. En abril de ese año ya había más de 119 candidatos vacunales en pre-clínica y en fases tempranas clínicas. Dentro de estos 119 candidatos (Figura 1) se encontraban distintas plataformas vacunales con distintos mecanismos de acción. Había vacunas convencionales vivas atenuadas e inactivadas y nuevas plataformas vacunales como las vacunas de subunidades proteicas, incluidas aquellas que forman nanopartículas con una estructura similar a la de los virus y que se conocen por sus siglas en inglés VLPs (Virus Like Particles); vectores virales, replicantes y no replicantes; y vacunas de ácidos nucleicos ARN y ADN.

---

1 Mojica-Crespo, R. & Morales-Crespo, M.M. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. Medicina de Familia Semergen 2020, 46(S1): 72-84

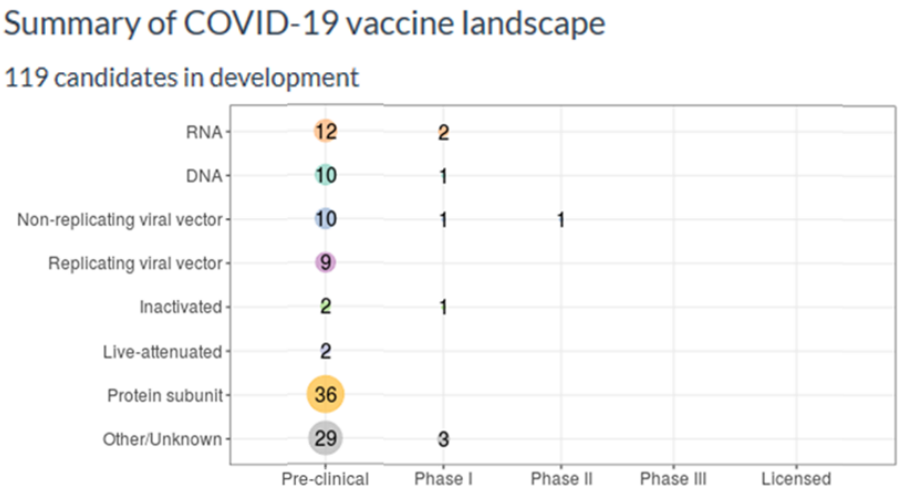


**Figura 1:** Número de candidatos vacunales contra el COVID 19 de las distintas plataformas vacunales disponibles y situación de su desarrollo en abril de 2020. Fuente: Abril 2020, Vaccine School Centre, London of Hygiene & Tropical [2]Medicine https://vaclshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

En marzo de ese mismo año, ante la necesidad urgente de disponer de vacunas contra la COVID 19, en el grupo Zendal decidimos formar parte activa en la lucha contra la misma y colaborar en el desarrollo urgente de soluciones contra la enfermedad, a través de nuestra experiencia en el desarrollo y fabricación de vacunas veterinarias, y de nuestra capacidad de fabricación. Participamos en dos proyectos de desarrollo de candidatos de vacunas contra el COVID 19, utilizando dos plataformas vacunales distintas: una vacuna de ADN (en colaboración con el equipo dirigido por el Dr. Vicente Larraga del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas) y una vacuna basada en un vector viral, el virus modificado de Ankara (en colaboración con el equipo

[2] Shrotri, Swinnen, Kampmann, Parker (2021). An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. *Lancet Glob Health;* 9(5):e590-e592

dirigido por el Dr. Mariano Esteban y el Dr. Juan Francisco García Arriaza del Centro Nacional de Biotecnología), y también en la fabricación industrial del antígeno para un candidato de vacuna de subunidades de partículas de proteínas recombinantes VLPs, expresadas en células de insecto. Esta última vacuna fue autorizada por la Agencia Europea del Medicamento en diciembre de 2021 y se comercializó con el nombre de Nuvaxovid (Novavax). Además, ante la demanda de capacidad de producción, adecuamos nuestras plantas de fabricación de vacunas veterinarias para el COVID 19 y comenzamos la construcción de una planta de fabricación de vacunas para uso humano.

En diciembre de 2020, en escasamente un año, se autorizó por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la primera vacuna contra COVID 19: la vacuna de ARN de Pfizer, (Cominarty)[3], a la que siguió la vacuna de ARN de Moderna (Spikevax)[4], y las de vectores virales recombinantes de Astra Zeneca (Vaxzevria) y de Jansen[5] (COVID 19 vac Jansen).

Antes de analizar qué factores contribuyeron a este cambio de paradigma en el desarrollo y autorización acelerada de vacunas en situación de emergencia, y que lecciones se pueden extraer y aplicar para poder responder en el futuro de manera rápida frente a una epidemia o una enfermedad emergente, veamos en que consiste el desarrollo tradicional de una vacuna.

---

3 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

4 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax

5 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden

# 3. Desarrollo tradicional de una vacuna

Como acabo de indicar el desarrollo y autorización de una vacuna como media requiere de unos 15 años, siendo el porcentaje de éxito de un 16%. El modelo de desarrollo tradicional (Figura 2) es un modelo en fases, secuencial que incluye: una fase exploratoria, un desarrollo preclínico, un desarrollo clínico, dividido a su vez en Fase I (seguridad e inmunogenicidad), Fase II (estudios de prueba de concepto) y Fase III (Pruebas de seguridad y eficacia a gran escala y consistencia del producto, preferiblemente desde las instalaciones de producción final previstas), documentación y registro. En paralelo, el proceso de fabricación debe ser desarrollado, escalado, validado y documentado. Una vez obtenida la autorización se comienza la producción comercial. Todo esto es largo y costoso, la mayoría de los productos que inician la etapa preclínica van cayendo en las diferentes fases y solo unos pocos llegan a ser comercializados. La naturaleza secuencial de este modelo está diseñada para mitigar el riesgo financiero asociado con el desarrollo de la vacuna. Ninguna de estas fases dura menos de un año y las fases clínicas más avanzadas pueden durar 4-5 años[6].

[6] N. Lupo & M.Pfleiderer. https://www.biopharma-excellence.com/2020-8-20-how-far-are-we-with-the-accelerated-development-of-sars-cov-2-vaccines-a-review-and-outlook/

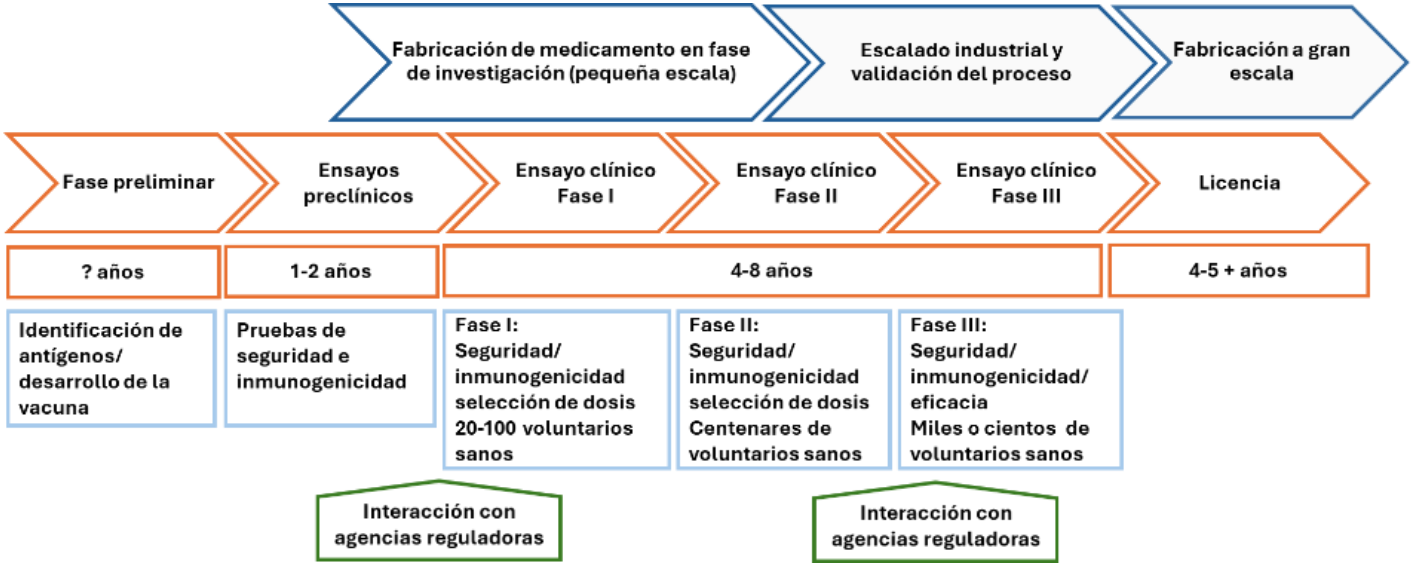


**Figura 2:** Fases del desarrollo tradicional de una vacuna

# 4. COVID19, cambio de paradigma en el desarrollo de vacunas

De acuerdo con un análisis llevado a cabo por la fundación Wellcome Trust[7] y la Coalición para Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI)[8] los factores más relevantes que influyeron en este hito fueron los siguientes:

En primer lugar, **el contexto de la pandemia** con el enorme coste e impacto que tuvo a nivel sanitario y socio-económico, y que afectó tanto a países ricos como a países con ingresos medios y bajos. Esto generó una fuerte presión política que se tradujo, entre otras medidas, en una fuerte inversión financiera y una priorización de recursos humanos hacia el desarrollo y autorización de vacunas contra el COVID 19.

En un año los proyectos de investigación y desarrollo de vacunas contra COVID recibieron entre 95-105 billones de euros, unas 1000 veces más que la financiación recibida en ese mismo espacio temporal para la investigación contra la tuberculosis, una enfermedad ligada a la pobreza, que era y es la primera causa de mortalidad por enfermedad infecciosa a nivel mundial (Figura 3).

