



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lecciones aprendidas durante la pandemia de SARS-COV-2 y preparación de nuevas vacunas frente a amenazas epidémicas/pandémicas**Lessons learned during the SARS-COV-2 pandemic and preparedness of new vaccines against epidemic/pandemic threats**Mariano Esteban^{1*}, Jorge Esteban-Jiménez¹¹Departamento de Biología Molecular y Celular, Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, 28049 Madrid, España

e-mail: mesteban@cnb.csic.es

Recibido el 20 de abril de 2026; aceptado el 28 de abril de 2026

Disponibile en internet el 30 de junio de 2026

PALABRAS CLAVEEpidemias
Pandemias
Patógenos
SARS-CoV-2
Vacunas
Vectores
Salud global
Perspectivas futuras**RESUMEN**

En la historia reciente, la pandemia de COVID-19 ha representado uno de los mayores desafíos sanitarios y científicos a los que se ha enfrentado la humanidad. Cinco años después del inicio de la crisis, resulta necesario analizar profundamente los acontecimientos vividos, así como las decisiones adoptadas, los avances alcanzados y las limitaciones encontradas, para aprender lo que pasó y estar mejor preparados ante futuras epidemias y pandemias. En este artículo de revisión se aborda, desde una perspectiva histórica y experimental, el impacto de las pandemias en la salud, la respuesta global frente al SARS-CoV-2 y el desarrollo de distintas plataformas vacunales, con especial atención a las basadas en vectores virales atenuados del poxvirus MVA (virus vaccinia modificado de Ankara). Se describen los resultados obtenidos en modelos preclínicos, la respuesta frente a variantes emergentes, los efectos neurológicos asociados a la infección y la transferencia tecnológica hacia la producción industrial. También se analiza la aplicación de estas plataformas a otros patógenos de gran relevancia, como VIH, Ébola, Zika, Chikungunya y Mpox, y se discuten los retos pendientes en la preparación frente a futuras amenazas sanitarias.

KEYWORDSEpidemics
Pandemi
Pathogens
SARS-CoV-2
Vaccines
Viral vectors
Global health
Future perspectives**ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic has represented one of the greatest health and scientific challenges faced by humanity in recent history. Five years after the onset of the crisis, it is essential to conduct an in-depth analysis of the events experienced, the decisions taken, the advances achieved, and the limitations encountered, in order to extract lessons applicable to future epidemics and pandemics. This revision article addresses, from a historical and experimental perspective, the impact of pandemics on human health, the global response to SARS-CoV-2, and the development of different vaccine platforms, with particular emphasis on those based

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



on attenuated viral vectors, like the poxvirus MVA. The results obtained in preclinical models, the response to emerging variants, the neurological effects associated with infection, and the transfer of technology to industrial-scale production are described. In addition, the application of these platforms to other globally relevant pathogens, such as HIV, Ebola, Zika, Chikungunya, and Mpox, is analyzed, and the remaining challenges in preparedness for future health threats are discussed.

1. PANDEMIAS Y DIVERSIDAD DE PATÓGENOS HUMANOS

Las enfermedades infecciosas han acompañado a la humanidad desde sus orígenes, estableciendo de manera decisiva la evolución de las sociedades. La historia recoge muchos episodios pandémicos que han provocado una elevada mortalidad y profundas alteraciones sociales, económicas y demográficas. Entre los primeros registros que tenemos, se encuentra la peste Antonina (años 165-180), a la que siguieron la peste negra (1347-1351), viruela (1520) y otras enfermedades infecciosas que diezmaron poblaciones enteras (1,2). La viruela ha provocado una de las mayores tasas de mortalidad a lo largo de la historia (<https://www.cdc.gov/smallpox/about/history.html>).

Uno de los ejemplos más dramáticos de agente infeccioso fue la gripe española de 1918, que se estima causó entre 50 y 100 millones de muertes a nivel mundial (3). Este evento puso de manifiesto la enorme capacidad destructiva de los virus respiratorios emergentes y la limitada capacidad de respuesta sanitaria de la época. A pesar de los avances científicos logrados durante el siglo XX, las pandemias han seguido apareciendo, recordándonos de forma recurrente la vulnerabilidad de la especie humana frente a los agentes infecciosos.

La especie humana actúa como hospedadora de una enorme diversidad de agentes patógenos. Se calcula que existen más de 1.500 microorganismos conocidos con capacidad para infectar al ser humano, como virus, bacterias, hongos y parásitos. Muchos de estos patógenos han acompañado a la humanidad durante si-

glos, mientras que otros han emergido recientemente como consecuencia de cambios ecológicos, demográficos y sociales.

Hasta bien entrado el siglo XX, lo que conocíamos sobre la biología de estos agentes era limitado. No fue hasta el desarrollo de la microbiología, la virología y la inmunología modernas cuando se comenzaron a comprender en profundidad los mecanismos de infección, replicación y transmisión de los patógenos. A pesar de estos avances, muchas enfermedades infecciosas continúan teniendo un impacto significativo en la salud humana.

Ejemplos claros de ello son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), identificado a comienzos de la década de 1980 con una tasa de mortalidad de unos 40 millones de personas fallecidas desde el inicio de la pandemia (4-6). Esta pandemia impulsó el desarrollo de terapias antivirales altamente eficaces, aunque aún no se dispone de una vacuna preventiva, y la enfermedad continúa causando aproximadamente 600.000 muertes anuales en todo el mundo. De forma similar, la hepatitis C sigue siendo una causa importante de mortalidad, estimándose en unas 350.000 a 400.000 personas que mueren actualmente por complicaciones de la infección a pesar de la disponibilidad de tratamientos antivirales curativos (7). En el caso del virus de la gripe, hemos padecido a partir del siglo XX varias pandemias con altas tasas de mortalidad, como las de 1918, 1957, 1968, 1977 y 2009, y debemos estar preparados para una potencial pandemia con efectos que pueden ser devastadores, como la producida por el virus de la gripe aviar H5N1, que causa gran mortalidad en aves e infecta también mamíferos, aunque de momento no se ha extendido a humanos. Otros virus, como el Dengue, Zika, Chikun-



gunya o Ébola, infectan cada año a miles de personas, especialmente en regiones con sistemas sanitarios frágiles. Estos patógenos ponen de relieve la necesidad de estrategias globales de vigilancia, prevención y control.

