

# Ciencia Digna

---

Ciencia Digna  
Revista de la UCCSNAL  
ISSN 2684-0251  
revistacienciadigna@uccsnal.org  
América Latina, agosto 2021

UNIÓN DE CIENTÍFICOS COMPROMETIDOS CON LA  
SOCIEDAD Y LA NATURALEZA DE AMÉRICA LATINA (UCCSNAL)

**Elementos para el análisis de riesgo de las  
nuevas vacunas de ARNm modificado y/o  
adenovirus recombinantes contra el SARS-CoV-2**  
Ciencia Digna. Vol. 2, núm. 1. Agosto 2021, pp. 18-35

# Elementos para el análisis de riesgo de las nuevas vacunas de ARNm modificado y/o adenovirus recombinantes contra el SARS-CoV-2

## *Elements for a risk analysis of recombinant mRNA and/or adenovirus vaccines against SARS-CoV-2*

Unión de Científicos Comprometidos con la Sociedad y la Naturaleza de América Latina (UCCSNAL)

---

**RESUMEN:** El presente artículo es un trabajo de revisión bibliográfica, que intenta realizar un aporte que permita un debate transparente frente a la escasez de información sobre las Nuevas Vacunas (NV) de ARNm modificado o vectorizadas, con tecnologías de ADN recombinante contra la COVID-19. Estas NV son variantes de las llamadas “terapias génicas”, que por su definición y por los procedimientos empleados en su diseño, en su síntesis y en sus mecanismos de acción pueden ser consideradas vacunas transgénicas. El artículo destaca algunos elementos relevantes para el análisis de riesgo y, al mismo tiempo, presenta algunas características de estas NV. El trabajo es el resultado de un estudio colectivo e interdisciplinario de la UCCSNAL ante la preocupación sobre los riesgos de estas NV, cuyos impactos potenciales no han sido evaluados en profundidad. En consecuencia, consideramos necesario apelar al principio precautorio ante la administración masiva de las NV a la población.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Nuevas vacunas. Terapias génicas. ADN, ARNm.

**ABSTRACT:** This article is a bibliographic review of the scientific literature, which attempts to make a contribution that allows a transparent debate in the face of the scarcity of information on New Vaccines (NV) of modified or vectorized mRNA, developed with recombinant DNA technologies against COVID-19. These NV are variants of the so-called “gene therapies”, which by definition and by the procedures used in their design, synthesis and mechanisms of action can be considered transgenic vaccines. The study highlights relevant elements for risk analysis and, at the same time, presents some characteristics of these NVs. The present article is the result of a collective and interdisciplinary study done by UCCSNAL members based on the concerns about the risks of these vaccines, the potential impacts of which have not been evaluated in depth. Consequently, we consider that is necessary to appeal to the precautionary principle before the massive vaccination of the population with the NVs.

**KEY WORDS:** COVID-19. New vaccines. Gene therapies. DNA. mRNA.

## Introducción

Las mayoría de las vacunas en uso actualmente son producidas a partir de plataformas tecnológicas, generalmente con virus o bacterias atenuados, inactivados o con sus partes como antígenos, probadas en estudios clínicos de calidad y a lo largo del tiempo. Si bien algunas de las vacunas contra el SARS-CoV-2 emplean estas tecnologías<sup>1</sup>, otras emplean ADN vectorizado, utilizando generalmente diferentes adenovirus, AdV, como vectores de ADN recombinante, o ARNm modificado bioquímicamente (ARNm\*, el asterisco es por “modificado”)<sup>2</sup> (Teijaro y Farber, 2021). Estos tratamientos masivos con biofármacos de tipo genético son similares a las terapias génicas<sup>3</sup>, pero dado que buscan entrenar al sistema inmunitario para que la persona expuesta al virus esté protegida de sus efectos, las denominaremos “nuevas vacunas” (NV). Del mismo modo que las terapias génicas involucran diversas tecnologías de ADN recombinante, sus riesgos e impactos potenciales en la salud no han sido evaluados en profundidad, debido a que estas NV se diseñaron, fabricaron, probaron en fase clínica y se implementaron masivamente en menos de un año.

Al ser tratamientos novedosos y todavía en fase experimental, es pertinente y ne-

cesario elaborar hipótesis de evaluación de los riesgos involucrados, en el marco de las etapas interdependientes que conforman el llamado análisis y manejo del riesgo. Formular el razonamiento hacia los hipotéticos efectos adversos -en este caso vinculados a la salud- y asociar este análisis con la información publicada puede permitirnos aceptar o rechazar las hipótesis de riesgo planteadas y gestionar dichos riesgos identificados<sup>4</sup>.

Este trabajo es el resultado de una investigación conjunta e interdisciplinaria de la UCCSNAL ante nuestra preocupación sobre los riesgos que involucran las actuales vacunas recombinantes con las que se propone enfrentar el SARS-CoV-2. El trabajo se ha focalizado en realizar una exhaustiva revisión bibliográfica sobre aspectos que deberían ser considerados ante una vacunación masiva. El propósito general es brindar información clara a la ciudadanía y a la comunidad científica con el fin de aportar e incentivar un diálogo social y científico. Los objetivos específicos refieren a descripciones estructurales del objeto de estudio, a sus riesgos y a sus posibles impactos. Este artículo tiene como antecedente la Declaración de UCCSNAL sobre nuevas vacunas genéticas o transgénicas en el contexto de SARS COVID-19 (UCCSNAL, 2020)<sup>5</sup>.

La evaluación de riesgos y la implemen-

<sup>1</sup> Estas vacunas no han cumplido con todas las fases de investigación y desarrollo necesarias, a pesar de que hay cerca de 100 vacunas en ensayos clínicos (Zimmer et al., 2021).

<sup>2</sup> Véase la lista actualizada de estas vacunas en uso <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> y, sobre los efectos de las vacunas: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (Mathieu et al., 2021).

<sup>3</sup> La terapia génica es una intervención médica experimental que implica modificar el material genético (ADN) de células vivientes. Una de las metas de la terapia génica es proveer a las células de copias saludables de genes alterados o faltantes. De esta manera reemplazaría el tratamiento farmacológico tradicional, cambiando la composición genética de algunas de las células del paciente y haciendo que éstas ganen o pierdan cierta función. Para la inserción del material genético (ADN) en el genoma del receptor se utilizan otros ADN o ARN portadores, conocidos en la jerga científica como “vectores”. Los tipos más comunes de vectores utilizados en terapia génica son los virus, y dos de los tipos más empleados son los retrovirus (de ARN) y los adenovirus (ADN), que tratamos en este artículo. Si bien son efectivos como vectores, presentan diversos problemas, ya que pueden producir reacciones tóxicas, inmunes e inflamatorias severas, así como integrarse al azar en el genoma. Recientemente, se han sumado como vectores las partículas nanolipídicas, también analizadas en este trabajo. Estos tratamientos son aún experimentales y transforman a la persona en un organismo genéticamente modificado, al menos en forma temporal.

<sup>4</sup> La gestión de riesgos (traducción del inglés risk management) es un enfoque estructurado para manejar la incertidumbre relativa a una amenaza a través de una secuencia de actividades humanas que incluyen la identificación, el análisis y la evaluación de riesgo, para luego establecer las estrategias de su tratamiento. Estas últimas pueden incluir el transferir el riesgo a otra parte, evitar el riesgo (reducir su probabilidad o impacto a 0), reducir el impacto negativo del riesgo y aceptar algunas o todas las consecuencias de un riesgo particular mediante una decisión informada. El objetivo de la gestión de riesgos es reducir diferentes riesgos relativos a un ámbito preseleccionado a un nivel aceptado por la sociedad. Puede referirse a numerosos tipos de amenazas causadas por el medio ambiente, la tecnología, los seres humanos, las organizaciones y la política.

<sup>5</sup> Véase: <https://www.biodiversidadla.org/Recomendamos/Pronunciamento-de-la-UCCSNAL-sobre-nuevas-vacunas-geneticas-o-transgenicas-en-contexto-de-SARS-COVID19>

tación masiva de estas NV deben realizarse acorde al principio precautorio, ante la ausencia de certeza o información científica sobre posibles consecuencias dañinas, se deben adoptar medidas preventivas (Cafferatta, 2004; Sozzo, 2008; Mariño López, 2009, 2019; Mirande, 2009) e informar a la población en forma transparente y efectiva sobre posibles daños o riesgos de daño (Sozzo, 2015; Mirande, 2020). Existen diversas normas jurídicas internacionales e internas de cada país sobre el principio precautorio<sup>6</sup>, esta perspectiva es el punto de referencia jurídico en cuanto a la adopción de tales medidas (Röttger-Wirtz, 2020). La jurisprudencia ha comenzado a prescindir de la evidencia plena o absoluta sobre tales riesgos<sup>7</sup>. En consecuencia, se debe garantizar y proteger el derecho a la salud y el control de seguridad y eficacia de este tipo de NV. Por tal motivo, las corporaciones farmacéuticas deben informar precautoriamente sobre los procedimientos de su producción y evaluación (UCCSNAL, 2020).