---

7 COVID-19 Vaccines. The factors that enabled unprecedented timelines for clinical development and regulatory authorisarion. https://wellcome.org/reports/covid-19-vaccines-factors-enabled-unprecedented-timelines-clinical-development

8 Saville, M. et al. Delivering pandemic vaccines in 100 days. What it will take? N. Eng. J. Med. 387 (2). July 14, 2022 https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2202669

Esta **fuerte inversión**, procedente además de distintos fondos de financiación, contribuyó a una mayor eficiencia en la toma de decisiones. Hubo un compromiso de financiar el desarrollo de las vacunas independientemente del riesgo económico que hubiera y antes de que se conocieran los resultados. Esto permitió que muchos candidatos progresaran rápidamente dentro del desarrollo clínico en comparación con una situación no pandémica. En paralelo se empezaron a fabricar lotes de vacuna sin conocer los resultados de los ensayos clínicos y sin saber si la vacuna iba finalmente a ser autorizada.

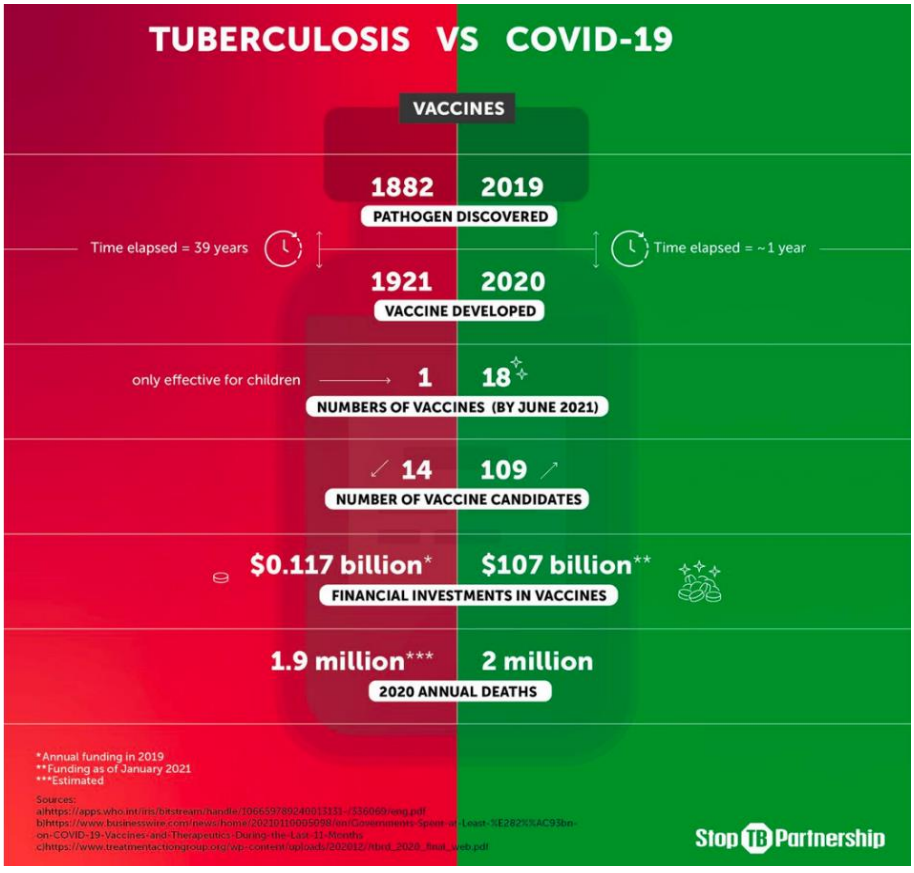


**Figura 3:** Financiación proyectos investigación vacuna COVID-19. Fuente: https:/www.tbvi.eu/world-tb-day-2022-invest-into-new-effective-tb-vaccines-to-save-lives

**Un enfoque regulatorio proactivo**, **la priorización de recursos humanos y la estrecha colaboración entre las distintas partes implicadas** también fueron claves para la autorización acelerada de las vacunas. Por parte de las autoridades regulatorias, se establecieron procedimientos de revisión continua y en tiempo real que permitieron la evaluación de la información a medida que se iba generando, con lo cual se agilizó la evaluación y autorización de las vacunas, garantizando al mismo tiempo su calidad, seguridad y eficacia. Dentro del procedimiento de autorización, se aplicaron enfoques innovadores en las distintas etapas del desarrollo que permitieron acelerar la autorización de las mismas, como por ejemplo: aprobación de diseño de estudios clínicos no tradicionales, flexibilidad regulatoria y utilización de datos de calidad y seguridad de experiencias previas con la misma plataforma tecnológica.

**La colaboración** entre las distintas partes interesadas: gobiernos, academia, industria, organizaciones filantrópicas, autoridades reguladoras, desde el momento cero fue crucial en el resultado obtenido.

Pero sin lugar a dudas, los desarrollos de las vacunas COVID 19 se beneficiaron de **décadas de investigación y desarrollo en nuevas plataformas tecnológicas de vacunas**, como por ejemplo las vacunas ARN o los vectores virales replicantes y no replicantes, que de forma modular se pueden rápidamente modificar para incorporar nuevos antígenos, así como del **conocimiento científico y experiencia adquirida previamente con otros miembros**

**de la familia de los coronavirus con potencial pandémico o epidémico: los virus SARS-CoV-1 y MERS,** que permitieron entender la estructura biológica, el modo de infección y zonas del virus diana para desencadenar una fuerte respuesta inmune (por ejemplo la glicoproteína viral S, responsable de la unión del virus a su receptor celular y posterior fusión). La investigación previa sobre estructuras inmunógenas óptimas para vacunas contra otros coronavirus, y la disponibilidad y experiencia adquirida con nuevas plataformas tecnológicas, permitió el diseño de candidatos vacunales y la producción rápida de lotes clínicos para pruebas pre-clínicas y clínicas. Por ejemplo, Moderna aprovechó todo los datos preclínicos toxicológicos y datos de pruebas en primates de su investigación en vacunas ARNm contra los virus MERs, Zika y otros virus, para producir sus primeros lotes de vacuna experimental y comenzar sus estudios clínicos a las tres semanas de la publicación de la secuencia genética del SARS CoV-2.

Otro factor importante fue **un desarrollo clínico más ágil**. Ya tras la epidemia del virus Ébola se hizo evidente que no se podía seguir un desarrollo tradicional, que para responder con rapidez ante una epidemia era necesario un plan de desarrollo más eficiente en el que se solaparan fases clínicas, y se plantearan estudios flexibles con protocolos que se fueran adaptando a medida que se obtuvieran resultados. La flexibilidad regulatoria y la reducción del riesgo de financiación permitió el tomar decisiones rápidas y la realización de pruebas clínicas en paralelo, combinando diferentes fases en una misma prueba y no secuencialmente, y con protocolos que

se fueran adaptando a medida que se fueran obteniendo resultados. Los estudios se llevaron a cabo en países que tenían capacidad de investigación fuerte y flexible, infraestructuras para pruebas clínicas y una alta prevalencia de SARS-CoV 2.

En cuanto a la disponibilidad de vacuna, en paralelo se empezaron a desarrollar los procesos de fabricación, escalado y transferencia tecnológica. También se vio la necesidad de que al mismo tiempo que se iba avanzando en la clínica, aun a riesgo de que al final el proyecto fracasara, se fuera produciendo la vacuna a gran escala para poder disponer de un número elevado de dosis en el momento de obtener la autorización.

# 5. Enfermedades emergentes y re-emergentes: la enfermedad X

Las enfermedades emergentes y re-emergentes continúan siendo una amenaza para la salud a nivel mundial y el estar preparado ante el riesgo de un brote frente a las principales enfermedades infecciosas salvará vidas.

Desde su origen, los seres humanos han sufrido epidemias, causadas por patógenos emergentes (Tabla 1)[9] pero antes, estas crisis estaban separadas por siglos, o al menos décadas, ahora, motivado en gran parte por una población creciente, por la expansión de las redes de viajes y comercio, por la invasión progresiva del ser humano del hábitat de los animales salvajes, el cambio climático, la deforestación y la expansión geográfica de enfermedades transmitidas por vectores, se están volviendo mucho más frecuentes. Un estudio estima que la probabilidad de que en los próximos 10 años ocurra una pandemia similar o de una magnitud superior al SARS-CoV-2 es de un 47%[10] [11]

---

9 Costa Clemens S.A. & Clemens R. The need and challenges for development of vaccines against emerging infectious diseases. J. de Pediatria 2023; 99(S1): S37-S45

10 Smitham E. & Glassman A. The next pandemic could come soon and be deadlier

11 Deschamps A.M. et al. Prototype Pathogens for Vaccine and Monoclonal Antibody Countermeasure Development: NIAID workshop process and outcomes for viral families of pandemic potential. J. Inf. Diseases. 2023:228 (Suppl 6) S355