2. PATÓGENOS EMERGENTES Y AMENAZAS PANDÉMICAS ACTUALES

La Organización Mundial de la Salud ha identificado una serie de patógenos con alto potencial pandémico, considerados prioritarios desde el punto de vista de la salud pública. Entre ellos se incluyen virus responsables de fiebres hemorrágicas, diferentes tipos de gripe, coronavirus, fiebre amarilla, Rift Valley fever, Ebola, Crimean-Congo, Zika, Chikungunya, Nipah, así como otros agentes aún no caracterizados, englobados bajo el concepto de “enfermedad X”.

La mayoría de estas infecciones tienen un origen zoonótico, es decir, se transmiten desde animales al ser humano, a menudo a través de vectores como insectos o mediante reservorios animales como murciélagos y roedores. La creciente interacción entre humanos y animales, junto con la globalización y el cambio climático, ha incrementado el riesgo de aparición de nuevos patógenos.

Un ejemplo reciente es la aparición de brotes de enfermedades de origen incierto en distintas regiones del mundo, algunas de ellas con elevada mortalidad en períodos muy cortos de tiempo. Estos episodios ponen de manifiesto la necesidad de estar preparados para identificar rápidamente el agente causal y desarrollar estrategias de control eficaces. En este marco, la Unión Europea ha anunciado para 2026 la convocatoria EU-Vaccine call HORIZON-HLTH-2026-01-DISEASE-04: “Development of novel vaccines for viral pathogens with epidemic potential”, centrada en el desarrollo de vacunas frente a virus con alto potencial epidémico, entre los que se incluyen Junin, Lassa, Andes, Hantaan, Sin Nombre, Nipah/Hendra, Enterovirus D68 y el virus de la Encefalitis Equina Venezolana. Ante la ausencia de vacunas aprobadas por las agencias re-

guladoras frente a estas infecciones víricas, es esencial que la comunidad científica y las empresas actúen en la preparación de nuevas vacunas y se implementen ensayos clínicos que avalen su utilidad en las personas. Conviene prevenir antes de que el virus se extienda en la población, como podría ocurrir con el virus de la gripe H5N1 si se adaptara a humanos produciendo infecciones con efectos mortales, lo que podría generar una pandemia de consecuencias impredecibles.

3. LA PANDEMIA DE SARS-COV-2/COVID-19 Y RESPUESTA INICIAL

En este contexto histórico se inscribe la pandemia de COVID-19, causada por el coronavirus, Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) (8-10). Desde su aparición a finales de 2019, el virus se propagó rápidamente por todos los continentes, infectando a más de 700 millones de personas y provocando hasta finales del año 2025 unos 7.1 millones de fallecimientos en todo el mundo, aunque se consideran estas cifras mucho más elevadas por causas directas o indirectas relacionadas con la infección. En España, la cifra de muertes asociadas a la COVID-19 se sitúa en torno a las 125.000 personas, lo que refleja el impacto profundo de la pandemia a nivel nacional (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente la enfermedad COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, como una pandemia. En ese momento, la situación era de enorme incertidumbre, con un rápido aumento del número de casos y una falta evidente de herramientas diagnósticas, antivirales y vacunas específicas.

Desde el inicio, resultó evidente que se contaba con grupos de investigación altamente capacitados para abordar el problema desde una perspectiva científica. Sin embargo, también se hizo patente la necesidad de una intervención económica y estructural inmediata por parte de los Estados para apoyar estos esfuerzos.



Las primeras prioridades fueron el desarrollo de métodos diagnósticos rápidos, la identificación de posibles antivirales y, de manera fundamental, el desarrollo de vacunas eficaces. En este contexto, varios grupos de investigación comenzamos a trabajar de forma coordinada, compartiendo información, secuencias genéticas y recursos, en un esfuerzo colectivo sin precedentes. Nuestro grupo de investigación se involucró rápidamente en el desarrollo de una vacuna eficaz contra el coronavirus, debido a la experiencia previa en desarrollo de vacunas frente a otros virus emergentes y reemergentes como el VIH, Hepatitis C, Ébola, Zika y Chikungunya (11).

La pandemia de COVID-19 no solo supuso una crisis sanitaria sin precedentes en la era moderna, sino que también evidenció carencias estructurales en los sistemas de salud, así como en la preparación frente a emergencias y en los mecanismos de coordinación internacional. Al mismo tiempo, impulsó un esfuerzo científico global sin precedentes, acelerando el desarrollo de vacunas, antivirales y métodos de diagnóstico rápido a una velocidad nunca antes vista. Tanto la investigación sobre VIH como SARS-CoV-2 han aportado importantes avances en la preparación y desarrollo de vacunas y antivirales con alta especificidad (4,5).

4. FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA EN EL DISEÑO VACUNAL FRENTE A SARS-COV-2

Desde un punto de vista virológico y estructural, los coronavirus presentan una morfología altamente característica. El SARS-CoV-2 es un virus con envuelta de naturaleza lipídica, y un genoma de ARN de aproximadamente 30.000 nucleótidos, que codifica un conjunto limitado de proteínas estructurales y no estructurales. Entre estas, la proteína S (Spike), que se proyecta hacia el exterior de la envuelta, desempeña un papel esencial, ya que media la unión del virus a través del dominio RBD de la proteína S al receptor celular ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y su posterior entrada en la célula huésped (12).