La autorización e implementación masivas de estas NV sin evaluar en profundidad los posibles daños, su eficacia, sin adoptar medidas preventivas, y sin ponderar otro tipo de terapias, pese a la incerteza y ausencia de información científica sobre sus riesgos e impactos, puede implicar una antijurídica inversión del principio precautorio.

## Metodología

La metodología utilizada consistió una revisión bibliográfica (artículos científicos, reportes, informes, comunicaciones) con palabras clave<sup>8</sup> en las bases de datos de publicaciones PubMed y Google Scholar y el buscador web DuckDuckGo. En este trabajo, no se incorpora la información presente en las patentes, ni en los informes oficiales de las agencias reguladoras y de las empresas involucradas, por ser de acceso público.

Los elementos elegidos para el análisis, teniendo en cuenta que el objetivo de las NV es la inmunidad colectiva son los siguientes: 1) el contexto sanitario, biológico e histórico, 2) el diseño experimental (fase preliminar de I+D contenida en laboratorio) de los principios activos, vectores y adyuvantes, 3) la fabricación a gran escala y su distribución y, 4) los posibles efectos secundarios de estos tratamientos.

## Aspectos comunes, el contexto sanitario, biológico e histórico<sup>9</sup>

El agente etiológico de la COVID-19 es el virus SARS-CoV-2 (SCV2), virus a ARN monocatenario de polaridad positiva que pertenece a la familia de los betacoronavirus (Banerjee et al., 2020; Pillaiyar et al., 2020; V'kovski et al., 2021). Este agente

<sup>6</sup> Las normas jurídicas pueden encontrarse en: a) la Declaración de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Humano, celebrada en Estocolmo, entre los días 5 y 16 de junio de 1972, b) Declaración de Río de Janeiro de 1992 (principio 15) - Conferencia de las Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y Desarrollo, c) Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología (Montreal - 2000), d) Acuerdo Regional sobre Acceso a la Información, la Participación Pública y el Acceso a la Justicia en Asuntos Ambientales en América Latina y el Caribe (Escazú - 2018). En Argentina: Ley Nro. 25.675, General del Ambiente, de 27/11/2002 (art. 4, inciso 4). En Brasil: Decreto Legislativo Nro. 1, de 03/02/1994 - Decreto Nro. 2.652, de 01/07/1998; Decreto Legislativo Nro. 2, de 03/02/1994 - Decreto Nro. 2.519, de 16/03/1998; la Ley Nro. 9.605 (art. 54). En Uruguay: Ley Nro. 17.283, de 28/11/2000, sobre Protección del Medio Ambiente (art. 6, literal B). Sobre estos y otros textos jurídicos internos e internacionales sobre precaución, puede consultarse Bravo (2003) y Cafferatta (2021).

<sup>7</sup> Sobre sentencias judiciales europeas véase Röttger-Wirtz (2020).

<sup>8</sup> Entre las palabras claves elegidas (solas o combinadas) se encuentran: adeno (virus), allergic, autoimmune(e/ity), "(antibody-dependent) enhancement", "gene therapy", germline, immune, immunogen(icity), integration, lipid, modifi(cation/ed), mRNA(-1273), nanoparticle(s), "(pathogenic) priming", pseudourid(ine/ylation), receptor, recombina(nt/ion), retrovirus, risk, safety, spike, stability, transfection y vector, entre otras.

<sup>9</sup> No abundaremos en este aspecto por haber sido cubierto en numerosas publicaciones científicas, de divulgación y medios masivos de comunicación. Sugerimos ver el 2do. Seminario UCCSNAL - Repensando la crisis pandémica, realizado el 25 de agosto de 2020, disponible en el canal de YouTube UCCSNAL: <https://www.youtube.com/watch?v=QUQGfvM3xu8&t=2246s>

presenta un ciclo biológico activo íntimamente vinculado a la biología de las células que infecta, a través de la interacción de un trímero de la proteína spike (PS) viral con el receptor de membrana ACE2 celular. La ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) se expresa en varios tejidos humanos<sup>10</sup>, detectándose en altas concentraciones en enterocitos del tracto gastrointestinal, vías urinarias y tejido reproductivo, donde produce las citopatías más conspicuas, pero con muy poca presencia en el sistema respiratorio (nasofaringe, bronquios). Por lo tanto, el SCV2 no puede catalogarse como un virus respiratorio, sino politrópico y sistémico, que provoca alteraciones sanguíneas y sobreactivación del sistema inmunitario. Otras peculiaridades de la compleja biología del SCV2 es que parece interactuar (Petruk et al., 2020) y replicarse en la microbiota intestinal (con un comportamiento tipo bacteriófago; Petrillo et al., 2021) y, es capaz de formar minicírculos de ARN, al igual que el MERS-CoV y el SARS-CoV-1 (Cai et al., 2021), lo que puede resultar relevante en cuanto a

su patología, diagnóstico, y tratamiento. Otra particularidad de este virus es la presencia de una inserción de cuatro aminoácidos (PPAR) en la PS, lo que permite el corte y activación de esta proteína por medio de las enzimas proteasas furina y TMPRSS2 (Andersen et al., 2020). En efecto, la diversidad funcional de las PS contribuye al tropismo del huésped y del tejido, a la transmisibilidad y a la patogenicidad de los diferentes coronavirus. Esta glicoproteína spike juega un rol central en la patología de la COVID-19, ya que media la entrada del virus en las células del hospedador y sus efectos citopáticos (coagulopatía y fusión celular por formación de sincitios)<sup>11</sup>.

Tras la unión del receptor a la membrana celular después de la endocitosis, las proteínas de fusión experimentan una transición conformacional espectacular (White et al., 2008). Esta proteína provoca efectos mayores en las células a través de la activación de vías de transducción de señales en células epiteliales (aunque hay otras proteínas virales con mayor actividad) (Mizutani, 2007; Patra et al., 2020),

**Tabla 1.** Elementos de análisis de riesgo para el uso de la PS como inmunógeno de las NV

Aspecto considerado	Riesgo asociado	Referencias
Proteína Espiga S por Spike (PS)	Citotoxicidad	Tanmay et al. (2021)
PS	Activación vías de transducción de señales intracelulares	Mizutani (2007); Patra et al. (2020)
PS* (Proteína S modificada)	Conformación prefusión, aumento de la vida media	Pallesen et al. (2017)
PS	Pasaje BHE <sup>1</sup>	Rhea et al. (2021)
PS	Autoinmunidad por homología con proteínas endógenas (ej. sincitinas)	Frendo et al. (2003); Gallaher (2020); Suzuki y Gychka (2021)
PS	Trombosis, ADE <sup>2</sup> , VAED <sup>3</sup> , VAERD <sup>4</sup> , VIPIT <sup>5</sup> , VITT <sup>6</sup>	Zhang et al. (2020); von Hundelshausen et al. (2021)
IgG <sup>7</sup> anti S	ALI <sup>8</sup>	Liu et al. (2019)

S\*: PS mutada para adoptar la conformación pre-fusión

1. BHE: barrera hematoencefálica

2. ADE: enfermedad amplificada por anticuerpos

3. VAED: enfermedad amplificada asociada a la vacuna, vaccine-associated enhanced disease

4. VAERD: enfermedad respiratoria amplificada asociada a la vacuna, vaccine-associated enhanced respiratory disease

5. VIPIT: trombocitopenia inmune protrombótica inducida por vacuna, vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia

6. VITT: trombosis con trombocitopenia inducida por vacuna, vaccine-induced thrombosis with thrombocytopenia.

7. IgG: Inmunoglobulina G

8. ALI: daño pulmonar agudo, acute lung injury.

Fuente: elaboración propia.