**Tabla 1:** Principales epidemias/pandemias en la historia de la humanidad

| Nombre | Periodo | Tipo/reservorio | Nº muertes |
|---|---|---|---|
| Peste Antonina | 165-180 | ¿Sarampión o viruela? | 5M |
| Epidemia de la viruela japonesa | 735-737 | Viruela | 1M |
| Plaga de Justiniano | 541-542 | *Yersinia pestis*/Rata, pulgas | 30-50M |
| Peste negra | 1347-1351 | *Yersinia pestis*/Rata, pulgas | 200M |
| Brotes viruela Nuevo Mundo | >1520 | Viruela (erradicada 1980) | 56M |
| Gran plaga de Londres | 1665 | *Yersinia pestis*/Rata, pulgas | 100.000 |
| Plaga italiana | 1629-1631 | *Yersinia pestis*/Rata, pulgas | 1M |
| Pandemia del cólera | 1817-1923 | *V. cholera* | 1M+ |
| Tercera plaga (China e India) | 1885 | *Yersinia pestis*/Rata, pulgas | 12M |
| Fiebre amarilla (EEUU) | Finales 1800 | Virus de la fiebre amarilla/mosquitos | 100.000-500.000 |
| Gripe Rusa | 1889-1890 | Virus influenza H2N2/aves | 1M |
| Gripe española | 1918-1919 | Virus influenza H1N1/cerdo | 40-50M |
| Gripe asiática | 1957-1958 | Virus influenza H2N2 | 1,1M |
| Gripe Hong Kong | 1968-1970 | Virus influenza H3N2/aves | 1M |
| VIH/SIDA | >1981 | VIH/chimpancé | 25-35M |
| Gripe porcina | 2009-2010 | Virus influenza H1N1/cerdo | 200.000 |
| SARS | 2002-2004 | Coronavirus/murciélago, civeta | 770 |
| Ebola | >2014 recurrente | Virus ébola/animales salvajes | 11.000 |
| MERS | >2015 recurrente | Coronavirus/murciélago, camello | 850 |
| COVID-19 | >2019 | Coronavirus/¿pangolín? | 6,3M |

Hay un acuerdo generalizado de que dentro de los microrganismos patógenos (bacterias, virus, parásitos, hongos, priones), los virus son los que representan la prinicipal amenaza de ser la causa de una futura pandemia, en concreto los virus ARN por su alta tasa de mutación. En el caso de las bacterias este riesgo se considera más remoto ya que, de producirse un brote, existen tratamientos antibióticos efectivos o vacunas disponibles. No obstante, en los últimos años existe una gran preocupación ante el aumento alarmante de la resistencia antimicrobiana.

El universo de los virus es inmenso. Se conocen más de 100 familias de virus y se sabe que alrededor de 260 pertenecientes a 25 familias infectan al ser humano. Contra algunos de ellos existen vacunas, contra otros no (Figura 4).

La mayoría de los virus emergentes son zoonóticos o transmitidos por vectores. Se estima que otros 1,6 millones de virus de estas 25 familias existen en mamíferos o en aves y se piensa que un 50% podrían ser capaces de infectar al ser humano. En comparación con los más de 260 conocidos, los virus desconocidos representan el 99% de las zoonosis potenciales[12].

[12] Carroll,D. Watson,B., Togami,E., Daszak, P., Mazet, J., Chrisman, C., Rubin, E., Wolfe, N., Morel,C., Gao, G.,Burci, G.L., Fukuda, K., Auewarakul, P., & Tomori, O. Building a global atlas of zoonotic viruses. Bull World Health Organ 2018;96:292–294 | doi: http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.205005

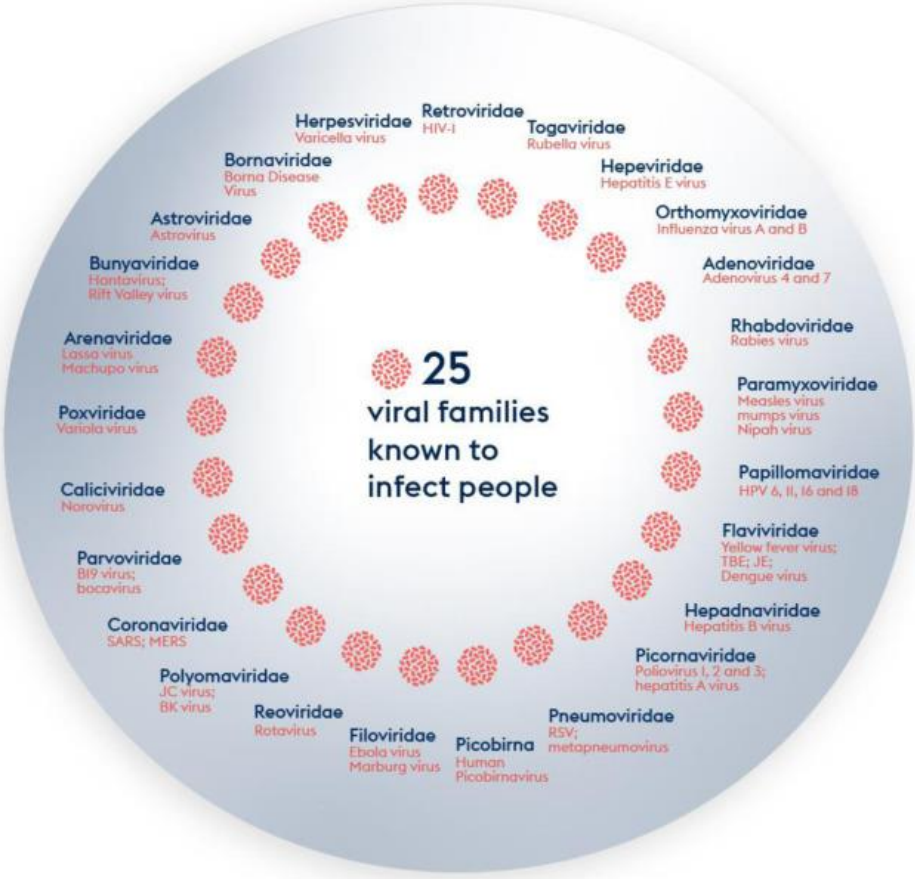


**Figura 4:** Miembros representativos de las 25 familias virales que se conocen infectan a los seres humanos. Fuente: Saville, M. et al. Delivering pandemic vaccines in 100 days. What it will take? N. Eng. J. Med. 387 (2). July 14, 2022 https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2202669

En el 2016, tras la epidemia del virus Ébola en África occidental, la Organización Mundial de la Salud, con el fin de dirigir la inversión mundial y la investigación, especialmente en cuestión de vacunas, pruebas de diagnóstico y tratamientos, estableció por primera vez una lista de enfermedades y

patógenos prioritarios por su potencial pandémico (Tabla 2)[13]. Todos eran virus ARN de los cuales en ese momento se conocía relativamente poco, y para los cuales no existían vacunas ni tratamiento. Eran emergentes porque, a pesar de que existen desde hace cientos de años en reservorios animales, se habían identificado en las últimas décadas al provocar enfermedad en humanos. Todos presentaban una alta tasa de mortalidad.

En esta primera lista se incluyeron:

- Virus que se diseminan por vía respiratoria, tales como el coronavirus SARS-Cov-1, responsable de la epidemia del síndrome respiratorio severo agudo de 2002 y 2004, y el virus MERS responsable de la epidemia del síndrome respiratorio de Oriente Medio del 2015.

- Virus causantes de enfermedades hemorrágicas tales como los virus Ébola y Marburgo, ambos de la familia de los Filovirus, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, el virus Lassa, el virus Nipa y el virus Hendra, y el virus de la fiebre del valle del Rift.

En el 2018 a la lista se añadieron virus transmitidos por vectores tales como el virus Zica y el virus Chickungunya.

---

[13] Mehanda M.S. el al. The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development effort https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.09.009

**Tabla 2:** Lista de la OMS de patógenos prioritarios por su potencial pandémico publicadas en el 2016 y 2018

| Familia | Enf. zoonótica | Tasa Letalidad (Ro) | Identificación | Reservorio/vector | Transmisión |
|---|---|---|---|---|---|
| Filoviridae (ARN) | Virus Ebola | 50-90% (1,2-1,9) | 1976 | Murciélago, monos | Contacto con órganos o líquidos corporales |
| | Virus Marburgo | 24-88% | 1967 | Murciélago | |
| Arenaviridae (ARN) | Virus Lassa | 1-15% | 1969 | Ratas (Mastomis) | Contacto con alimentos |
| Coronaviridae (ARN) | MERS | 35% (0,7) | 2012 | Dromedarios | Aérea |
| | SARS- CoV 1 | 9,6 % (1,7-1,9) | 2003 | Murciélago, | Aérea |
| | SARS-CoV 2 | 1,5% < 60 años (2,5) 4,5% > 60 años | 2019 | Murciélago | Aérea |
| Bunyaviridae (ARN) | Fiebre hemorrágica Crimea del Congo | 30-40% | 1967 | Garrapatas, ganado | Picadura de garrapatas, contacto con líquidos corporales |
| | Virus del Valle del Rift | 1-50% | 1931 | Mosquito (Aedes) | Picadura de mosquito, manipulación de sangre, leche de animales infectados |
| Paramixoviridae (ARN) | Virus Nipa | 40-75% | 1999 | Murciélago, cerdos y otros animales domésticos | Contacto con secreciones, contacto con alimentos |
| | Virus Hendra | 60% | 1994 | Murciélago, caballos | |
| Togaviridae (ARN) | Chikungunya | 0,1% | 1952 | Mosquito (Aedes) | Picadura mosquito |
| Flaviviridae ARN) | Zica | 0% (Microcefalia y malformaciones congénitas) | 1947 | Mosquito (Aedes) | Picadura mosquito |

Y ese mismo año, ante el reconocimiento de que hay muchos patógenos aún desconocidos en reservorios animales con capacidad de causar enfermedad en humanos, la OMS añadió a la lista la amenaza a un virus desconocido, **la enfermedad X.** La enfermedad X representa todo lo que desconocemos. Es una enfermedad nueva, de la que sabremos muy poco cuando aparezca por primera vez: puede (o no) ser mortal o muy contagiosa y puede llegar a ser (o no) una amenaza para nuestra forma de vida. La COVID-19, es un perfecto ejemplo de enfermedad X. Al incluir la enfermedad X la OMS pretende, ante la imposibilidad de poder desarrollar medidas individuales contra todas las amenazas posibles, **hacer presión en la necesidad de desarrollar herramientas frente a familias enteras de virus, en vez de centrarse en virus específicos**

Tras la pandemia, la OMS inició un proceso de consulta para actualizar la lista, el resultado de la misma se acaba de publicar [14]. En total se han revisado 1652 patógenos para llegar a un consenso sobre que familias o patógenos tienen mayor potencial pandémico. Además de virus se han incluido también bacterias. La novedad de esta lista es que se centra en familias enteras y para cada familia de riesgo se establece un patógeno prototipo. Se han identificado 34 patógenos prioritarios (cinco de ellos bacterias) y 30 patógenos prototipos pertenecientes a 22 familias consideradas de riesgo medio y alto. Entre las nuevas incorporaciones a la lista de

[14] WHO R&D Blueprint for Epidemic. Pathogens prioritization. A scientific framework for epidemic and pandemic research preparedness. June 2024

patógenos prioritarios de 2018 se encuentran, por ejemplo, la bacteria de la peste y el SARS-CoV-2, la viruela del mono, y varios virus de la gripe A.