La proteína S se localiza en la superficie del virus, formando estructuras triméricas que sobresalen de la membrana viral. Esta característica la convierte en el principal objetivo del sistema inmunitario y, por tanto, en el candidato idóneo para el desarrollo de vacunas. La experiencia previa adquirida durante los brotes de otros coronavirus como el SARS-CoV en 2002 y MERS-CoV en 2012 había demostrado que los anticuerpos dirigidos contra la proteína S eran capaces de bloquear la infección. En el caso del SARS-CoV de 2002, la infección afectó a aproximadamente 8.000 personas y presentó una tasa de mortalidad cercana al 15%. Posteriormente, el MERS-CoV emergió en 2012, con una tasa de mortalidad del 30%, asociado principalmente a la interacción entre humanos y camellos en Arabia Saudí. En ambos casos, se identificó a la proteína S como el principal determinante antigénico responsable de inducir respuestas inmunes protectoras frente a la infección.

Por esta razón, desde el inicio de la pandemia de COVID-19, la atención se centró de forma casi exclusiva en la proteína S. En cuanto se publicó la secuencia genómica del SARS-CoV-2, en enero de 2020, solicitamos la síntesis del gen codificante de la proteína S a una empresa, que fue rápidamente distribuido entre distintos grupos de investigación. Este intercambio inmediato de información genética constituyó uno de los aspectos más positivos de la respuesta científica inicial a la pandemia.

La estrategia adoptada por nuestro grupo de investigación para el desarrollo del vector vacunal se basó en el uso del virus vaccinia modificado de Ankara (MVA). Este virus, ampliamente utilizado en investigación y como vacuna frente a la viruela, pertenece al mismo género Orthopoxvirus que el virus de la viruela humana y símica (Mpxv), presentando un excelente perfil de seguridad, ya que es incapaz de replicarse de forma productiva en células humanas (11).



El genoma del MVA, compuesto por aproximadamente 200.000 nucleótidos de ADN, permite la inserción de múltiples genes heterólogos, unos 25.000 pares de bases, sin comprometer su estabilidad. En este caso, el gen codificante de la proteína S del SARS-CoV-2 fue insertado en una región específica del genoma del vector viral (timidina quinasa, TK), de forma que se expresa como si se tratara de una proteína propia del virus.

Una vez infectadas las células con el vector recombinante, estas comenzaban a producir la proteína S, que se localizaba correctamente en la membrana celular gracias a la presencia de un dominio transmembrana. La proteína adoptaba su conformación trimérica natural, lo que favorecía una presentación antigénica adecuada y una respuesta inmunitaria eficaz. Al virus recombinante lo llamamos de forma abreviada MVA-S (13).

Los estudios de expresión en cultivos celulares confirmaron que la producción de la proteína S era intensa pero transitoria. Para evaluar la duración de la expresión se utilizó un gen reportero, la luciferasa, observándose que la expresión se mantenía durante aproximadamente 48 horas. Este carácter transitorio resultaba deseable, ya que evitaba una estimulación prolongada que pudiera generar efectos inflamatorios adversos.

A partir de los resultados obtenidos, se planteó la necesidad de seleccionar el candidato vacunal más adecuado para dirigir la investigación hacia fases más avanzadas de desarrollo. Uno de los criterios fundamentales fue la viabilidad regulatoria. Se consideró que resultaría más sencillo obtener la aprobación de una vacuna basada en un vector previamente utilizado en ensayos clínicos en humanos, frente a una plataforma completamente experimental.

En este contexto, se optó por el vector MVA-S, que expresa la proteína S completa representado como la opción más realista para su eventual aprobación. Aunque otras combinaciones, como la vacunación heteróloga con ADN y MVA, inducían respuestas celulares más

intensas, se valoró que el perfil del MVA-S era suficiente para proporcionar protección y presentaba ventajas desde el punto de vista regulatorio.

Durante este periodo, se llevaron a cabo ensayos intensivos de inmunogenicidad en ratones entre los meses de abril y junio de 2020. La vacuna fue presentada públicamente como una de las candidatas desarrolladas en España, aunque aún se encontraba en fase preclínica. En junio del 2020, el vector fue transferido a la empresa Biofabri (CZ Vaccines) para su producción bajo condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP).

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA VACUNAL EN MODELO MURINO

Uno de los mayores retos fue la evaluación de la inmunogenicidad y eficacia en modelos animales susceptibles al SARS-CoV-2. Los ratones convencionales no son fácilmente infectables por el virus, por lo que fue necesario disponer de modelos adaptados transgénicos por expresar el receptor humano ACE2 utilizado por el SARS-CoV-2 para su infección celular. La obtención de estos animales resultó compleja debido a su gran demanda mundial y se retrasó hasta el mes de agosto de 2020.

Priméramente, los ratones convencionales C57/BL6 fueron inmunizados con distintas formulaciones, incluyendo el vector MVA-S solo, combinaciones con vacunas de ADN-S y esquemas de una o dos dosis. La respuesta humoral de anticuerpos se evaluó mediante la recolección de suero y la realización de ensayos ELISA frente a la proteína S completa y frente al dominio RBD. Los resultados mostraron una producción robusta de anticuerpos específicos, tal como se había previsto. Estos anticuerpos eran capaces de unirse eficazmente a los antígenos S y RBD y, lo que es más relevante, de neutralizar el virus (13).

Para evaluar la capacidad neutralizante, se utilizaron pseudovirus y virus vivo SARS-CoV-2 en condiciones controladas. En presencia de suero procedente de ratones vacunados, la re-



plicación viral se veía drásticamente reducida, hasta el punto de que en muchos casos no se detectaba virus viable.

De forma paralela, se analizó la respuesta celular, considerada esencial para una protección eficaz y duradera. Se observó una activación significativa de linfocitos T CD4+ y CD8+, capaces de reconocer células infectadas y eliminarlas, siendo la población activada mayoritariamente de células de memoria efectoras. Esta respuesta celular se detectó en todos los esquemas vacunales evaluados, aunque con variaciones en su intensidad (13).