<sup>10</sup> Véase: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>

[proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue](https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue)

<sup>11</sup> Para más detalles véase:

Buchrieser et al., 2020; Buonvino y Melino, 2020; Nguyen et al., 2020; Xia, 2021.

y se ha estudiado en detalle en las células pulmonares (Suzuki et al., 2020; Suzuki y Gychka, 2021), y recientemente se ha reportado que la subunidad S1 de PS atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones (Rhea et al., 2021). Al mismo tiempo, se ha observado una alta homología de secuencia entre las regiones de la PS con las proteínas sincitinas humanas (codificadas por el retrovirus endógeno humano HERV-W), y cuya expresión se localiza en el sincitiotrofoblasto de la placenta (Frendo et al., 2003; Gallaher, 2020).

Esta PS ha sido elegida por todas las vacunas propuestas contra el SCV2 como antígeno o inmunógeno, al ser reconocida por los anticuerpos del sistema inmune y neutralizar a la partícula viral infectiva (Teijaro y Farber, 2021). La PS es sintetizada y presentada en la membrana celular luego de ser producida por la célula que interpreta las instrucciones del ADN recombinante presente en las vAdV o en el ARNm\*, según la plataforma tecnológica empleada. En los ARNm\* la zona codificante se encuentra mutada para sustituir dos aminoácidos (lisina y valina) por dos prolinas (K986P y V987P), lo que hace que la proteína S\* sintetizada adquiera una conformación “pre-fusión”, más rígida y estable, con mayor poder inmunogénico (Pallesen et al., 2017). Cabe destacar que recientes estudios sugieren el uso de otros inmunógenos (en particular la proteína N de la nucleocápside), con menor toxicidad que la PS (Zeng et al., 2020; Gao et al., 2021). En la Tabla 1 se reseñan los riesgos asociados al uso de la PS como inmunógeno.

Los antecedentes históricos para el desarrollo de vacunas de cualquier tipo contra los coronavirus (CV) muestran que hasta el año 2020 no se habían podido desarrollar e implementar vacunas seguras contra ellos (ver p. ej. Kam et al., 2007; Clay et al., 2012; Tseng et al., 2012; Takano et al., 2019).

## Nuevas vacunas de ácidos nucleicos o genéticas

Por definición y por los procedimientos empleados en su diseño son vacunas transgénicas, tanto en su síntesis como en sus mecanismos de acción. El mensaje codifi-

cante se introduce por inyección (técnicamente llamada “transfección”) mediante un fragmento de ácido nucleico (ADN recombinante sobre adenovirus vectorizado o ARN modificado y encapsulado en nanopartículas) que contiene la información para que la persona inoculada sintetice en sus células una proteína que actuaría como inmunógeno para inducir una respuesta inmune. Estas tecnologías de transfección celular, necesitan del uso de vectores o carriers, ya que no entran espontáneamente en las células (se utilizan virus o nanopartículas lipídicas), y son una variante de las llamadas “terapias génicas”, que se han venido implementando en ensayos desde hace más de veinte años (Goswami et al., 2019), los cuales han generado importantes dudas sobre si son suficientemente seguras (Jafarlou et al., 2016).

## Nuevas vacunas a vector viral (adenovirus) recombinante

Las vacunas con vectores virales utilizan una versión modificada de un virus (el vector) para introducir instrucciones genéticas a las células. Se han llevado a cabo ensayos clínicos en humanos para vacunas con vectores virales contra diversas enfermedades infecciosas, como el virus del Zika, los virus de la gripe, el virus sincitial respiratorio, el VIH y la malaria, pero el único antecedente de nuevas vacunas a vector viral (adenovirus) recombinante (NV a rAdV) aprobada para uso médico en humanos ha sido la primera dosis de la llamada Zabdeno/Mvabea, desarrollada contra el virus del ébola (EMA, 2020; CDC, 2021).

En las NV analizadas en el presente trabajo se emplean vectores de adenovirus (AdV) como vehículos de ADN recombinante (ADNr) que codifica el antígeno. Son construidas insertando el ADNr codificante de la proteína S (a veces modificada, ver antes S\*) en dichos vectores virales recombinantes (rAdV) a los que se les ha removido los genes de virulencia, y de este modo no serían infectivos. Sin embargo, estos rAdV, al igual que sus contrapartes “salvajes”, entran al núcleo de las células, donde su ADN se transcribe en ARNm. Se ha demostrado

que los vectores rAdV, aunque son incompetentes para su replicación los hace no infectivos y limita su capacidad temporal de activación del sistema inmunitario (Custers et al., 2021)<sup>12</sup>, y pueden integrarse aleatoriamente en el ADN del hospedador con una frecuencia baja, aunque no insignificante, del 0,001 al 1% de las células infectadas (Mitani y Kubo, 2002). Esta integración al ADN nuclear es algo deseado en las terapias génicas “convencionales”, pero en este caso, de uso como vacunas es una fuente potencial de genotoxicidad por inserción mutacional. Al insertar ADN foráneo en

**Tabla 2.** Elementos de análisis de riesgo para las NV a AdV recombinante

Etapa	Aspecto considerado	Riesgo asociado	Gestión o mitigación	Referencias
Diseño principio activo (rAdV)	ADNr <sup>1</sup>	Inserción mutacional de ADN al genoma. Escape de variantes del AdV	Rediseño	Mitani y Kubo (2002); EMA (2006)
	Vector AdV (rAdV <sup>2</sup> , actúa además como adyuvante)	Inmunogenicidad del AdV por memoria del sistema inmune	Rediseño	Teijaro y Farber (2021)
Producción	Escala <sup>3</sup> : Cultivo celular	Contaminantes del cultivo	Control de calidad. Buenas Prácticas de Manufactura (GMP)	Pollard y Bijker (2021)
Transporte, almacenamiento, distribución	Temperaturas bajas	Degradación del producto	Control de calidad de la purificación de la vAdV	(Sin citas)
Efectos no deseados	A corto plazo	Anafilaxis, VAED <sup>4</sup> , VAERD <sup>5</sup> , VIPIT <sup>6</sup> , VITT <sup>7</sup>	Crítico. Control de calidad in situ.	Huisman et al. (2009); Lee et al. (2020); von Hundelshausen et al. (2021)
		Aumento del riesgo de contraer VIH.		Duerr et al. (2012); Fauci et al. (2014)
		Integración al genoma		Tsukui et al. (1996); EMA (2006); Desfarges y Ciuffi (2012)
		Otros derivados de cambios en el epigenoma y/o proteosoma	Análisis por técnicas “ómicas” <sup>8</sup> , por ej. análisis por secuenciación del ADN y/o ARN	(Sin citas)
	Medio/ largo plazo	VAED <sup>4</sup> , VAERD <sup>5</sup> , VIPIT <sup>6</sup> , VITT <sup>7</sup>		Huisman et al. (2009); Takano et al. (2019); Lee et al. (2020); Munoz et al. (2021); von Hundelshausen et al. (2021)
		Otros (p. ej. cebado patogénico, pathogenic priming)		Kostoff et al. (2020); Lyons-Weiler (2020)

Algunos campos se encuentran en blanco ante la falta de datos disponibles. Ejemplos de NV a rAdV analizadas: Oxford/Astra Zéneca (ChAdOx1 o AZD1222, proteína S sin modificar), Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2-S o JNJ-78436735, S\*), Sputnik (Gam-KOBI/Д-Вак, o Gam-COVID-Vac, S sin modificar), entre otras.

1. ADNr: ADN recombinante.

2. rAdV: adenovirus recombinante.

3. Escala: refiere al escalamiento en órdenes de magnitud de las cantidades producidas y a la utilización o no de las buenas prácticas de manufactura aplicadas a estos compuestos.

4. VAED: enfermedad amplificada asociada a la vacuna, vaccine-associated enhanced disease.

5. VAERD: enfermedad respiratoria amplificada asociada a la vacuna, vaccine-associated enhanced respiratory disease.

6. VIPIT: trombocitopenia inmune protrombótica inducida por vacuna, vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia.

7. VITT: trombosis con trombocitopenia inducida por vacuna, vaccine-induced thrombosis with thrombocytopenia.

8. “ómicas”: refiere a las técnicas de alta performance (secuenciación genómica, genómica funcional o transcriptómica, proteómica, metabolómica) y análisis basados en biología de sistemas.

Fuente: Elaboración propia

<sup>12</sup> Sin embargo, es posible una complementación con AdV persistentes en tejidos y éstos podrían reactivarse. Véase: Hüser et al. (2017) y Song et al. (2020).

el ADN nuclear de las células de la línea germinal, no puede descartarse alteración genética transgeneracional, (Tsukui et al., 1996). Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2006) descarta que esto pueda constituir un riesgo, y por lo tanto no considera necesaria la evaluación.