# 6. Plan Estratégico para el desarrollo de vacunas contra futuras pandemias

El desarrollo y autorización de vacunas contra el SARS-CoV2 en menos de un año sin duda fue un gran logro, sin embargo, una respuesta más rápida hubiera contenido la expansión del virus, y el número de muertes y los costes socio-económico de la pandemia hubieran sido menor. Entre el inicio del brote y la primera vacunación se registraron 70 millones de casos y 1,6 millones de muertes (Figura 5).

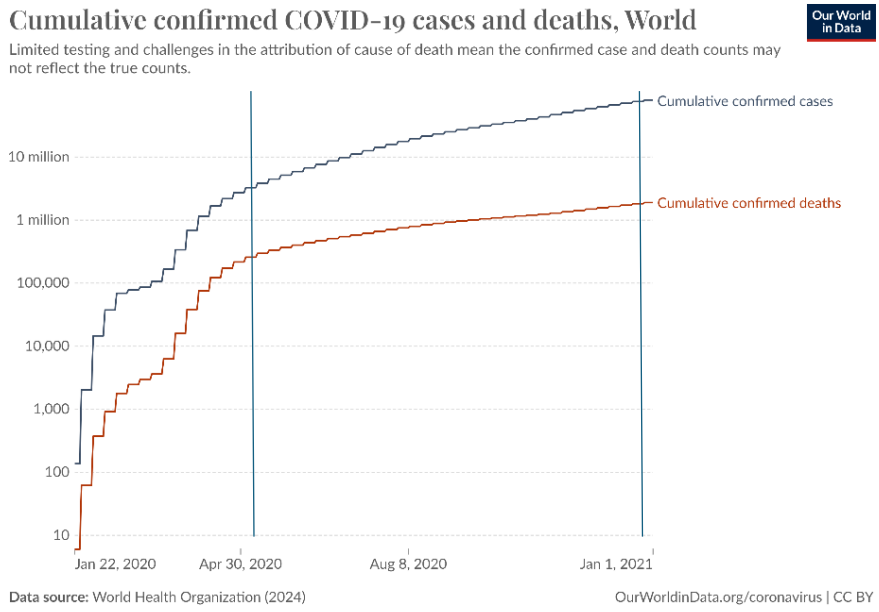


**Figura 5:** El número de casos confirmados y el número de fallecimientos por COVID 19 a los 100 días del brote (29 de abril de 2020) fueron, respectivamente, 2,73 millones y 217.156. Los mismos datos el 19 de diciembre de 2020 fueron 71,66 millones y 1,73 millones[15]

15 https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-deaths-and-cases-covid-19

Los primeros 100 días de un brote son cruciales para cambiar el curso de la enfermedad y prevenir su expansión. El poder disponer con rapidez de reactivos de diagnóstico, vacunas y tratamientos puede ayudar a contener un brote antes de que se expanda y provoque una epidemia o pandemia mayor.

¿Cómo reducir el tiempo de desarrollo al mínimo posible sin comprometer la seguridad? Lo esencial es anticiparse y estar debidamente preparados para prevenir.

Con este fin, La Coalición para Innovaciones en Preparación para Epidemias ha diseñado un plan estratégico, llamado misión 100 días "*A Moonshot*" cuyo ambicioso objetivo es que, -cuando sea apropiado, a los 100 días de identificarse un brote de un patógeno **potencialmente pandémico**, estén disponibles vacunas seguras y eficaces, con una autorización inicial, listas para ser producidas a escala industrial y accesibles a nivel mundial, independientemente de la localización geográfica y la capacidad económica. Esto permitiría reaccionar rápidamente frente a un brote, y disponer de mecanismos para poder distribuir cantidad suficiente de una vacuna con la que actuar **sobre la población mas en riesgo**, y controlar así el avance de la epidemia[16].

Este plan requiere una fuerte inversión durante la fase pre-pandemia, para realizar con antelación muchas actividades relacionadas con el desarrollo de una vacuna prototipo, frente a un rango de posibles amenazas. El plan se centra en

16 Kelland, K. Disease X: The 100 Days Mission to End Pandemic. ISBN 10: 1912454955 ISBN 13: 9781912454952. Publisher: Canbury Press Ltd, 2023

identificar y validar estrategias de **vacunas para un "prototipo viral"** que puedan ofrecer protección contra múltiples virus dentro de una misma familia o grupo de virus relacionados, incluidos aquellos que aún no se conocen.

Para que tenga éxito, es importante que tenga un enfoque y un compromiso global, que incluya tanto países con ingresos altos como países con ingresos medios y bajos, sobre todo teniendo en cuenta que es en estos últimos donde la probabilidad de que estas nuevas infecciones, incluyendo la enfermedad X, tengan lugar. El plan ha sido adoptado por todos los países que forman parte del G7 y del G20 y ha sido incorporado en políticas específicas de planificación para pandemias por varios gobiernos[17], [18].

### 6.1. MISIÓN 100 DÍAS. FASE DE PREPARACIÓN

Según el plan diseñado por la Coalición, cinco son los requisitos científicos y tecnológicos necesarios para sustentar este cambio:

1. Desarrollo de prototipos vacunales para patógenos representativos de múltiples familias virales en una plataforma tecnológica de rápida respuesta.
2. Capacidad e infraestructuras a nivel mundial para fabricación de vacunas.

---

17 https://www.gov.uk/government/publications/100-days-mission-first-implementation-report/100-days-mission-first-implementation-report-html

18 https://d7npznmd5zvwd.cloudfront.net/prod/uploads/2023/01/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf

3. Capacidad y disposición a nivel mundial de infraestructuras para pruebas clínicas.
4. Biomarcadores tempranos de eficacia que permitan medir la respuesta inmune y la protección inducida por la vacuna con mayor rapidez.
5. Red de vigilancia y alerta epidemiológica.

#### 6.1.1. Requisito nº1: Desarrollo de prototipos vacunales para patógenos representativos de múltiples familias virales en una plataforma tecnológica de rápida respuesta

Este objetivo de 100 días para una primera autorización en situación de emergencia asume una futura pandemia en donde haya experiencia previa en **el desarrollo de vacunas para una patógeno relacionado, en una plataforma tecnológica de vacunas de rápida respuesta** (ARN, vectores virales, subunidades proteicas) que puedan, bien ser utilizadas directamente (si existe suficiente protección cruzada), o ser rápidamente adaptadas si un virus emerge.

Los virus se organizan taxonómicamente en familias que comparten muchas similitudes funcionales y estructurales, incluido mecanismos patogénicos y mecanismos de entrada. Esta estrategia se basa en la premisa de que al entender profundamente un virus prototipo, se pueden descubrir características y mecanismos que son comunes a otros virus relacionados y que un candidato vacunal desarrollado contra un patógeno prototipo podría comportarse igualmente frente

a otros miembros de la familia. En este sentido es importante conocer la patología del patógeno; su mecanismo de transmisión; su mecanismo de entrada y receptores del hospedador; tropismo tisular y su mecanismo de evasión del sistema inmunitario. También identificar los epítopos de células B y células T más inmunogénicos y que sean comunes y conservados entre diferentes virus de la misma familia, así como conocer la contribución de los distintos brazos de la respuesta inmunitaria en la protección frente a la infección.

Comprender la estructura del virión y la función de proteínas virales esenciales es fundamental para dirigir el diseño de las vacunas[19]. Los avances tecnológicos habidos en los últimos años, fundamentalmente en inmunología, genómica, biología estructural y biología computacional[20], están ofreciendo grandes oportunidades para mejorar nuestro entendimiento acerca de cómo las vacunas inducen la respuesta inmunitaria y así llevar el desarrollo de vacunas hacia un diseño cada vez más racional.

A través de técnicas como la cristalografía de rayos X o la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, la microscopía electrónica criogénica y el modelado computacional, se puede conocer la estructura tridimensional de estas proteínas e identificar regiones clave que son más

---

19 Graham B.S. & Sullivan N.J. Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: preparing for the next pandemic. Nature Immunology, 2018, 19: 20-28

20 Goodswen S.J., Kennedy, P.J. & Ellis, J.T. A guide to current methodology and usage of reverse vaccinology towards in silico vaccine discovery. FEMS Microbiol. Rev. 2023, 1-22. Doi:10.1093/femsre/fuad004

efectivas para generar una respuesta inmune. Con el conocimiento de la estructura de los antígenos, se puede modificar o diseñar proteínas que mejoren la inmunogenicidad de la vacuna.[21] [22]. La estabilización de las proteínas de fusión viral o de la cápside para reducir la heterogeneidad, aumentar la rigidez y mantener las conformaciones de las proteínas y los viriones en su estado funcional, ha demostrado ser una estrategia prometedora para generar niveles más altos de anticuerpos neutralizantes protectores.