Para determinar la eficacia vacunal, se llevaron a cabo experimentos de desafío por inoculación intranasal del SARS-CoV-2 en condiciones de alta bioseguridad BSL-3. Los animales vacunados con el vector MVA-S administrado por ruta intramuscular, que recibieron tanto una como dos dosis del vector, mostraron una protección completa frente a la pérdida de peso y la mortalidad, mientras que los animales no vacunados desarrollaron una infección grave que conducía a su fallecimiento.

El análisis de los tejidos pulmonares confirmó estos resultados. En los animales vacunados no se detectaba replicación viral, mientras que en los no vacunados se observaba una infección extensa y lesiones pulmonares severas. Una sola dosis proporcionaba una protección significativa, mientras que dos dosis ofrecían una protección completa frente al daño pulmonar (13).

6. DURACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Uno de los aspectos fundamentales en el desarrollo de cualquier vacuna es la duración de la inmunidad inducida. En el caso de las vacunas frente a SARS-CoV-2, esta cuestión era muy importante debido a la rápida propagación del virus y a la aparición continua de nuevas variantes. Desde el inicio, se planteó la posibilidad de que fueran necesarias dosis de refuerzo para mantener una protección adecuada a lo largo del tiempo.

En los estudios realizados en modelos murinos, se evaluó la persistencia de la respuesta inmunitaria tras la vacunación inicial (14). Los animales fueron inmunizados y, tras un periodo de varios meses, se procedió a su revacunación con el objetivo de analizar tanto la durabilidad de la inmunidad como la posible aparición de efectos adversos asociados a dosis repetidas.

Los resultados mostraron que los animales que habían sido vacunados mantenían niveles elevados de anticuerpos neutralizantes, al menos durante seis meses. Tras la administración de una dosis de refuerzo, no se observaron efectos adversos significativos, y la respuesta inmunitaria se veía reforzada de manera notable. Estos datos indicaban que la vacuna podía ser administrada de forma repetida sin comprometer la seguridad, un aspecto clave, ya que existía la posibilidad de llevar a cabo campañas de vacunación periódicas. Asimismo, los animales revacunados y posteriormente infectados mostraron una protección completa frente a la enfermedad, con lo que se confirmaba que la inmunidad inducida era no solo funcional si no duradera. También se estableció que se conseguía una alta inmunidad tras la vacunación por la vía de mucosas (15).

7. AMPLIACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE EFICACIA A OTROS MODELOS ANIMALES (HÁMSTERES Y MACACOS)

Para reforzar los datos obtenidos en modelos murinos, se realizaron estudios adicionales en hámsteres, un modelo ampliamente utilizado para el estudio de la COVID-19 debido a su alta susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. En estos experimentos, los animales recibieron por ruta intramuscular dos dosis de la vacuna MVA-S y posteriormente fueron expuestos al coronavirus por vía intranasal (16).

Los resultados mostraron que los hámsteres vacunados desarrollaban niveles elevados de anticuerpos neutralizantes, con una reducción significativa de la carga viral y una protección



clara frente a las lesiones pulmonares. En los animales no vacunados, por el contrario, se detectaban lesiones extensas y una replicación viral elevada.

Además, los sueros obtenidos de los hámsteres vacunados fueron capaces de neutralizar distintas variantes emergentes del virus, confirmando de nuevo la amplitud de la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna (16).

El paso siguiente en la valoración preclínica requerida por las agencias reguladoras antes del uso de la vacuna en humanos, fue la realización de estudios en macacos no humanos, ya que son considerados uno de los modelos más cercanos a la infección humana (17). La realización de estos estudios supuso un desafío considerable, tanto por la disponibilidad limitada de animales debido a la alta demanda internacional, complejidad logística y económica asociada.

Finalmente, gracias a colaboraciones internacionales consolidadas a lo largo de los años, fue posible llevar a cabo los experimentos en primates no humanos. Los macacos fueron divididos en grupos de vacunados y no vacunados, siguiendo un esquema de inmunización intramuscular a las 0 y 4 semanas. Posteriormente, a las 8 semanas, se procedió al desafío por infección intranasal del SARS-CoV-2.

Los resultados mostraron que los animales vacunados presentaban una reducción significativa de la replicación viral en lavados broncoalveolares, así como una disminución de la carga viral en el tracto respiratorio. El análisis histológico de los pulmones reveló que los macacos vacunados estaban protegidos frente al daño pulmonar, mientras que los no vacunados desarrollaban lesiones características de la infección (17).

Un aspecto especialmente relevante fue la evaluación de la tormenta de citoquinas, considerada uno de los principales factores responsables de la gravedad y mortalidad en la COVID-19. En los macacos no vacunados se detectaron niveles elevados de diversas citoqui-

nas proinflamatorias, mientras que en los animales vacunados se observó una reducción significativa de estas moléculas, lo que indicaba un control eficaz de la respuesta inflamatoria por la vacunación (17).

8. CONTROL DEL DAÑO CEREBRAL POR LA VACUNACIÓN.

Uno de los aspectos que más preocupaban de la infección por SARS-CoV-2 fue la aparición de manifestaciones neurológicas en un porcentaje significativo de pacientes. Entre los síntomas descritos se incluían la pérdida del olfato, cefaleas persistentes, deterioro cognitivo, alteraciones motoras, epilepsia y encefalopatías.

Con el objetivo de comprender mejor estos efectos, se llevaron a cabo estudios con modelos murinos, en colaboración con otros centros de investigación. A los animales se les inmunizó con la vacuna MVA-S y posteriormente fueron infectados con el SARS-CoV-2, estableciéndose distintos grupos experimentales que incluían controles no vacunados, animales vacunados con una dosis y animales vacunados con dos dosis (18).