Las NV a AdV también contienen propiedades adyuvantes inherentes, que residen en la partícula del virus recombinante que codifica el ADN del inmunógeno. Tras la inyección, estas partículas de AdV se dirigen a las células inmunitarias innatas (como las células dendríticas y macrófagos) y estimulan la respuesta inmunitaria innata, al activar múltiples receptores intracelulares de reconocimiento de patrones, incluidos los que se unen al ADN de doble cadena, induciendo la secreción de interferón de tipo I (Teijaro y Farber, 2021).

Dado que las infecciones a AdV son comunes (responsables de un buen porcentaje de las afecciones respiratorias y otras patologías o malestares frecuentes) es probable que nuestro sistema inmunitario pueda inactivar y/o reaccionar fuertemente ante un virus rAdV. Por este motivo algunas NV utilizan rAdV provenientes de otras especies (como la ChAdOx1, que utiliza un AdV de chimpancé), pero otras utilizan vectores provenientes de AdV humanos (por ejemplo, Ad5, Ad26). Para la fabricación de estas NV a rAdV se utilizan cultivos celulares derivados de células animales (Pollard y Bijker, 2021). En la siguiente Tabla 2 se pueden observar los riesgos asociados a este tipo de vacunas.

## Nuevas vacunas a ARN mensajero modificado (ARNm\*)

No hay antecedentes de uso de este tipo de vacunas ni en seres humanos ni en animales. Este tipo de vacunas son fabricadas *in vitro* en sistemas libres de células. A diferencia de las terapias génicas basadas en ADN, el ARNm no necesita entrar en el núcleo para ejercer su función, lo hace en el citoplasma, por ello tanto para las células que no se dividen como para las que se dividen lentamente, las terapias con ARNm parecen a priori más eficaces que las que utilizan ADN. En cuanto a su seguridad y a

diferencia del ADN<sup>13</sup>, el ARNm no se integra como tal en el genoma del hospedador, y a no ser que ocurra un evento de retrocopia al ADN e inserción, no habría riesgo de genotoxicidad por inserción mutacional<sup>14</sup>; a esto se agregaría su expresión transitoria, debido a su corta vida media, lo que resulta importante para la estabilidad de las células transfectadas (Zarghampoor et al., 2019). Al mismo tiempo, diversas investigaciones revelan que los ensayos de las terapias génicas implementadas como vacunas) basadas en ARNm han presentado varios problemas importantes, entre ellos, la corta vida media del ARNm y de la proteína codificada por este, el bajo nivel de transcripción *in vitro*, la citotoxicidad severa del ARNm, y una activación de la respuesta inmunitaria tras la transfección con el ARNm (Lu y Li, 2012; Zarghampoor et al., 2019).

El principio activo ARNm\* de estas NV tiene la estructura de un ARNm celular típico pero con importantes modificaciones bioquímicas. Estos ARNm\* presentan diversas características peculiares. Si se toma como ejemplo el caso específico de la NV de BioNTech/Pfizer) se encuentra que:

a) En su extremo 5' un capuchón o casquete (en inglés cap, cuya función es proteger al ARNm\* de la degradación por enzimas llamadas exorribonucleasas 5'-3'), el que ha sido modificado bioquímicamente a m7G+m3'-5'-ppp-5'-Am, presentando bastante diferencia del natural m7G (Weng et al., 2020).

b) Una zona 5'UTR de unos cincuenta ribonucleótidos, es decir, una zona no codificante, no traducida a proteína, y que cumple una función regulatoria, derivada y optimizada a los efectos de asegurar una alta tasa de traducción, a partir de la secuencia del gen de alfa globina humana, una proteína con alta tasa de síntesis celular (Asrani et al., 2018), en la que los ribonucleótidos normales U (uracilos) han sido cambiados por  $\square$  (1-metil-3'-pseudouridina) con el fin de impedir la activación de la respuesta inmune innata intracelular medida por receptores del tipo Toll (TLR) (Karikó et al., 2005; Borchardt et al., 2020).

c) En la zona codificante, cuya función es portar la información para la síntesis de la proteína –en este caso el antígeno–, y que se traduce o “lee” en los ribosomas utilizando el código genético, por tripletes

<sup>13</sup> Véase: Haccin-Bey-Abina et al., 2003.

<sup>14</sup> Sin embargo, cabe destacar que se ha reportado una posible integración del ARN de SARS-CoV-2 en el genoma humano mediada por el retrotransposón LINE-1 (Zhang et al., 2021). Este hallazgo, de confirmarse con otros trabajos independientes, puede llegar a ser sumamente relevante para la patología, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19.



**Tabla 3. Parte 1.** Elementos de análisis de riesgo para las NV a AdV recombinante

Etapa	Aspecto considerado	Riesgo asociado	Gestión o mitigación	Referencias
Diseño y uso del PA <sup>1</sup> (ARNm*)	Ingeniería reversa de la CDS <sup>2</sup>	Mal plegamiento de S <sup>3</sup> Escape de variantes	Ensayos biológicos. Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020); Van- den Bossche (2021)
	CDS: optimización de codones	Mal plegamiento de S*	Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020)
	CDS: aumento en %GC <sup>4</sup>	Mal plegamiento de S*	Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020)
	CDS: cambios de U <sup>5</sup> por 1-metil-3'-pseudouracilo	Ganancia de función asociado a aumento de la vida media del ARNm* que llevaría a una sobreproducción de S*. Amortiguación de la respuesta inmunitaria innata. Reciclaje del 1-metil-3'-pseudouracilo	Optimizar efectividad/ riesgo	Potapov et al. (2018); Borchardt et al. (2020); Weng et al. (2020)
	Extremo 5': capuchón o casquete (cap) modificado químicamente	Aumento de la vida media del ARNm*, sobreproducción de S*	Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020)
	Extremo 5': cambios en la secuencia no codificante, cambios de U por 1-metil-3'-pseudouracilo	Aumento de la vida media del ARNm*, sobreproducción de S* Unión de ARNs no codificantes regulatorios.	Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020)
	Extremo 3': cambios en la secuencia no codificante	Unión de ARNs no codificantes regulatorios (p. ej. miRNAs <sup>6</sup> ).	Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020)
	Extremo 3', cola poliA: cambios en la secuencia	Aumento de la vida media del ARNm*, sobreproducción de S*	Optimizar efectividad/ riesgo	Weng et al. (2020)
	Integridad del ARNm*	ARNm* y/o Proteína S o S* incompletos	Control de calidad. Buenas Prácticas de Manufactura (GMP)	Shyu et al. (2008)
	ADN molde remanente luego de la transcripción in vitro	Contaminación por ADN molde	Control de calidad. Buenas Prácticas de Manufactura (GMP)	Karikó et al. (1998) (ver además sección sobre NV a rAdVs y Tabla 2)
	Autorreplicación (no implementada aún)	Aumento de la vida media del ARNm*, sobreproducción de S*	Optimizar efectividad/ riesgo	Brito et al. (2014)

Algunos campos se encuentran en blanco ante la falta de datos disponibles. Ejemplos analizados de NV a ARNm\*: BioNTech/Pfizer (también bajo el nombre de BNT162b2, Tozinameran, comirnaty) y mRNA-1273/Moderna.

1. PA: Principio Activo: ARNm\*, ARNm modificado bioquímicamente.

2. CDS: secuencia codificante (coding sequence).

3. S\*: proteína S en versión prefusión S-2P.

4. %GC: % de bases G+C/A+U.

5. U: uracilo.

6. miRNA: microARN (regulatorios de la vida media del ARNm y la traducción).

7. CARPA: pseudoalergia no mediada por IgE.

8. BHE: barrera hematoencefálica.

9. VAED: enfermedad amplificada asociada a la vacuna, vaccine-associated enhanced disease.

10. VAERD: enfermedad respiratoria amplificada asociada a la vacuna, vaccine-associated enhanced respiratory disease.

11. VIPIT: trombocitopenia inmune protrombótica inducida por vacuna, vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia.

12. VITT: trombosis con trombocitopenia inducida por vacuna, vaccine-induced thrombosis with thrombocytopenia;

13. Datos actualizados. <https://coronavirus.jhu.edu/data>, <https://www.medicines.org/medaldb/index.php>, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu),

<https://allaboutpharmacovigilance.org/>.