Un ejemplo destacable de cómo estas nuevas tecnologías están revolucionando el diseño y desarrollo de una vacuna es la recientemente autorizada vacuna frente al virus de la rinitis sincitial (VRS), Abrysvo [23]. La proteína de superficie de fusión de este virus puede existir tanto en una conformación pre-fusión, que facilita la entrada del virus en la célula, o en una forma post-fusión. El conocimiento de la estructura tridimensional de ambas conformaciones de la proteína a nivel atómico ha permitido el diseño de una forma estable de la proteína en su conformación pre-F que, cuando se utiliza como antígeno de una vacuna, es capaz de inducir una respuesta inmunitaria más potente que la que se obtenía con las primeras vacunas convencionales inactivadas desarrolladas contra esta enfermedad, que se vio posteriormente estaban compuestas fundamentalmente por la proteína F en la forma post-fusión. El

---

21 Graham B.S., Gilman, M.S.A. and McLellan, J.S. Structure-based vaccine antigen design. Annu. Rev. Med. 2019. 70: 91-104.

22 Vishweshwaralah, Y.L. & Dokholyan, N.V. Toward rational vaccine engineering. Adv. Drug Deliver. Rev. 2022, 183

23 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo

conocimiento de la estructura tridimensional de la proteína de la espícula de los coronavirus SARS CoV 1 y MERMs y su estabilización en la forma más inmunógena, la forma pre-fusión, también fue determinante en el desarrollo de las vacunas contra el COVID 19.

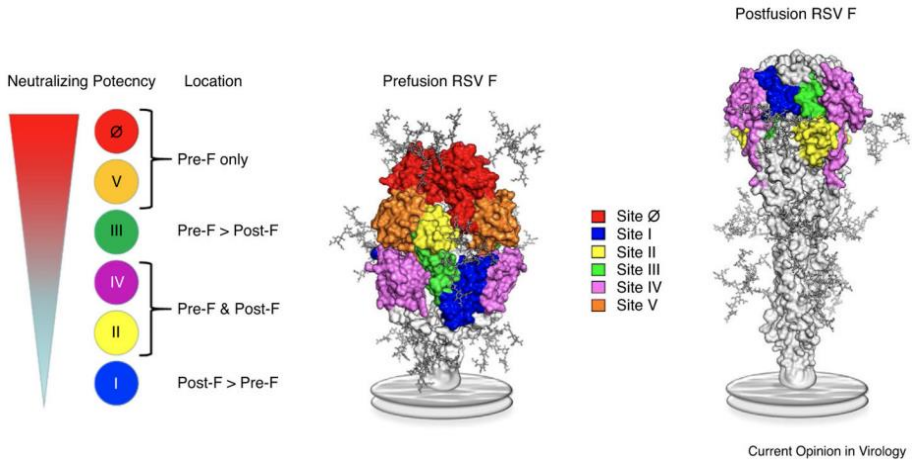


**Figura 6:** Estructura de la proteína de superficie de fusión del virus de la rinitis sincitial en su conformación prefusión y postfusión (pre-F y post-F). La membrana viral representada como un disco griss. Hay dos sitios antigénicos específicos pre-F (Ø y V) y dos sitios que están presentes en ambas conformaciones (II y IV). Los anticuerpos contra el sitio III se unen más fuertemente a la conformación pre-F, mientras que los anticuerpos contra el sitio I se unen más fuertemente a la conformación post-F. Los anticuerpos monoclonales más potentes se unen al ápice del trímero pre-F en los sitios Ø y V. [24]

El plan contempla la investigación y desarrollo de estos prototipos vacunales en **plataformas de respuesta rápida que sean flexibles y que permitan adaptarse rápidamente para un nuevo antígeno**.

[24] Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. Curr. Opin. Virol. 2017,23: 107-112.

Dentro de las diversas plataformas tecnológicas de vacunas que existen en la actualidad solo algunas ofrecen la posibilidad de adaptarse rápidamente para un nuevo antígeno. El desarrollo de vacunas convencionales de virus completo vivo o inactivado por métodos clásicos no es lo suficientemente rápido para responder en una situación de emergencia frente a un virus desconocido ya que requieren del aislamiento y cultivo del patógeno, eso no quiere decir que a largo plazo puedan llegar a ser la opción más adecuada. Además son desarrollos de vacunas individuales que no se pueden adaptar. Las nuevas plataformas (Figura 7), dentro de las que se encuentran las vacunas de vectores virales, las vacunas de ácidos nucleicos o las vacunas de subunidades proteicas, permiten la construcción de la vacuna de forma modular, utilizando únicamente la secuencia genética del patógeno, aumentando por tanto la velocidad de desarrollo y el proceso de fabricación.

**Las vacunas de vectores virales** consisten en virus recombinantes (replicantes o no replicantes), en los cuales se altera su genoma para insertar el gen sintético que codifica el antígeno del patógeno diana. El virus se cultiva en líneas celulares y posteriormente se purifica. Hay muchos virus que se pueden utilizar para este propósito, los más populares son los adenovirus (adenovirus del chimpancé, adenovirus humanos 5 y 26), el virus del sarampión, el virus vaccinia modificado Ankara (MVA), el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y el citomegalovirus (CMV). La presentación del antígeno del patógeno en combinación con el estímulo del vector viral que imita la infección natural, lleva a la inducción

de una fuerte respuesta inmunitaria humoral y celular, sin necesidad de adyuvantes.

**Las vacunas basadas en ácidos nucleicos** consisten en secuencias de ADN o ARN que codifican el antígeno diana. Una vez que el ácido nucleico es captado por las células del receptor de la vacuna, el antígeno que codifica se expresa y potencialmente puede inducir una respuesta tanto de tipo humoral como celular. Una gran ventaja de este tipo de vacunas es que son muy versátiles, y rápidas y fáciles de adaptar y producir en el caso de un patógeno emergente. Una limitación de estas vacunas es su falta de estabilidad y requerir cadena de frio. El COVID supuso el lanzamiento de este tipo de vacunas. Entre otros, los avances habidos en los últimos años en el campo de la nanotecnología y en concreto en el diseño de nanopartículas lipídicas, que son fundamentales para vehicular y estabilizar el ARN, así como los estudios de Karikó y Weissman para incluir modificaciones en la molécula de ARN que permitieran eliminar la reacción inflamatoria producida al no ser reconocidos por el sistema inmunitario, han sido claves en su aplicación.

En el caso de **las vacunas basadas en proteínas** el gen sintético que codifica el antígeno de interés se utiliza para diseñar sistemas de expresión heterólogos (células de mamíferos, virus de insectos o células vegetales) para la producción de la proteína recombinante, que luego se purifica, se combina con adyuvantes y se utiliza como vacuna. Algunas de estas proteínas recombinantes pueden ensamblarse espontáneamente formando partículas similares a virus (VLPs).

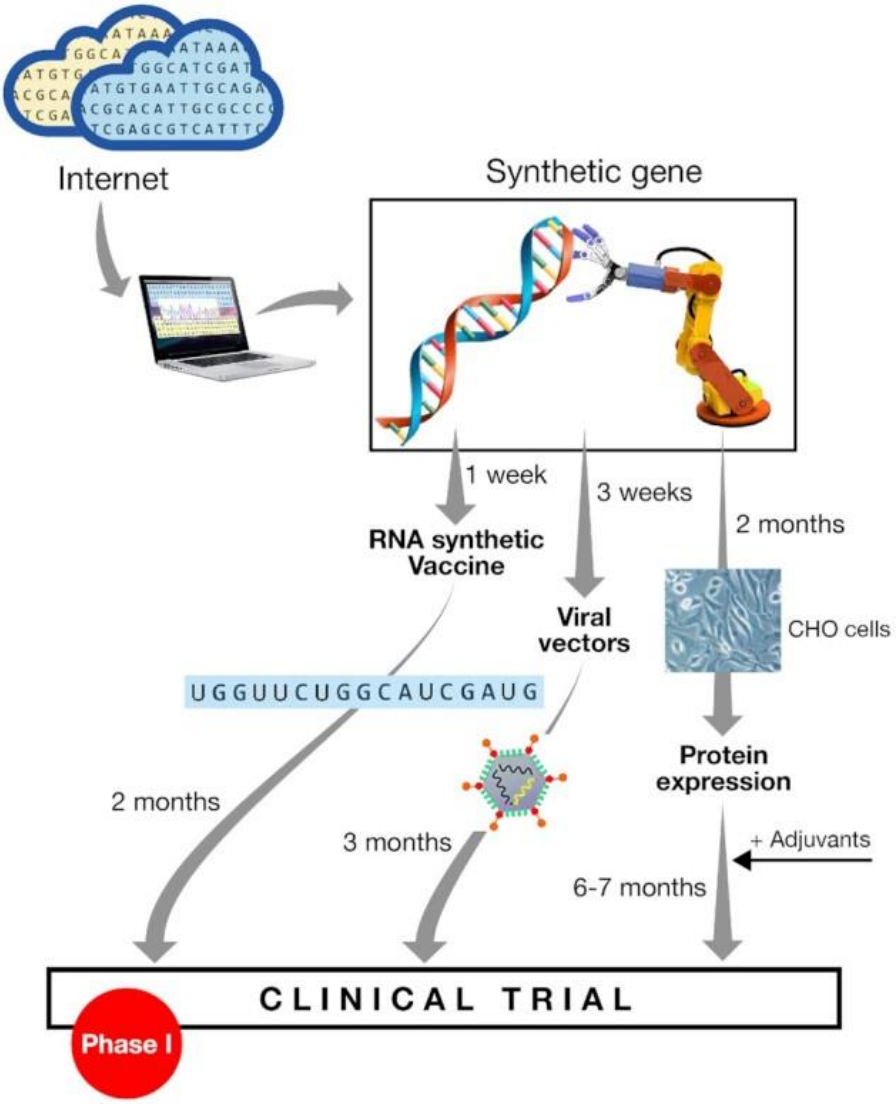


**Figura 7.** Fuente: Almond, J., Hacker, ., Harwood, C., Pizza, M., Rappuoli, R., Ron, E.Z., Ssansonetti, P., Vanderslott,S. and Wieler, L.H. Development of vaccines at the time of COVID-19. *MicroLife*, 1, 2020, uqaa003**.** doi: 10.1093/femsml/uqaa003

Un aspecto clave en el desarrollo de estos prototipos vacunales es el poder disponer de **modelos animales**

apropiados de la enfermedad[25], que utilicen vías de infección y manifestación de síntomas clínicos comparables a los observados en humanos, donde poder evaluar los antígenos virales y conocer los mecanismos inmunológicos que hacen que las vacunas prototipos sean efectivas. Estos modelos permitirán además evaluar las plataformas de vacunas, las vías de administración y las pautas de administración, así como establecer marcadores de la respuesta inmunitaria que estén relacionados con la protección. La estandarización de estos modelos animales utilizando un panel diverso, pero representativo, de cepas virales acelerará en gran medida la comparación y selección de candidatos.