El análisis histopatológico del cerebro reveló en los animales no vacunados, que el virus era capaz de infectar diversas regiones cerebrales. Esta infección se asociaba principalmente a neuronas, observándose la presencia de proteínas virales en distintas áreas del cerebro.

En contraste, los animales vacunados mostraban una protección completa frente a la infección cerebral (18). En aquellos que habían recibido dos dosis de la vacuna, no se detectaba replicación viral en ningún área del cerebro, lo que indicaba que la vacunación no solo prevenía la enfermedad respiratoria, sino que también protegía frente a las complicaciones neurológicas asociadas a la infección, lo que implicaba evitar el desarrollo de COVID-19 persistente.



9. APARICIÓN DE VARIANTES DEL SARS-COV-2

Desde los primeros meses de la pandemia, se hizo evidente que el SARS-CoV-2 presentaba una capacidad considerable de mutación. A pesar de contar con un genoma relativamente grande para un virus ARN, de aproximadamente 30.000 nucleótidos, la aparición de variantes con mutaciones en la proteína S fue constante.

Este fenómeno de escape a los anticuerpos neutralizantes (19-21), planteó un desafío adicional para el desarrollo de vacunas, ya que las mutaciones en la proteína S podían afectar al reconocimiento por los anticuerpos neutralizantes. Conscientes de esta posibilidad, los estudios preclínicos incluyeron la evaluación de la eficacia de los anticuerpos inducidos frente a distintas variantes del virus (alfa, beta, delta, ómicron).

Los análisis demostraron que los animales inmunizados con dos dosis de la vacuna generaban anticuerpos capaces de neutralizar múltiples variantes del SARS-CoV-2, incluidas aquellas que se fueron imponiendo de forma sucesiva. En el caso de la variante ómicron, se observó que eran necesarios títulos de anticuerpos más elevados para lograr una neutralización eficaz, sin embargo, la protección seguía siendo significativa.

Estos resultados confirmaron que la plataforma vacunal presentaba una cierta capacidad de protección cruzada, un aspecto especialmente relevante en un contexto de evolución viral continua. Además, se comprobó que los niveles de anticuerpos se mantenían relativamente estables durante al menos seis meses, incluso frente a variantes emergentes.

10. OPTIMIZACIÓN DEL VECTOR VACUNAL

Con la aparición continua de nuevas variantes del SARS-CoV-2, se consideró necesario optimizar el diseño del antígeno vacunal. En este contexto, desarrollamos una versión modificada de la proteína S, denominada S3P, que in-

corporaba una serie de mutaciones, incluyendo la introducción de tres prolinas y mutaciones en el dominio de procesamiento de la proteína S, con el objetivo de estabilizar la conformación trimérica de dicha proteína y activar una mayor capacidad inmune (22).

Esta modificación permitió aumentar la estabilidad del antígeno y mejorar su expresión. El nuevo vector, denominado MVA-S3P, mostró una producción más elevada de la proteína S y una respuesta inmunitaria robusta incluso con una sola dosis. Además, los animales vacunados, tanto ratones como hámsteres, con este vector presentaron una menor pérdida de peso y una protección eficaz frente a la infección (22-24).

A medida que surgían nuevas variantes de SARS-CoV-2, se fueron desarrollando vectores adicionales de MVA para beta, delta y variantes de ómicron, que incorporaban las mutaciones específicas correspondientes a la proteína S, permitiendo una adaptación rápida de la plataforma vacunal (22).

Además, con la finalidad de ampliar la capacidad inmunogénica de la vacuna MVA-S3P frente a SARS-CoV-2 se diseñaron estrategias de vacunación basadas en la proteína RBD en forma trimérica conteniendo mutaciones representativas de las variantes emergentes (22). También se incrementó la amplitud y durabilidad de las respuestas inmunes mediante estrategias de inmunización combinada en *prime/boost* de vectores, i.e., ARNm y MVA (25), NDV y MVA (26), DREP y MVA (27), así como proteínas multiméricas de mayor espectro de acción con representación de dominios de las proteínas estructurales y accesorias (28). Estos estudios han servido para definir la importancia de la combinación heteróloga de vectores vacunales frente a SARS-CoV-2, naturaleza del vector, amplitud inmune frente a variantes, durabilidad y su correlación con protección. Otros investigadores han generado candidatos vacunales de MVA expresando antígenos de SARS-CoV-2 y realizado ensayos preclínicos y clínicos como se describe en la revisión de 2023 (11).



11. REFLEXIONES SOBRE EL DESARROLLO VACUNAL FRENTE AL SARS-COV-2/COVID-19

El desarrollo de vacunas frente a la COVID-19 no puede considerarse un proceso cerrado. La aparición constante de variantes y la persistencia del virus en la población hacen necesario un esfuerzo continuo de investigación y adaptación. El objetivo último es la obtención de una vacuna universal capaz de inducir una inmunidad esterilizante y duradera frente a los coronavirus.

Hasta alcanzar ese objetivo, la experiencia adquirida durante la pandemia ha demostrado que el desarrollo de distintas plataformas vacunales, la colaboración internacional y la flexibilidad regulatoria son elementos esenciales para una respuesta eficaz frente a futuras amenazas pandémicas.

Las vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm), desarrolladas y administradas durante la pandemia de COVID-19 a millones de personas de todas las edades, han demostrado una elevada eficacia frente a la infección por SARS-CoV-2 (29-31). Estas vacunas han supuesto la incorporación de una nueva plataforma vacunal caracterizada por su rápida producción, así como por una seguridad y eficacia ampliamente demostradas. Su mecanismo de acción se basa en la rápida síntesis de proteínas que sigue a la entrada en la célula del ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP) e inducción de una potente respuesta inmune humoral y celular, mediante la activación de linfocitos B productores de anticuerpos neutralizantes y de linfocitos T (CD4+ y CD8+), esenciales para la eliminación de las células infectadas.