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3. Parte 2.** Elementos de análisis de riesgo para las NV a AdV recombinante

Etapa	Aspecto considerado	Riesgo asociado	Gestión o mitigación	Referencias
<b>Diseño y uso de los transportadores (carriers) y adyuvantes</b>	NLP (nanopartículas lipídicas)	Toxicidad, CARPA <sup>7</sup> , Pasaje BHE <sup>8</sup>	Estudios de toxicidad y farmacocinética	Bahl et al. (2017); Tejjaro y Farber (2021)
	PEG (polietilenglicol)	Inmunogenicidad, efectos sistémicos	Estudios de toxicidad y farmacocinética	Moderna's stock market launch (2018); Stone et al. (2019); Banerji et al. (2021)
	Polisorbato 80	Inmunógeno	Estudios de toxicidad y farmacocinética	Stone et al. (2019); Banerji et al. (2021)
	Colesterol	Transporte plasmático y acceso a células	Estudios de biodisponibilidad	Crommelin et al. (2021)
<b>Producción</b>	Escala: producción y corte del molde de ADN	Eficiencia de la reacción. Calidad del producto	Control de calidad	Weng et al. (2020)
	Escala: transcripción in vitro y modificaciones post.	Eficiencia de las reacciones. Calidad del producto. Contaminación con ADN y otros componentes de las reacciones	Control de calidad (integridad del ARN, ausencia de ADN)	Weng et al. (2020)
	Escala: purificación del ARNm*	Eficiencia de la reacción. Calidad del producto final	Crítico. Control de calidad de estabilidad e integridad del ARNm*	Weng et al. (2020)
<b>Transporte, almacenamiento, distribución</b>	Temperaturas muy bajas	Degradación del producto	Crítico. Control de calidad in situ	Bondi et al. (2012); Weng et al. (2020)
<b>Dosis</b>	Entre 10-100 ng.	A mayor dosis más cantidad de efectos adversos. Efectos sinérgico e/ ARNm*, NLPs y PEG.	Crítico. Optimizar efectividad/riesgo.	Sousa et al. (2021)
<b>Efectos no deseados</b>	A corto plazo	Anafilaxis, trombocitopenia, VAED <sup>9</sup> , VAERD <sup>10</sup> , VIPIT <sup>11</sup> , VITT <sup>12</sup>		Huisman et al. (2009); Lee et al. (2020); Banerji et al. (2021); von Hundelshausen et al. (2021); Munoz et al. (2021). Actualización de datos <sup>13</sup>
		Reacciones autoinmunes		Vadalà et al. (2017); Ehrenfeld et al. (2020); Akinosoglou et al. (2021)
		Reacciones locales o sistémicas		Polack et al. (2020)
	A mediano plazo	VAED <sup>9</sup> , VAERD <sup>10</sup> , VIPIT <sup>11</sup> , VITT <sup>12</sup>		Huisman et al. (2009); Takano et al. (2019); Lee et al. (2020); von Hundelshausen et al. (2021)
		Integración al genoma		Zarghampoor et al. (2019); Zhang et al. (2021)
		Otros derivados de cambios en el epigenoma y/o proteosoma		(Sin citas)
Seguridad general a largo plazo			Kostoff et al. (2020)	

Fuente: Elaboración propia

de nucleótidos o codones, llamada CDS, se encuentra el mismo cambio de todas las U por □ Se ha realizado además una ingeniería reversa de la secuencia codificante para la proteína S del virus con el fin de diseñar la plataforma de síntesis del ARNm\* (Hubert, 2021; Jeong et al., 2021), con la optimización de los codones y el aumento en el contenido en GC para su lectura más eficaz por los ribosomas en células humanas (Kudla et al., 2006). La zona codificante tiene las mutaciones K986P y V987P, lo que hace que la proteína S\* adquiera la conformación “pre-fusión” antes señalada (Pallesen et al., 2017).

d) Contiene otra zona 3'UTR que tampoco es codificante, con funciones en la estabilidad, exportación, eficiencia de traducción y acción regulatoria, a través de la unión de ARN regulatorios, como lo miRNA (Zarghampoor et al., 2019). El extremo 3' de esta NV fue tomado del ARNm del potenciador amino-terminal de división (AES, amino-terminal enhancer of split) y el ARN ribosómico 12S mitocondrial, para conferirle mayor estabilidad al ARN y una alta expresión de la proteína codificada (Hubert, 2020).

e) Finalmente, se introdujeron cambios en la región terminal 3', que consiste en una secuencia repetida de adenosinas (A), la llamada “cola poliA”, cuya función es la protección del ARNm de la degradación por exorribonucleasas que digieren el ARNm en la dirección 3'-5'. En el ARNm\*, esta secuencia, de cerca de 120 nucleótidos de longitud, es interrumpida en la posición 30 por una secuencia linker GCAUAUGACU, seguida de 100 As, cuya función es estabilizar el ADN plasmídico circular que codifica a este ARNm\* y que sirve como molde, una vez cortado y linerizado, para su transcripción (Hubert, 2020, 2021).

Todas estas modificaciones apuntan a obtener una mayor cantidad del antígeno S\*, por un lado a través de una mayor tasa de traducción del ARNm\*, y por el otro a evitar la activación de la respuesta inmune innata intracelular, provocada por el ARNm\* foráneo, mediada por el receptor de Toll y otros sensores inmunitarios intracelulares, lo que a su vez podría activar al Interferón tipo I, inhibiendo la traducción (síntesis proteica) de la proteína S\* (Pardi et al., 2018; Teijaro y Farber, 2021).

En cuanto a los excipientes/adyuvantes

de la NV a ARNm\*, en éstas no se utilizan excipientes/adyuvantes de origen animal o humano. Una de las características del ARNm es su potencial para actuar como auto-adyuvante (Kowalski et al., 2019). El ARNm\* se encuentra recubierto por una capa de partículas nanolipídicas (NLP), compuestas principalmente por lípidos ionizables (algunos de ellos completamente nuevos, sin historial de uso seguro en inoculaciones), colesterol, fosfolípidos y polietilenglicol (PEG) anclados a lípidos. Además de su papel en la protección del ARNm\*, estas moléculas facilitan la captación celular, mejoran la salida de los endosomas y permiten su liberación en el citoplasma. Si el ARNm\* no está completo, cabe la posibilidad de que pueda llegar a actuar como ARN de interferencia (Tinari, 2021). Las NLP también pueden proteger a las moléculas de ARNm para que no sean reconocidas en los endosomas por los receptores TLR, lo que evita una activación excesiva del sistema inmunitario innato (Herrera et al., 2021). Las NLP llevan asociado al colesterol, para modular la fluidez y la permeabilidad de la membrana lipídica al mejorar el empaquetamiento de los lípidos (Eygeris et al., 2020). Las NLP podrían atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (Bondi et al., 2012); en ese caso, cabe considerar la posibilidad de que ello pueda provocar una respuesta inmune en el cerebro. Al mismo tiempo, es necesario considerar que el PEG es un potente alérgeno (Wylon et al., 2016)<sup>15</sup>. En la siguiente Tabla 3 se ilustran los riesgos vinculados a este tipo de vacunas.

## Reflexiones finales

Este trabajo constituye un primer aporte que expone algunos elementos o puntos de control hipotéticos que consideramos relevantes para realizar un análisis de riesgo de estas nuevas vacunas y su adecuada gestión, que debe ser guiada por un estricto principio de precaución y protección de la salud pública.

Entendemos que es un aporte limitado –debido a la escasez de disponibilidad de datos y, a veces, de antecedentes publicados– pero necesario, en un escenario que evoluciona día a día en medio de importan-

<sup>15</sup> Para una revisión de sus componentes véase entre otros, Crommelin et al. (2021)

tes incertidumbres que podrían derivar, a mediano y largo plazo, en la ampliación de efectos adversos ya reportados, y nuevos imprevistos, de las vacunas génicas experimentales. Las poblaciones tienen derecho a conocer y decidir sobre estos riesgos, especialmente frente a otras opciones de prevención y vacunación que no los implican.

Los análisis de riesgo que aborden los puntos planteados en este artículo, deberían ser parte de la información necesaria para un protocolo de consentimiento informado dirigido a la población (Cardozo et al., 2021).

El hecho de vacunar masivamente durante una pandemia puede acarrear problemas de escape, por aparición de variantes virales o interferencia viral (Vanden Bossche, 2021). Al momento de escribir este trabajo, están apareciendo una serie de reacciones graves a consecuencia de estas NV, lo cual nos permite plantear una duda razonable y argumentada acerca de si

en este contexto es pertinente este tipo de intervención masiva, planteada para todas las edades y condiciones fisiopatológicas, sin identificar claramente y discriminar grupos de riesgo.