Para que el objetivo del plan se pueda cumplir, es importante que la investigación y desarrollo de estos prototipos vacunales avance hasta su **evaluación en fases clínicas I/IIa**. Un proceso iterativo de mejora del diseño del prototipo vacunal mediante pruebas preclínicas, desarrollo de procesos, fabricación piloto, estrategia regulatoria y pruebas clínicas es fundamental.

En una situación de emergencia, la información disponible de fabricación, pre-clínica, toxicológica y clínica (seguridad de la plataforma, estudios dosis-respuesta) del prototipo vacunal permitirá acortar los tiempos de autorización del primer ensayo en humanos y permitirá que

[25] Cassetti, M.C., Pierson, T.C., Patterson, L.J., Bok, K., DeRocco A.J., Deschamps, A.M., Graham, B.S., Erbelding, E.J. & Fauci, A.S. Prototype pathogen approach for vaccine and monoclonal antibody development: A critical component of the NIAID plan for pandemic preparedness. J. Infec. Diseases, 2023. 227: 1433-1441

estudios críticos, tales como toxicología animal, biodistribución, estudios de toxicología reproductiva, se puedan llevar a cabo en paralelo con los ensayos clínicos o incluso, si la información clínica está muy avanzada y su seguridad y eficacia avalada, omitirse e ir directamente a un ensayo clínico fase III en la población más vulnerable.

### *Proyecto MARVAX. Desarrollo de nuevas vacunas de vectores virales contra los virus de Marburgo*

Por nuestra parte, en lo que al estudio de vacunas prototipo de familias virales se refiere, estamos participando en un proyecto europeo, MARVAX, para el desarrollo de nuevas vacunas de vectores virales contra el virus de Marburgo (Figura 8)[26] [27]. El virus de Marburgo (MARV) pertenece a la misma familia que el virus del Ébola, los filovirus, y puede causar enfermedades (fiebres hemorrágicas) graves y a menudo mortales. La tasa de mortalidad oscila entre el 24% y el 88%, dependiendo de la cepa del virus y de la calidad de la atención médica. Desde el 2016 están incluidos en la lista de patógenos con potencial pandémico de la OMS y por el momento no existen vacunas disponibles para esta enfermedad.

---

[26] https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/how-to-participate/org-details/999999999/project/101137183/program/43108390/details

[27] https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/working-together-against-deadly-marburg-virus

El proyecto tiene como objetivo el diseño y desarrollo de vacunas contra el MARV utilizando las plataformas de vacunas de vectores virales del virus del sarampión (MV) y del virus vaccinia modificado Ankara (MVA) para la expresión de múltiples antígenos MARV. La investigación implica una evaluación exhaustiva de las respuestas inmunitarias innatas, adaptativas, de memoria, humorales y celulares en modelos preclínicos relevantes. También se valorará la protección cruzada inducidas por las vacunas candidatas MV-MARV y MVA-MARV contra MARV, virus Ravn y el virus del Ébola, en dosis única y en regímenes de inmunización prime/boost homólogos y heterólogos. El proyecto producirá lotes clínicos en condiciones GMP (Good Manufacturing Practice, Buenas Prácticas de Fabricación) de las mejores vacunas candidatas para posibles ensayos clínicos de fase I. Los estudios de la plataforma incluidos en el consorcio MARVAX se llevarán a cabo en estrecha colaboración con la OMS con el fin de garantizar que sea posible una respuesta rápida en caso de que se produzcan nuevos brotes del virus de Marburgo.

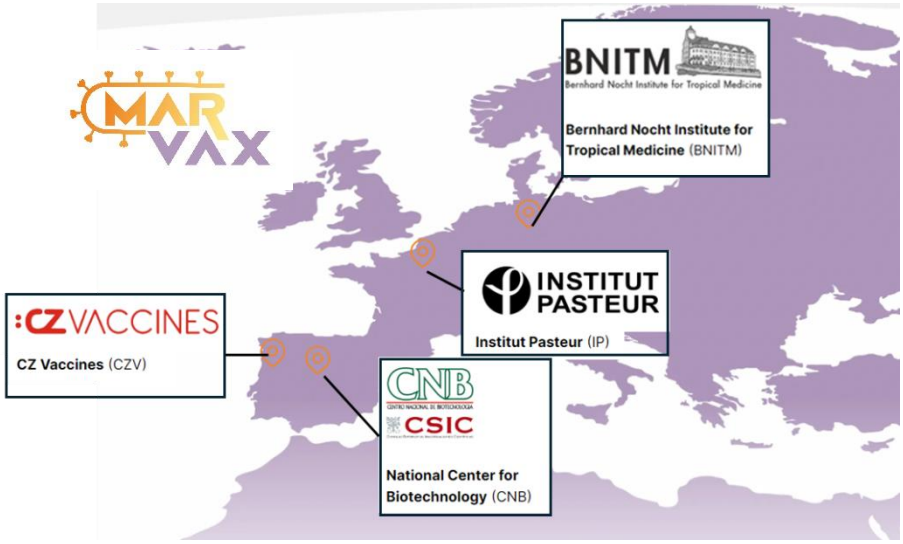


**Figura 8:** MARVAX, Desarrollo de nuevas vacunas de vectores virales contra los virus de Marburgo. El coordinador del consorcio es el Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical (BNITM, Alemania), otros participantes son el Instituto Pasteur (Francia), el Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CNB-CSIC, España) y CZ Vaccines (España). Los nuevos candidatos a vacunas contra los virus de Marburgo serán generados por el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB-CSIC) y el Instituto Pasteur, y su inmunogenicidad y eficacia serán evaluadas en modelos animales por BNITM, CNB-CSIC y el Instituto Pasteur. CZ vaccines desarrollará el proceso de fabricación y generará lotes clínicos de las mejores vacunas que estarán listas para futuros ensayos clínicos de fase I.

### 6.1.2. Requisito nº 2: Capacidad e infraestructuras a nivel mundial para fabricación de vacunas

Para poder alcanzar el objetivo de los 100 días es necesario el estar preparado para fabricar, validar y liberar rápidamente un primer lote de vacuna experimental para su uso en un estudio clínico. El tiempo necesario para producir ese primer lote va a depender de la plataforma que se utilice.

Es importante que en la fase prepandemia se trabaje en la optimización de los procesos de fabricación y control, y se desarrollen procedimientos para rápidamente adaptar el proceso existente a un nuevo patógeno.

Es necesario que para un rango de diferentes plataformas de respuesta rápida se trabaje en iniciativas que vayan dirigidas al desarrollo y estandarización de métodos de producción rápidos y escalables y la estandarización de instalaciones y sistemas de fabricación, que permitan producir grandes cantidades de vacuna en poco tiempo y que faciliten una rápida transferencia de tecnología entre lugares de fabricación.

Con el fin de asegurar capacidad de producción a gran escala, se ha establecido una red global de instalaciones de fabricación que durante el periodo interpandémico se están manteniendo activas ("warm", del inglés en caliente) y se está reservando capacidad de fabricación para estas plataformas tecnológicas de respuesta rápida, de forma que puedan ser activadas en días o semanas en respuesta a un brote.

En lo que respecta a Europa, la Agencia europea HaDEA (European Health and Digital Executive Agency) ha establecido la red EU FAB de fabricantes de vacunas de la cual formamos parte (Figura 9)[28]. HaDEA ha firmado un contrato marco con seis laboratorios, uno de ellos CZ Vaccine, para la reserva de capacidad de fabricación de

[28] https://hadea.ec.europa.eu/news/framework-contract-signed-under-eu4health-guarantee-fast-response-future-health-crises-2023-06-30_en

vacunas basadas en ARNm, vectores virales y proteínas recombinantes, con el objetivo de poder producir rápidamente vacuna cuando y donde se necesite.

Durante la pandemia se hizo evidente que la capacidad de fabricación de vacunas a nivel mundial era limitada, además la distribución fue muy desigual. Dentro de esta red global se está considerando crítico que exista una diversidad geográfica extensa y se está invirtiendo en establecer nuevas instalaciones en países que carecen de capacidad de fabricación.