Debido a su facilidad de diseño y producción, junto con su elevada capacidad para inducir respuestas inmunológicas tanto de tipo B como T, las vacunas basadas en ARNm están siendo ampliamente exploradas como candidatos vacunales frente a otras patologías, incluyendo distintos tipos de cáncer, enfermedades neurodegenerativas y múltiples infecciones víricas. Limitaciones de la vacunación con ARNm

son el coste, la dificultad para llegar a países pobres, requerimiento en la cadena de frío y reducida durabilidad de la respuesta inmune. Además de las vacunas de ARNm, durante la pandemia se desarrollaron otras plataformas vacunales, tales como vectores virales atenuados que expresan antígenos del SARS-CoV-2 (incluyendo adenovirus y poxvirus), proteínas recombinantes formuladas con adyuvantes, virus SARS-CoV-2 inactivado, vectores de ADN y otras estrategias innovadoras. Estas plataformas han sido evaluadas mediante numerosos ensayos preclínicos y clínicos, lo que ha permitido demostrar que, si bien muchas de ellas inducen respuestas inmunes eficaces, en algunos casos la duración de dicha protección resulta limitada.

En este contexto, diversos estudios han puesto de manifiesto que la inmunización heteróloga, basada en la combinación secuencial de distintas plataformas vacunales (*prime-boost* heterólogo), puede mejorar tanto la magnitud como la durabilidad de la respuesta inmune. Esta estrategia fue demostrada por nuestro grupo hace varias décadas (32, 33) siendo una línea muy activa de investigación en vacunas. La elección de la estrategia vacunal más adecuada dependerá de la naturaleza del patógeno, presentación antigénica y de las características específicas de la enfermedad, siendo el objetivo final la eliminación eficaz del agente infeccioso.

La pandemia de COVID-19 evidenció de forma clara que la colaboración nacional e internacional entre instituciones públicas y privadas es esencial para el desarrollo rápido y eficaz de vacunas frente a patógenos emergentes. Esta cooperación ha permitido orientar la investigación hacia cuestiones clave aún abiertas, tales como la posible erradicación del SARS-CoV-2, las consecuencias inmunológicas y clínicas del COVID-19 persistente, la prolongación de la duración de la inmunidad protectora, el desarrollo de vacunas frente a todas las variantes virales, la optimización de esquemas de vacunación combinada y la viabilidad de una vacuna universal esterilizante. Todas



estas cuestiones están siendo actualmente abordadas mediante investigaciones en curso. El éxito demostrado durante la pandemia en el desarrollo acelerado de vacunas seguras y altamente eficaces ha abierto nuevas oportunidades para la industria biotecnológica y farmacéutica. El establecimiento de tecnologías avanzadas para la detección rápida de agentes patógenos, el análisis funcional de sus genomas, el estudio de su interacción con la célula huésped y el desarrollo de estrategias de control mediante antivirales, incluyendo anticuerpos monoclonales y agentes químicos, ha impulsado un amplio abanico de aplicaciones terapéuticas y preventivas.

12. APLICACIÓN VACUNAL DE LA PLATAFORMA MVA A OTROS PATÓGENOS CON POTENCIAL EPIDÉMICO/PANDEMICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera prioritario el desarrollo de vacunas profilácticas frente a enfermedades para las que aún no disponemos de vacunas aprobadas por las agencias reguladoras. El objetivo es estar preparados, al menos a nivel preclínico, para hacer frente a patógenos emergentes y reemergentes con potencial epidémico y pandémico. A continuación, se describen una serie de candidatos vacunales que han sido desarrollados por nuestro grupo de investigación en el CNB-CSIC y han demostrado su capacidad inmunológica y eficacia a nivel preclínico contra VIH, Hepatitis C, Chikungunya, Ébola, Zika, Mpox, basados en la utilización de recombinantes del virus vaccinia, estirpe MVA.

En el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un retrovirus con genoma ARN de unos 9800 nucleótidos, y causante del sida, con más de 40 millones de fallecimientos desde su aparición en 1981 y unas 600.000 muertes anuales, hemos generado vectores de los poxvirus atenuados (MVA y NYVAC) que expresan distintos antígenos (Env, Gag, Pol, Nef) de los subtipos B y C del VIH más prevalentes a nivel mundial, así como genes equivalentes del virus de la inmunodeficiencia de simio.

Hemos demostrado que estos vectores inducen una alta respuesta inmune frente al VIH con activación de células T CD4+ y CD8+ en ratones y macacos (34-38). En España llevamos a cabo el primer ensayo clínico en fase I con la vacuna MVA-B expresando cuatro antígenos Env-Gag-Pol-Nef con resultados muy positivos de inmunogenicidad (39, 40), y posteriormente también iniciamos otro ensayo clínico fase I con individuos VIH positivos (41-43), con resultados prometedores. Se ha completado también en el Reino Unido otro ensayo clínico profiláctico fase I con la combinación de vectores en *prime/boost* de DNA-C/MVA-C y proteína Env con resultados de incremento de la inmunogenicidad (44). En un posterior ensayo clínico fase Ib hemos demostrado la importancia de la administración simultánea de vectores de DNA-C, NYVAC-C y proteína Env en el grado de inmunogenicidad y durabilidad (45), así como también la capacidad de respuesta inmune de individuos vacunados con MVA-B tras una posterior inmunización 4 años después con la misma vacuna (46). Estamos optimizando la expresión de la proteína Env del VIH con capacidad para inducir anticuerpos neutralizantes de amplio espectro de acción contra el VIH y su evaluación funcional en macacos.