Es relevante notar que la enfermedad causada por el SARS-COVID-2, la COVID-19, presenta, según la OMS, un índice de letalidad relativamente bajo en su promedio global, comparable al de la gripe común (Ionnaidis, 2021), aunque la tasa de letalidad es notablemente más alta en algunas regiones. Este último hecho está ligado, entre otros factores, a la presencia de comorbilidades, mayor edad en la población de las personas infectadas, entre otras causas. Por este motivo la UCCSNAL considera que, en vez de estar ante una pandemia estamos ante una sindemia: una convergencia sistémica de factores que debilitan el sistema inmunológico.

---

## Referencias

1. Akinosoglou, K., Tzivaki, I. y Marangos, M. (2021). Covid-19 vaccine and autoimmunity: awakening the sleeping dragon. *Clinical Immunology*, 226, 108721. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108721>
2. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
3. Asrani, K. H., Farelli, J. D., Stahley, M. R., Miller, R. L., Cheng, C. J., Subramanian, R. R. y Brown, J. M. (2018). Optimization of mRNA untranslated regions for improved expression of therapeutic mRNA. *RNA Biology*, 15(6), 756-762. <https://doi.org/10.1080/15476286.2018.1450054>
4. Bahl, K., Senn, J. J., Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, L. A., Hassett, K. J., Laska, M. E., Smith, M., Almarsson, Ö., Thompson, J., Ribeiro, A. M., Watson, M., Zaks, T. y Ciaramella, G. (2017). Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Molecular Therapy*, 25(6), 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>
5. Banerjee, A. K., Blanco, M. R., Bruce, E. A., Honson, D. D., Chen, L. M., Chow, A., Bhat, P., Ollikainen, N., Quinodoz, S. A., Loney, C., Thai, J., Miller, Z. D., Lin, A. E., Schmidt, M. M., Stewart, D. G., Goldfarb, D., De Lorenzo, G., Rihn, S. J., Voorhees, R. M., Botten, J. W., ... y Guttman, M. (2020). SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell*, 183(5), 1325-1339.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.004>
6. Banerji, A., Wickner, P. G., Saff, R., Stone, C. A., Jr, Robinson, L. B., Long, A. A., Wolfson, A. R., Williams, P., Khan, D. A., Phillips, E. y Blumenthal, K. G. (2021). mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 9(4), 1423-1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>
7. Bondi, M. L., Di Gesù, R. y Craparo, E. F. (2012). Lipid nanoparticles for drug targeting to the brain. *Methods in Enzymology*, 508, 229-251. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391860-4.00012-4>

8. Borchardt, E. K., Martinez, N. M. y Gilbert, W. V. (2020). Regulation and function of RNA pseudouridylation in human cells. *Annual Review of Genetics*, 54, 309-336. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112618-043830>
9. Bravo, E. (2003). *Amicus curiae* presentado a la Corte Constitucional (Ecuador). A la Acción de Protección No. 10332-2018-00640, presentada por el Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santa Ana de Cotacachi - Caso No. 1149-19-JP.
10. Brito, L. A., Kommareddy, S., Maione, D., Uematsu, Y., Giovani, C., Berlanda Scorza, F., Otten, G. R., Yu, D., Mandl, C. W., Mason, P. W., Dormitzer, P. R., Ulmer, J. B. y Geall, A. J. (2014). Self-amplifying mRNA vaccines. *Advances in Genetics*, 89, 179-233. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2014.10.005>
11. Buchrieser, J., Dufloo, J., Hubert, M., Monel, B., Planas, D., Rajah, M. M., Planchais, C., Porrot, F., Guivel-Benhassine, F., Van der Werf, S., Casartelli, N., Mouquet, H., Bruel, T. y Schwartz, O. (2020). Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells. *The EMBO journal* (2020) 39(23): e106267. Erratum in: *The EMBO Journal* (2021) 40(3): e107405. <https://doi.org/10.15252/embo.2020106267>
12. Buonvino, S. y Melino, S. (2020). New Consensus pattern in Spike CoV-2: potential implications in coagulation process and cell-cell fusion. *Cell Death Discovery*, 6, 134. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-00372-1>
13. Cafferatta, N. A. (2004). El principio precautorio. *Gaceta Ecológica*, 73, 5-21.
14. Cafferatta, N. A. (2021). Litigios ambientales y principios de derecho ambiental. En B. Soro Mateo y J. Jordano Fraga (Dirs.), A. Álvarez Carreño (Coord), *Viejos y nuevos principios del Derecho ambiental* (pp. 55-72). Valencia: Tiranch Lo Blanch.
15. Cai, Z., Lu, C., He, J., Liu, L., Zou, Y., Zhang, Z., Zhu, Z., Ge, X., Wu, A., Jiang, T., Zheng, H. y Peng, Y. (2021). Identification and characterization of circRNAs encoded by MERS-CoV, SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2. *Briefings in Bioinformatics*, 22(2), 1297-1308. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa334>
16. Cardozo, T. y Veazey, R. (2021). Informed consent disclosure to vaccine trial subjects of risk of COVID-19 vaccines worsening clinical disease. *International Journal of Clinical Practice*, 75(3), e13795. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13795>
17. CDC (Centers of Disease Control and Prevention). (2021). Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html#:~:text=Viral%20vector%20vaccines%20use%20a,getting%20sick%20with%20COVID%2D19>.
18. Clay, C., Donart, N., Fomukong, N., Knight, J. B., Lei, W., Price, L., Hahn, F., Van Westrienen, J. y Harrod, K. S. (2012). Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge. *Journal of Virology*, 86(8), 4234-4244. <https://doi.org/10.1128/JVI.06791-11>
19. Crommelin, D. J. A., Anchordoquy, T. J., Volkin, D. B., Jiskoot, W. y Mastrobattista, E. (2021) Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability. *Journal Pharmaceutical Science*, 110(3), 997-1001. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.006>
20. Custers, J., Kim, D., Leyssen, M., Gurwith, M., Tomaka, F., Robertson, J., Heijnen, E., Condit, R., Shukarev, G., Heerwegh, D., van Heesbeen, R., Schuitemaker, H., Douoguih, M., Evans, E., Smith, E. R., Chen, R. T. y Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG). (2021). Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine*, 39(22), 3081-3101. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.018>
21. Desfarges, S. y Ciuffi, A. (2012). Viral integration and consequences on host gene expression. En G. Witzany (Ed.), *Viruses: essential agents of life* (pp.147-175). Dordrecht: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-4899-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4899-6_7)
22. Duerr, A., Huang, Y., Buchbinder, S., Coombs, R. W., Sanchez, J., del Rio, C., Casapia, M., Santiago, S., Gilbert, P., Corey, L., Robertson, M. N. y Step/HVTN 504 Study Team (2012). Extended follow-up confirms early vaccine enhanced risk of HIV acquisition and demonstrates waning effect over time among participants in a randomized trial of recombinant adenovirus HIV vaccine (Step Study). *The Journal of Infectious Diseases*, 206(2), 258-266. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis342>
23. Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M., Greenbaum, A., Kanduc, D., Alijotas-Reig, J., Zinserling, V., Semenova, N., Amital, H. y Shoenfeld, Y. (2020). Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 19(8), 102597. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>