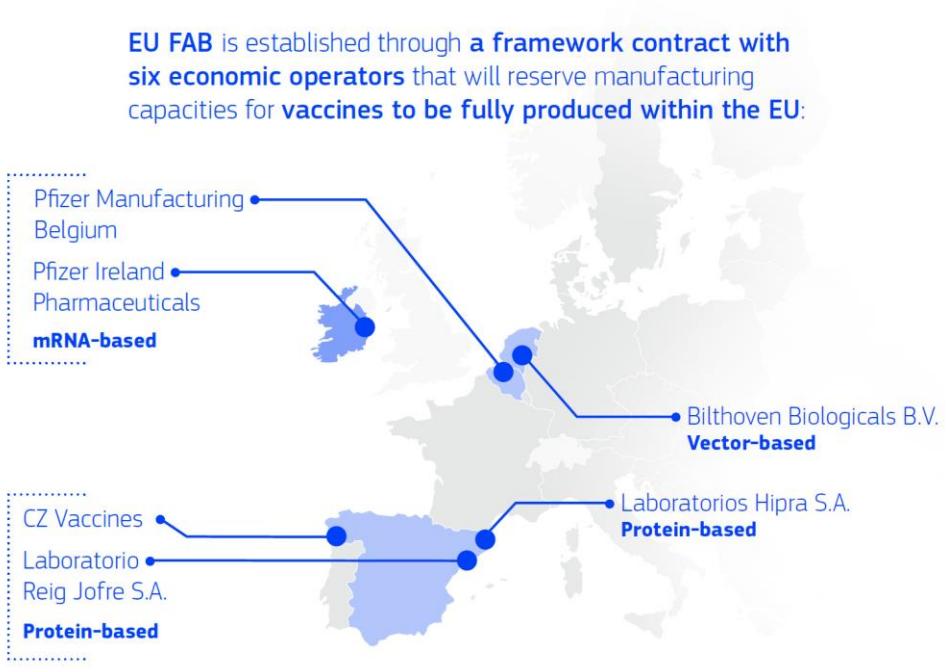


**Figura 9:** Red EU FAB de fabricantes de vacunas

### 6.1.3. Requisito nº 3: Capacidad y disposición a nivel mundial de infraestructuras para pruebas clínicas.

El disponer, cuando surja un brote, de infraestructuras listas para la realización de ensayos clínicos, permitirá el poder probar simultáneamente múltiples candidatos vacunales y obtener con rapidez resultados de seguridad y eficacia. También adecuar de forma flexible los centros de los ensayos para así poder incluir localizaciones con alta prevalencia de la enfermedad.

Una infraestructura global de ensayos clínicos adecuada para este fin requiere de tres componentes:

- Una red de centros para ensayos clínicos con capacidad y competencia en todos los continentes, incluidos países con ingresos medios y bajos. De nuevo, estos centros deberán estar activos en periodos interpandémicos y participar en otros estudios de vacunas para poder estar rápidamente disponibles en caso de un brote. Para asegurar una activación rápida, todos los lugares que forman parte de la red deberán disponer de protocolos armonizados, procesos y equipos estandarizados, personal entrenado y un sistema establecido de manejo de la información para la recogida e informe de datos.

- Una red establecida de laboratorios clínicos que, en el caso de un brote, permitiría mayor rapidez en la

obtención de los resultados al disponer de procedimientos estandarizados para el análisis clínico y biológico de muestras y evitaría la necesidad de envíos de muestras a larga distancia.

- Registros y bases de datos nacionales de centros para la realización de ensayos clínicos y de voluntarios. En el caso de un brote, estas bases de datos permitirán acelerar el reclutamiento de la población de alto riesgo para el estudio.

### 6.1.4. Requisito nº 4: Biomarcadores tempranos de eficacia que permitan medir la respuesta inmune y la protección inducida por la vacuna con mayor rapidez

A pesar de los esfuerzos tecnológicos que se puedan hacer, la respuesta inmunitaria impone sus propios tiempos en el desarrollo de una vacuna. El desarrollo de biomarcadores tempranos de respuesta inmunitaria y protección que puedan dar una indicación de eficacia de la vacuna antes de los 14-21 días que tradicionalmente se empieza a detectar una respuesta inmunitaria permitiría reducir la duración de los ensayos clínicos.

### 6.1.5. Requisito nº 5: Red de vigilancia y alerta epidemiológica

El quinto requisito y no por ello menos importante, es disponer de un sistema de vigilancia y alerta epidemiológica

robusto que permita la detección y caracterización temprana del brote y del patógeno. La caracterización temprana de un patógeno y un brote (virulencia, mortalidad, morbilidad, transmisibilidad) es crítico para identificar su potencial pandémico e iniciar rápidamente el diseño de la vacuna, identificar la población en mayor riesgo y tener información de estimaciones riesgo-beneficio en las cuales las decisiones de los reguladores se puedan basar.

Una red de vigilancia global e integrada, con un enfoque de Una sola Salud (One Health), que tenga en cuenta no solo la salud humana, sino también la salud animal y ambiental, es crucial[29],[30].

[29] Ermonval, M. & Morand, S. Viral Zoonoses: Interactions and factors driving virus transmission. Viruses 2024, 16, 9

[30] Nichol, A.A. Emerging infectious diseases at the intersections of human, animal, and environmental health. AMA J. of ethics, 2024, 26: E99-102

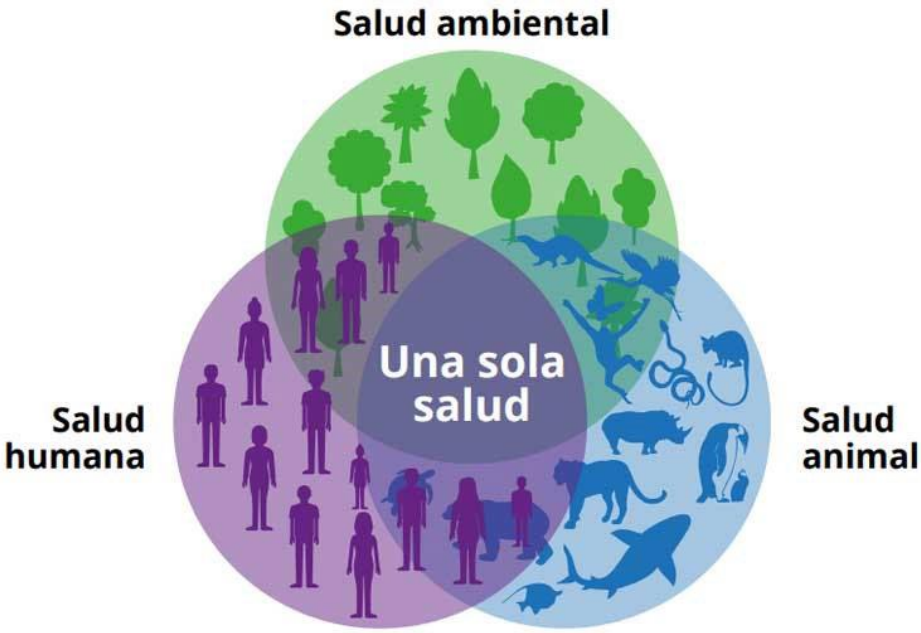


**Figura 11:** La Organización Mundial de la Salud ha denominado "One Health" (en español, una sola salud) al enfoque multisectorial e interdisciplinar que reconoce las interacciones e interdependencias entre la salud ambiental, animal y humana para prevenir y controlar los riesgos sanitarios derivados de dicha interfaz

Invertir en estos cinco requisitos antes de que el brote tenga lugar permitirá estar lo suficientemente preparados para tener capacidad para reaccionar en 100 días. Esta estrategia solo se puede implementar en una futura pandemia si en el momento en el que tenga lugar se ha avanzado lo suficiente en esta fase de preparación en el conocimiento científico y tecnológico de estos prototipos y plataformas vacunales para garantizar su seguridad y eficacia. Este es un mundo muy regulado, para actuar con rapidez también es necesario que los procedimientos regulatorios se modifiquen adecuadamente.

### 6.2. MISIÓN 100 DÍAS. REACCIÓN

Cuando se produzca un brote y se conozca la secuencia genética del patógeno con potencial pandémico, la reacción en 100 días contempla el tiempo necesario para adaptar un candidato bien conocido y caracterizado de un prototipo vacunal a una vacuna específica del patógeno; la producción de un lote clínico de ese candidato y la realización de un estudio fase III en la población más vulnerable y con un perfil de riesgo mayor, en dónde se demostraría la respuesta inmunitaria específica frente al patógeno de la vacuna diseñada. Con esta información se daría una autorización inicial de uso en esta población. Mientras, este estudio fase III en curso, continuaría en una población creciente y se generarían más datos de seguridad y eficacia para obtener una autorización para una población más amplia y grupos de riesgo menor. Al mismo tiempo se avanzaría en la transferencia tecnológica de la fabricación y se iniciaría la producción a gran escala de la vacuna.

# CONTESTACIÓN AO DISCURSO DE INGRESO NA REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA COMO ACADÉMICA DE NÚMERO DA

## **Ilma. Sra. Dra.**
## **Mª Eugenia Puentes Colorado**

# POLO ACADÉMICO DE NÚMERO

## **Ilmo. Sr. Dr. Manuel Puga Pereira**

Excmo. Sr. presidente

Ilustres autoridades e representacións

Exmos. e Ilmos. Sres. e Sras. académicos

Miñas donas e meus señores.

Como é natural, quero principiar a miña intervención facendo público o meu agradecemento á Xunta de Goberno da Academia por me encomendar o discurso de contestación regulamentario nesta sesión solemne, na que a ilustrísima doutora María Eugenia Puentes Colorado toma posesión como académica de número, medalla sete na súa segunda volta, vacante por pasar á condición de numerario emérito o profesor Miñones Trillo, un dos fundadores da nosa corporación.