En el caso del virus de la hepatitis C (HCV), un virus ARN de 9600 nucleótidos perteneciente a la familia Flaviviridae (género Hepacivirus), causante de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, con más de 50 millones de personas afectadas, y para el que no existe vacuna, hemos generado un virus recombinante MVA-HCV, que expresa todas las proteínas estructurales y no estructurales del HCV de forma estable y que induce respuestas inmunes amplias frente a HCV en modelos animales (47). Hemos establecido también protocolos de inmunización heteróloga combinada de vectores que inducen mayores respuestas que la vacunación homóloga (48). Aunque se han desarrollado antivirales muy eficaces frente a HCV que producen curación de la enfermedad, sin embargo, dicho éxito no se ha



traducido en la consecución de una vacuna aprobada. Así pues, el objetivo es trasladar esta investigación de la vacuna MVA-HCV a la clínica.

En relación al virus Chikungunya, perteneciente a la familia *Togaviridae* (género *Alpha-virus*) que se transmite a través de mosquitos (*Aedes aegypti* y *A. albopictus*), con un genoma ARN de unos 11.800 nucleótidos, y que produce grandes dolores articulares e incluso muerte en 0.1% de los infectados con unos 500.000 casos de infección en 2025, hemos generado un vector de MVA-CHIKV que expresa todas las proteínas estructurales del virus Chikungunya y demostrado su capacidad protectora y esterilizante en modelo murino (49, 50). Estos estudios se han extendido al modelo de macaco (51, 52) con resultados semejantes al murino y sería deseable llevar esta vacuna a fases clínicas. Colaboramos con el grupo de Peter Liljeström en el Instituto Karolinska de Suecia en la combinación de replicones y MVA para inducir respuestas inmunes más duraderas. Las dos únicas vacunas aprobadas se basan en el virus atenuado y en partículas virales (VLPs).

En el caso del virus Zika perteneciente a la familia *Flavivirus* que se trasmite por picadura de mosquitos *Aedes*, produciendo complicaciones neurológicas y graves lesiones en el embarazo como microcefalia, aunque con bajas tasas de mortalidad, pero decenas de miles de casos anuales, y con un genoma de ARN de 10.794 nucleótidos, hemos generado un candidato vacunal de MVA-ZIKV que expresa las proteínas prM-E en forma de partículas virales (VLPs) que confieren en modelo murino una protección completa frente al desafío viral (53, 54). Debido a que no existe una vacuna aprobada, nuestro objetivo es trasladar esta investigación a la clínica.

En relación al virus Ebola, perteneciente a la familia *Filovirus* con un genoma de ARN de unos 19.000 nucleótidos que produce fiebres hemorrágicas con altas tasas de mortalidad (entre 40-90%) según la especie, con más de 30.000 casos y 15.000 muertes hemos gene-

rado un vector de MVA-EBOV que expresa los antígenos GP y VP40 del virus Ebola en forma de partículas virales VLPs, estirpes Sudan y Zaire, que en modelo de ratón susceptible protege con una sola dosis en un 80% frente a la infección por la estirpe Zaire (55, 56). Estamos caracterizando la naturaleza de las respuestas inmunes que se activan y son esenciales para el control de la infección por el virus Ébola. Colaboramos con el grupo de Cesar Muñoz-Fontela en Hamburgo que dispone de un animalario BSL-4. Aunque hay dos estrategias vacunales aprobadas basadas en vectores virales, nuestro objetivo es establecer un proceso óptimo de vacunación que confiera inmunidad amplia y duradera y poder transferir estos avances a la clínica.

En relación al poxvirus de la viruela del mono (Mpx) causante en 2022 de la epidemia vírica Mpx por el clado IIb originario de África central, este virus se extendió rápidamente por transmisión de contacto directo entre personas infectadas. Afectó a España en el año 2022, propagándose ampliamente por Europa, las Américas, Oceanía y otros continentes, con más de 100.000 casos en unos 100 países. Posteriormente en 2024 apareció una forma infecciosa más virulenta, el Mpx del clado Ib, surgido también en África. La OMS declaró Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en 2022 para el clado IIb y en 2024 para el nuevo clado Ib. Aunque hay vacunas aprobadas frente a la viruela humana que se han usado contra Mpx, estamos trabajando como parte del proyecto europeo H2020-RESILIENCE en la consecución de vacunas optimizadas con vectores atenuados de MVA y NYVAC con mayor capacidad inmunogénica y durabilidad que las vacunas actuales frente a viruela humana y símica, así como con proteínas virales que confieren protección y con ARNm con capacidad de control frente a poxvirus. Gracias a los avances realizados en la erradicación de la viruela humana y al desarrollo de procedimientos de control con antivirales y vacunas, se ha podido actuar con rapidez y contener la epidemia de Mpx.



Hemos demostrado que una combinación de proteínas estructurales del virus con capacidad para producir anticuerpos neutralizantes son capaces de inducir en ratones una respuesta inmune protectora frente a la infección intranasal por el virus vaccinia, estirpe WR (57). No obstante, hay que estar vigilantes pues el virus en la naturaleza sigue evolucionando y desarrollando variantes que pueden llegar a tener un mayor grado de virulencia, por lo que su seguimiento es esencial para que esto no ocurra. Además, hay que tener en cuenta que el virus causante de la viruela humana se caracteriza por múltiples alteraciones en su genoma, que incluyen mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, en un contexto de más pérdida que de ganancia de secuencias, pero aun manteniendo su alta virulencia, por lo que llevar a cabo la vigilancia sobre la evolución y transmisión del virus Mpox en humanos es requisito esencial de investigación para evitar su extensión.

13. CONCLUSIONES Y RETOS PENDIENTES PARA EVITAR FUTURAS AMENAZAS VIRALES

En relación a los apartados anteriores, podemos concluir lo siguiente: 1) la vacunación continúa siendo la mejor estrategia de control de agentes patógenos; 2) la vacunación con ARNm ha revolucionado el campo de las vacunas por su facilidad de producción y eficacia; 3) las vacunas basadas en recombinantes virales atenuados son muy eficientes para inducir respuestas inmunes amplias y duraderas; 4) aunque no se ha conseguido una vacuna eficaz contra el VIH, estudiando dicho virus hemos aprendido mucho sobre la generación de antivirales y el modo de acción de las vacunas; 5) el desarrollo de vacunas frente a virus emergentes con potencial epidémico/pandémico es una prioridad para estar preparados y actuar con rapidez tan pronto como aparece un patógeno humano.