- org/10.1016/j.autrev.2020.102597
24. EMA (European Medicines Agency) (2006). Guideline on nonclinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors. <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors#current-effective-version-section>
  25. EMA (European Medicines Agency). (2020). Zabdeno. ebola vaccine (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant]). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>
  26. Fauci, A. S., Marovich, M. A., Dieffenbach, C. W., Hunter, E. y Buchbinder, S. P. (2014). Immunology. Immune activation with HIV vaccines. *Science*, 344(6179), 49-51. <https://doi.org/10.1126/science.1250672>
  27. Eygeris, Y., Patel, S., Jozic, A. y Sahay, G. (2020). Deconvoluting lipid nanoparticle structure for messenger RNA delivery. *Nano Letters*, 20(6), 4543-4549. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386>
  28. Frendo, J. L., Olivier, D., Cheynet, V., Blond, J. L., Bouton, O., Vidaud, M., Rabreau, M., Evain-Brion, D. y Mallet, F. (2003). Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Molecular and Cellular Biology*, 23(10), 3566-3574. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.10.3566-3574.2003>
  29. Gallaher, G. (febrero 2020) Response to nCoV2019 against backdrop of endogenous retroviruses. <https://virological.org/t/response-to-ncov2019-against-backdrop-ofendogenous-retroviruses/396>
  30. Gao, T., Gao, Y., Liu, X., Nie, Z., Sun, H., Lin, K., Peng, H. y Wang, S. (2021). Identification and functional analysis of the SARS-COV-2 nucleocapsid protein. *BMC Microbiology*, 21(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02107-3>
  31. Goswami, R., Subramanian, G., Silayeva, L., Newkirk, I., Doctor, D., Chawla, K., Chattopadhyay, S., Chandra, D., Chilukuri, N. y Betapudi, V. (2019). Gene therapy leaves a vicious cycle. *Frontiers in Oncology*, 9, 297. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00297>
  32. Hacein-Bey-Abina, S., von Kalle, C., Schmidt, M., Le Deist, F., Wulffraat, N., McIntyre, E., Radford, I., Villeval, J. L., Fraser, C. C., Cavazzana-Calvo, M. y Fischer, A. (2003). A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *The New England Journal of Medicine*, 348(3), 255-256. <https://doi.org/10.1056/NEJM200301163480314>
  33. Herrera, M., Kim, J., Eygeris, Y., Jozic, A. y Sahay, G. (2021). Illuminating endosomal escape of polymeric lipid nanoparticles that boost mRNA delivery. *Biomaterials Science*. <https://doi.org/10.1039/D0BM01947J>
  34. Hubert, B. (25 de diciembre de 2020) Reverse Engineering the source code of the BioNTech/Pfizer SARS-CoV-2 vaccine. <https://berthub.eu/articles/posts/reverse-engineering-source-code-of-the-biontech-pfizer-vaccine/>
  35. Hubert, B. (12 de enero de 2021). The genetic code and proteins of the other Covid-19 vaccines. <https://berthub.eu/articles/posts/genetic-code-of-covid-19-vaccines/>
  36. Huisman, W., Martina, B. E., Rimmelzwaan, G. F., Gruters, R. A. y Osterhaus, A. D. (2009). Vaccine-induced enhancement of viral infections. *Vaccine*, 27(4), 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.10.087>
  37. Hüser, D., Khalid, D., Lutter, T., Hammer, E. M., Weger, S., Heßler, M., Kalus, U., Tauchmann, Y., Hensel-Wiegel, K., Lassner, D. y Heilbronn, R. (2017). High Prevalence of Infectious Adeno-associated Virus (AAV) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Indicative of T Lymphocytes as Sites of AAV Persistence. *Journal of Virology*, 91(4), e02137-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.02137-16>
  38. Ioannidis, J. (2021). Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(5), e13554. <https://doi.org/10.1111/eci.13554>
  39. Jafarlou, M., Baradaran, B., Saedi, T. A., Jafarlou, V., Shanebandi, D., Maralani, M. y Othman, F. (2016). An overview of the history, applications, advantages, disadvantages and prospects of gene therapy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 30(2), 315-321.
  40. Jeong, D. E., McCoy, M., Artiles, K., Ilbay, O., Fire, A., Nadeau, K., Park, H., Betts, B., Boyd, S., Hoh, R. y Shoura, M. (2021) Assemblies of putative SARS-CoV2-spike-encoding mRNA sequences for vaccines BNT-162b2 and mRNA-1273 (version

- 0.1Beta 03/23/21). <https://github.com/NAalytics/Assemblies-of-putative-SARS-CoV2-spike-encoding-mRNA-sequences-for-vaccines-BNT-162b2-and-mRNA-1273>
41. Kam, Y. W., Kien, F., Roberts, A., Cheung, Y. C., Lamirande, E. W., Vogel, L., Chu, S. L., Tse, J., Guarner, J., Zaki, S. R., Subbarao, K., Peiris, M., Nal, B. y Altmeyer, R. (2007). Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate Fcγ2b-dependent entry into B cells in vitro. *Vaccine*, 25(4), 729-740. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.08.011>
  42. Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. y Weissman, D. (2005). Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23(2), 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>
  43. Karikó, K., Kuo, A., Barnathan, E. S. y Langer, D. J. (1998) Phosphate-enhanced transfection of cationic lipid-complexed mRNA and plasmid DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1369(2), 320-334. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(97\)00238-1](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(97)00238-1)
  44. Kostoff, R. N., Briggs, M. B., Porter, A. L., Spanidos, D. A. y Tsatsakis, A. (2020). [Comment] COVID-19 vaccine safety. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(5), 1599-1602. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4733>
  45. Kudla, G., Lipinski, L., Caffin, F., Helwak, A. y Zylicz, M. (2006). High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. *PLoS Biology*, 4(6), e180. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040180>
  46. Kowalski, P. S., Rudra, A., Miao, L. y Anderson, D. G. (2019). Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery. *Molecular Therapy*, 27(4), 710-728. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.02.012>
  47. Lee, W.S., Wheatley, A.K., Kent, S.J. y DeKosky, B. J. (2020). Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*, 5, 1185-1191. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>
  48. Liu, L., Wei, Q., Lin, Q., Fang, J., Wang, H., Kwok, H., Tang, H., Nishiura, K., Peng, J., Tan, Z., Wu, T., Cheung, K. W., Chan, K. H., Alvarez, X., Qin, C., Lackner, A., Perlman, S., Yuen, K. Y. y Chen, Z. (2019). Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight*, 4(4), e123158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
  49. Lu, C. y Li, P. (2012). Preparation of short RNA by in vitro transcription. *Methods in Molecular Biology*, 941, 59-68. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-113-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-113-4_5)
  50. Lyons-Weiler, J. (2020). Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *Journal of Translational Autoimmunity*, 3, 100051. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051>
  51. Mariño López, A. (2009). La transformación de la obligación de informar al consumidor. *Incidencia del paradigma de la precaución en el derecho del consumo*. *Revista Crítica de Derecho Privado*, 6, 875-893.
  52. Mariño López, A. (2019). Principio precautorio, protección de consumidores y obligación de informar en el Anteproyecto de Ley de Defensa del Consumidor. En F. G. Santarelli y D. A. Chamatropulos (Dir.), *Comentarios al anteproyecto de ley de defensa del consumidor - Homenaje a Rubén S. Stiglitz* (pp. 883-898). CABA: La Ley.
  53. Mathieu, E., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., Hasell, J., Appel, C., Giattino C. y Rodés-Guirao, L. (2021). A global database of COVID-19 vaccinations. *Nature Human Behaviour*. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01122-8>
  54. Mirande, S. (2009). 'Precaver el desarrollo de lo desconocido'. *Riesgo de desarrollo, información y precaución en el Derecho uruguayo*. *Revista Crítica de Derecho Privado*, 6, 617-640.
  55. Mirande, S. (2020). Deconstruir el desarrollo de lo desconocido. Interpretación precautoria de textos normativos en la expansión sistemática de la precaución como pauta interpretativa. En S. Carnelli (Dir.), *Anuario de Derecho Civil Uruguayo*. Tomo L. Nro. 17 (pp. 893-905). Uruguay: La Ley.
  56. Mitani, K. y Kubo, S. (2002). Adenovirus as an integrating vector. *Current Gene Therapy*, 2(2), 135-144. <https://doi.org/10.2174/1566523024605591>
  57. Mizutani, T. (2007) Signal transduction in SARS-CoV-infected cells. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1102(1), 86-95. <https://doi.org/10.1111/j.1749-7628.2007.11021.x>