Non podo negar, ademais, que para min é unha auténtica honra, pois dentro da programación normal da corporación, as sesións de ingreso son particularmente destacadas porque significan un novo chanzo no seu proceso de renovación e a mellor proba do seu afán de permanencia, eixos de actuación que sempre orientaron a miña actividade e contribución ao progreso da mesma. Tampouco non se debe esquecer que a doutora Puentes xa formaba parte da nosa corporación como académica correspondente dende abril de 2009.

Por parte, debo confesar que tamén para min é esta unha grata tarefa porque me une á recipiendaria unha estreita amizade que afonda as súas raiceiras nos derradeiros anos setenta do pasado século, cando coincidín con ela nalgunhas materias da miña licenciatura en Farmacia.

Eugenia nace circunstancialmente en Gran Canaria, pero con dez anos, a súa familia trasládase a vivir a Vigo, cidade onde fixará a súa residencia. E co paso do tempo, tamén ela compartirá nesa cidade o seu fogar con Javier. Estuda o bacharelato no colexio Miralba e COU no Apóstol Santiago de Vigo, onde esperta o seu interese polas aplicacións sanitarias da Química e da Bioquímica, polo que se decanta pola licenciatura de Farmacia á hora de se incorporar á Universidade.

Na Facultade de Farmacia foi unha alumna excepcional, do que son testemuña, polo que foi recoñecida co Premio Extraordinario de Licenciatura e o Premio Nacional de Terminación de Estudios, outorgado polo daquela Ministerio de Educación y Ciencia.

No derradeiro curso da carreira incorpórase ao Departamento de Microbioloxía que dirixía o Ilmo. Prof. Regueiro Varela, inesquecible primeiro académico numerario da nosa corporación, para realizar a tese de licenciatura. Acadado ese grao, intégrase no grupo de Inmunoloxía do devandito departamento, que lideraba o Prof. Benito Regueiro García, para iniciar a tese de doutoramento, cunha bolsa do Plan de Formación de Personal Investigador.

Durante ese período, a inquedanza de Eugenia por afondar na súa formación lévaaa asistir a cursos moi especializados, entre os que cómpre destacar o dedicado ao sistema inmune, impartido en Basilea polos profesores N. Jerne y G. Köhler en 1984, ano en que foron recoñecidos co Premio Nobel de Medicina.

Con esa importante bagaxe decide dar un gran cambio ao seu proxecto vital, ao se incorporar en 1985 aos laboratorios Cooper-Zeltia, aínda que axiña pasará a formar parte dunha nova iniciativa empresarial onde desenvolverá unha importante carreira profesional e investigadora ligada á espectacular evolución da mesma. Como fitos máis salientables dese proxecto empresarial, destacarei a creación, en 1993, da biotecnolóxica CZ Vaccines (inicialmente CZ Veterinaria), o salto á saúde humana, en 2008, co nacemento de Biofabri e a creación do grupo Zendal en 2018 cunha ampla actividade que abrangue dende a investigación e o desenvolvemento (I+D) á fabricación de medicamentos humanos e veterinarios e outros produtos de alto valor engadido.

Nese dinámico contorno asume inicialmente a dirección de I+D e Rexistros de CZ Veterinaria, centrando posteriormente a súa actividade exclusivamente en I+D na devandita empresa e na daquela creada Biofabri. E remata a súa carreira industrial, coa súa xubilación en 2024, no grupo Zendal como directora da mesma area en CZ Vaccines e Biofabri. Unha xubilación activa, pois continúa colaborando co grupo como asesora externa.

Malia a impo carga de traballo que esixen as súas responsabilidades, Eugenia non abandona a súa carreira formativa. A súa tese de doutoramento "Inmunógenos y sistemas adyuvantes en la vacunación contra el virus de la enfermedad de Aujeszky", defendida en 1991 na universidade compostelá, é un bo exemplo dos beneficios da colaboración empresa-academia á hora de abordar problemas con repercusión práctica e interese industrial.

Tamén efectúa unha estancia posdoutoral entre 1993 e 1994 no equipo do Prof. B. Harris, director de Xenéticado Molecular and Cell Departament da universidade escocesa de Aberdeen e da *spin off* Scotgen, cunha bolsa do Human and Capital Mobility Programme.

Por outra banda, naquel contorno empresarial participa en numerosos proxectos de desenvolvemento de vacinas para o control de enfermidades bacterianas, víricas e parasitarias, destinadas tanto a especies produtoras de alimento como a pequenos animais, empregando no seu deseño diferentes plataformas vacinais, incluídas as novas plataformas de

subunidades de proteínas, de vectores virais e de ADN mencionadas no seu discurso.

Entre eses proxectos salienta unha vacina inactivada oleosa contra a diarrea posnatal e o xebrado porcino, en colaboración cos profesores E. González e J. Blanco, da Facultade de Veterinaria da USC, así coma outra de ADN plasmídico en colaboración co equipo do doutor Larraga, do Centro de Investigaciones Biológicas, contra a leishmaniose canina, autorizada pola EMA en 2020.

Cómpre destacar tamén os traballos que leva a cabo co grupo do Prof. C. Martín da Universidade de Zaragoza e a Tuberculosis Vaccine Iniciative, coa vacina viva liofilizada, MTBVAC, contra a tuberculose pulmonar humana.

Adicionalmente, a súa ampla experiencia permitiulles poñer no mercado europeo con gran presteza vacinas contra diversos serotipos do virus da lingua azul e contra o recente gromo da enfermidade hemorráxica epizoótica bovina, e contribuír cunha importante achega ante a epidemia da COVID 19, do que deu cumprida conta a recipiendaria no discurso que vimos de escoitar.

Como resultado da súa ampla carreira investigadora, leva publicado numerosos artigos e presentado múltiples comunicacións en congresos relacionados coa súa actividade.

Debo, por último, destacar a súa participación nas actividades do Comité Técnico Permanente de Veterindustria e da Plataforma Tecnológica Española de Sanidad Animal,

Vet+i e a presidencia da Plataforma Biotecnolóxica Galega (BIOTEGA).

En resumo, incorpórase hoxe á nosa corporación, agora na condición de numeraria, unha experta no desenvolvemento industrial de medicamentos inmunolóxicos para a saúde humana e animal e nos seus aspectos regulatorios. Unha area de grande interese para a nosa Academia pola súa importancia sanitaria, pola obriga institucional de afrontar o tema con criterio científico e mesmo para posicionarse socialmente nun mundo onde proliferan as voces negacionistas, con preocupante presenzanas redes sociais.

Non vou entrar en detalle no tocante ao discurso de ingreso. Con todo, permítanme trasladarlles algúns comentarios. Para principiar, lémbranos Eugenia a problemática situación en que se atopou a humanidade ante a recente pandemia da COVID-19 e a dilixente resposta mundial na procura dunha vacina. Un esforzo que permitiu poñela no mercado en menos de trescentos días, modificando o paradigma no desenvolvemento das mesmas.

Ante este escenario, véñenme decontado ao maxín algunhas cuestións: por que non se aplica a mesma estratexia para facer fronte a outras epidemias e a enfermidades raras? Acontecería o mesmo de non afectar tan intensamente a COVID ao primeiro mundo? Por que se seguen escatimando recursos para a investigación básica, que foi a que permitiu en gran medida a rápida aparición de candidatos vacinais? Asumiu a sociedade o risco de pandemias ao que estamos

expostos? Por que non se fai fronte á falta de capacidade industrial para a fabricación de medicamentos e accesorios sanitarios, esquecendo a dependencia dunhas poucas empresas foráneas? Por que non se amplían as redes de vixilancia e se preparan axeitadamente centros de investigación nos que se poidan levar a cabo con dilixencia ensaios clínicos? Por que se cuestiona a OMS, e mesmo se abandona por parte de algunha potencia, cando os problemas de saúde non entenden de fronteiras políticas?

Resulta obvio que a partir do discurso de ingreso e da nosa propia experiencia, poden facerse moitas máis preguntas ao respecto, mesmo asumindo que non teñen unha resposta sinxela. En calquera caso, non dubido, poderán valernos como punto de partida para unha reflexión colectiva, e moi especialmente para nós, como académicos e como Academia preocupada polo impacto social dos temas sanitarios.

Frustraríame, con todo, que esta reflexión rematase en desacougo ou desalento. Penso, pola contra, que temos razóns de abondo para a esperanza, pois as canas que peiteamos permítennos constatar que a actual situación sanitaria mundial non é comparable coa do pasado.

Somos tamén sabedores do moito que se está investigando, tanto por parte de institucións públicas como privadas. Mesmo a nivel mundial hai xeradores de esperanza, como pode ser a CEPI (Coalición para as Innovacións na Preparación para Epidemias), á que alude a recipendaria no seu discurso, que traballa co obxetivo de acelerar o

desenvolvemento de vacinas e outros remedios biolóxicos contra ameazas epidémicas e pandémicas, seguindo o pensamento Moonshot, que cre posible o que semella imposible e atopa a forma de logralo.

Tamén a nivel local temos motivos de satisfacción por poder contar co grupo Zendal, co que colabora Eugenia, que foi quen de poñer a Galicia no mapa mundial desta loita achegando vacinas e test de antíxenos, e creando capacidade produtiva ante unha potencial emerxencia.

Por todo o anteriormente comentado, penso que é unha auténtica satisfacción e unha magnífica nova o seu ingreso como académica numeraria da nosa corporación, pois, sen dúbida ningunha, a súa voz experta contribuirá decisivamente a cumprir coa misión e os obxectivos que nos demos e a avanzar na estratexia One Health, de acordo co compromiso adquirido no ano 2021, cando fomos recoñecidos oficialmente como membros do colectivo de institucións que prestan o seu apoio a esa iniciativa internacional.

Para finalizar, e como non podería ser doutro xeito, quero dar cabo á miña intervención facendo públicos os meus parabéns á nova académica numeraria e vella amiga, Eugenia Puentes Colorado.

Máis nada e moitas grazas.