org/10.1196/annals.1408.006

doi.org/10.5281/zenodo.4088208

58. Moderna's stock market launch. (9 de noviembre de 2018). <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000119312518323562/d577473ds1.htm>
59. Munoz, F. M., Cramer, J. P., Dekker, C. L., Dudley, M. Z., Graham, B. S., Gurwith, M., Law, B., Perlman, S., Polack, F. P., Spergel, J. M., Van Braeckel, E., Ward, B. J., Didierlaurent, A. M., Lambert, P. H. y Brighton Collaboration Vaccine-associated Enhanced Disease Working Group. (2021). Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 39(22), 3053–3066. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.055>
60. Nguyen, H. T., Zhang, S., Wang, Q., Anang, S., Wang, J., Ding, H., Kappes, J. C. y Sodroski, J. (2020). Spike glycoprotein and host cell determinants of SARS-CoV-2 entry and cytopathic effects. *Journal of Virology*, 95(5), e02304-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.02304-20>
61. Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., Cottrell, C. A., Becker, M. M., Wang, L., Shi, W., Kong, W. P., Andres, E. L., Kettenbach, A. N., Denison, M. R., Chappell, J. D., Graham, B. S., Ward, A. B. y McLellan, J. S. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(35), E7348–E7357. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707304114>
62. Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W. y Weissman, D. (2018). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nature reviews. Drug Discovery*, 17(4), 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
63. Patra, T., Meyer, K., Geerling, L., Isbell, T. S., Hoft, D. F., Brien, J., Pinto, A. K., Ray, R. B. y Ray, R. (2020). SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathogens*, 16(12): e1009128 <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009128>
64. Petrillo, M., Brogna, C., Cristoni, S., Querci, M., Piazza, O. y Van den Eede, G. (2020). Increase of SARS-CoV-2 RNA load in faecal samples prompts for rethinking of SARS-CoV-2 biology and COVID-19 epidemiology (Version v1). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4088208>
65. Petruk, G., Puthia, M., Petrlova, J., Samsudin, F., Strömdahl, A. C., Cerps, S., Uller, L., Kjellström, S., Bond, P. J. y Schmidtchen, A. A. (2021). SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(12), 916–932. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa067>
66. Pillaiyar, T., Meenakshisundaram, S. y Manickam, M. (2020). Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discovery Today*, 25(4), 668–688. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015>
67. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr, Hammitt, L. L., Türeci, Ö., ... y C4591001 Clinical Trial Group. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
68. Pollard, A. J., Bijker, E. M. (2021) A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 83-100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>. Erratum en: *Nature Reviews Immunology*, 21, 129. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00497-5>
69. Potapov, V., Fu, X., Dai, N., Corrêa, I. R., Jr, Tanner, N. A. y Ong, J. L. (2018). Base modifications affecting RNA polymerase and reverse transcriptase fidelity. *Nucleic Acids Research*, 46(11), 5753-5763. <https://doi.org/10.1093/nar/gky341>
70. Rhea, E. M., Logsdon, A. F., Hansen, K. M., Williams, L. M., Reed, M. J., Baumann, K. K., Holden, S. J., Raber, J., Banks, W. A. y Erickson, M. A. (2021). The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nature Neuroscience*, 24(3), 368-378. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
71. Röttger-Wirtz, S.(2020). Case C-616/17 Blaise and Others: The precautionary principle and its role in judicial review – Glyphosate and the regulatory framework for pesticides. *Maastricht Journal of European and Comparative Law*, 27(4), 529-542. <https://doi.org/10.1177/1023263X20949424>
72. Shyu, A. B., Wilkinson, M. F. y van Hoof, A. (2008).

- Messenger RNA regulation: to translate or to degrade. *The EMBO Journal*, 27(3), 471-481. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601977>
73. Song, L., Samulski, R. J. y Hirsch, M. L. (2020). Adeno-Associated Virus Vector Mobilization, Risk Versus Reality. *Human Gene Therapy*, 31(19-20), 1054-1067. <https://doi.org/10.1089/hum.2020.118>
  74. Sousa, A., Martínez-Albarracín, M. J. y Zaragoza Velilla, A. (2021). mRNA, nanolipid particles and PEG: a triad never used in clinical vaccines is going to be tested on hundreds of millions of people. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*, 34(1), 26444-26451.
  75. Sozzo, G. (2008). Riesgos del desarrollo y sistema de derecho de daños. *Revista Crítica de Derecho Privado*, 5, 527-543.
  76. Sozzo, G. (2015). La protección del consumidor a través del principio precautorio. En G. Stiglitz y C. Hernández (Dir.), *Tratado de Derecho del Consumidor*. Tomo III (pp. 197-258). CABA: La Ley.
  77. Stone, C. A., Jr, Liu, Y., Relling, M. V., Krantz, M. S., Pratt, A. L., Abreo, A., Hemler, J. A. y Phillips, E. J. (2019). Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 7(5), 1533-1540.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.003>
  78. Suzuki, Y. J. y Gychka, S. G. (2021). SARS-CoV-2 spike protein elicits cell signaling in human host cells: implications for possible consequences of COVID-19 vaccines. *Vaccines*, 9(1), 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>
  79. Suzuki, Y. J., Nikolaienko, S. I., Dibrova, V. A., Dibrova, Y. V., Vasylyk, V. M., Novikov, M. Y., Shults, N. V. y Gychka, S. G. (2020). SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell signaling in lung vascular cells. *Vascular Pharmacology*, 137, 106823. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>
  80. Takano, T., Yamada, S., Doki, T. y Hohdatsu, T. (2019). Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81(6), 911-915. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0702>
  81. Tanmay, S., Labrou, D., Farsalinos, K. y Poulas, K. (2021). Is SARS-CoV-2 Spike glycoprotein im-pairing macrophage function via  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors?. *Food and Chemical Toxicology*, 152, 112184. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112184>
  82. Teijaro, J.R. y Farber, D.L. (2021). COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nature Reviews Immunology*, 21, 195-197. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00526-x>
  83. Tinari, S. (2021). The EMA covid-19 data leak, and what it tells us about mRNA instability. *BMJ*, 372, n627. <https://doi.org/10.1136/bmj.n627>
  84. Tseng, C. T., Sbrana, E., Iwata-Yoshikawa, N., Newman, P. C., Garron, T., Atmar, R. L., Peters, C. J. y Couch, R. B. (2012). Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS ONE*, 7(4), e35421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>. Erratum in: *PLoS ONE*, 7(8): 10.1371/annotation/2965cfae-b77d-4014-8b7b-236e01a35492. <https://doi.org/10.1371/annotation/2965cfae-b77d-4014-8b7b-236e01a35492>
  85. Tsukui, T., Kanegae, Y., Saito, I. y Toyoda, Y. (1996). Transgenesis by adenovirus-mediated gene transfer into mouse zona-free eggs. *Nature Biotechnology*, 14, 982-985. <https://doi.org/10.1038/nbt0896-982>
  86. UCCSNAL (3 de noviembre de 2020). Pronunciamento de UCCSNAL sobre nuevas vacunas genéticas o transgénicas en context de Sars Covid19. <http://uccsnal.org/>
  87. Vadalà, M., Poddighe, D., Laurino, C. y Palmieri, B. (2017). Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon?. *The EPMA Journal*, 8(3), 295-311. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0101-y>
  88. Vanden Bossche, G. (2021) The science behind the catastrophic consequences of thoughtless human interventon in the Covid-19 pandemic. <https://www.geertvandenbossche.org/post/seriesofpublications>
  89. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H. y Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
  90. Von Hundelshausen, P., Lorenz, R., Siess, W. y Weber, C. (2021). Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT): Targeting

- Pathomechanisms with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. *Thrombosis and haemostasis*, 10.1055/a-1481-3039. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-1481-3039>
91. Weng, Y., Li, C., Yang, T., Hu, B., Zhang, M., Guo, S., Xiao, H., Liang, X. J. y Huang, Y. (2020). The challenge and prospect of mRNA therapeutics landscape. *Biotechnology Advances*, 40, 107534. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107534>
  92. White, J. M., Delos, S. E., Brecher, M. y Schornberg, K. (2008). Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 43(3), 189-219. <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>
  93. Wylon, K., Dölle, S. y Worm, M. (2016). Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 12, 67. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0172-7>
  94. Xia, X. (2021). Domains and Functions of Spike Protein in Sars-Cov-2 in the Context of Vaccine Design. *Viruses*, 13(1), 109. <https://doi.org/10.3390/v13010109>
  95. Zarghampoor, F., Azarpira, N., Khatami, S. R., Behzad-Behbahani, A. y Foroughmand, A. M. (2019). Improved translation efficiency of therapeutic mRNA. *Gene*, 707, 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.008>
  96. Zeng, W., Liu, G., Ma, H., Zhao, D., Yang, Y., Liu, M., Mohammed, A., Zhao, C., Yang, Y., Xie, J., Ding, C., Ma, X., Weng, J., Gao, Y., He, H. y Jin, T. (2020). Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 527(3), 618-623. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.136>
  97. Zhang, S., Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y., Liu, M., Zhao, X., Xie, Y., Yang, Y., Zhang, S., Fan, Z., Dong, J., Yuan, Z., Ding, Z., Zhang, Y. y Hu, L. (2020). SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
  98. Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M. A., Hughes, S. H., Young, R. A. y Jaenisch, R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. (2021). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(21), e2105968118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>
  99. Zimmer, C., Corum, J. y Sui-Lee, W. (10 de mayo de 2021). Coronavirus Vaccine Tracker. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>