Las crisis sanitarias recientes han puesto de manifiesto que el mundo sigue siendo altamente vulnerable frente a las enfermedades

infecciosas emergentes. En particular, la pandemia provocada por el virus responsable de la COVID-19 evidenció tanto los avances científicos logrados en las últimas décadas como las debilidades estructurales de muchos sistemas sanitarios. A pesar del rápido desarrollo de vacunas y del progreso en la investigación biomédica dentro del campo de la virología e inmunología, la respuesta global mostró desigualdades significativas en el acceso a recursos, capacidades de diagnóstico y disponibilidad de tratamientos.

Uno de los principales aprendizajes es la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica y de detección temprana de patógenos emergentes. La identificación rápida de nuevos virus y la capacidad de compartir datos de forma transparente y coordinada resultan fundamentales para prevenir brotes a gran escala. En este contexto, el papel de instituciones internacionales como la OMS es clave para coordinar estrategias globales, establecer protocolos de actuación y facilitar la cooperación científica entre países.

Asimismo, se hace evidente la importancia de invertir de manera sostenida en investigación científica y desarrollo tecnológico. Fruto de ello es que gracias a los avances producidos en el estudio de otros agentes pandémicos como el VIH se pudo actuar con rapidez en la generación de vacunas y antivirales frente al SARS-CoV-2. La creación de plataformas de vacunas más rápidas, seguras y altamente eficaces, el desarrollo de antivirales de amplio espectro de acción y el fortalecimiento de la infraestructura de laboratorios son elementos esenciales para mejorar la preparación ante futuras amenazas sanitarias. Estas inversiones no solo permiten responder con mayor rapidez a emergencias, sino también reducir el impacto sanitario, social y económico de posibles pandemias. El disponer de candidatos vacunales frente a distintos patógenos con potencial epidémico/pandémico, como se describe a lo largo de este artículo, debe de ser una prioridad que nos permita poder actuar con rapidez en el caso de la incidencia de un determinado



virus en la población. Invertir en prevención es la forma más económica de actuación.

Sin embargo, persisten retos importantes que deben abordarse para lograr una preparación más eficaz. Entre ellos destacan la desigualdad en el acceso a vacunas y tratamientos, la fragilidad de algunos sistemas de salud y la proliferación de desinformación durante las crisis sanitarias. A ello se suma la creciente interacción entre humanos, animales y ecosistemas (ONE-HEALTH), que incrementa el riesgo de aparición de nuevas zoonosis, lo que refuerza la necesidad de adoptar enfoques integrados de salud pública que consideren los factores ambientales y sociales.

En conclusión, la preparación frente a futuras amenazas virales requiere un enfoque multidisciplinar, cooperativo y sostenido en el tiempo. Solo mediante la combinación de vigilancia científica, cooperación internacional, fortalecimiento de los sistemas sanitarios, inversión en I+D y una comunicación pública eficaz será posible reducir la vulnerabilidad global frente a nuevas pandemias y proteger de forma más eficaz la salud de la población mundial. No podemos obviar a los agentes infecciosos que irán surgiendo y creando grandes amenazas a la población global. Así pues, para evitar futuras amenazas debemos mantener la vigilancia y actuar rápidamente frente a agentes infecciosos con potencial epidémico/pandémico mediante el desarrollo de vacunas eficaces de control.

Los recientes brotes de enfermedad por virus del Ébola registrados en África Central durante 2026, atribuidos a la cepa Bundibugyo y responsables de más de 200 fallecimientos, así como los casos de infección por hantavirus detectados en una embarcación de recreo, evidencian la persistente vulnerabilidad de las poblaciones humanas frente a agentes patógenos emergentes y reemergentes. Estos acontecimientos subrayan la necesidad de una respuesta rápida y coordinada por parte de las autoridades sanitarias y de los sistemas de vigilancia epidemiológica con el fin de contener la propagación de enfermedades potencialmente letales. En este contexto, resulta im-

prescindible mantener un estado de alerta y fortalecer las capacidades de prevención, detección y respuesta ante futuras epidemias y pandemias, cuya aparición continúa siendo una posibilidad real en un mundo cada vez más interconectado.

Agradecimientos

Este artículo es parte de un extracto de la conferencia celebrada el 13 de marzo de 2025 en la Real Academia Nacional de Farmacia. La investigación realizada en el CNB ha sido financiada a través de proyectos de investigación otorgados por diferentes instituciones: proyectos intramurales especiales del CSIC (202120E079 y 202020E084), proyecto PID2020-114481RB-I00 del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN)/Agencia Española de Investigación (AEI)/10.13039/501100011033, proyecto CF01-00008 de la Fundación La Caixa, así como donaciones. Por otro lado, esta investigación ha sido también financiada por la Comisión Europea-NextGenerationEU, a través de la Plataforma de Salud Global del CSIC (PTI Salud Global). También agradecemos el apoyo económico de la Agencia Estatal de Investigación AEI/10.13039/501100011033, a través del Programa de Centros de Excelencia en I+D+i “Severo Ochoa” (SEV-2017-0712). Agradecimiento muy especial a los miembros del laboratorio de Poxvirus y Vacunas del CNB, personal científico y técnico, por su excelente trabajo realizado en el desarrollo de vacunas contra virus emergentes y reemergentes. También a nuestros colaboradores nacionales e internacionales, así como al Centro de Experimentación Animal (CISA) por las facilidades en el uso del laboratorio BSL-3. También a Manuel Tirado de la RANFE por su ayuda en la recopilación y maquetado del texto.

Agradecimiento especial a Victoria Jiménez por sus cerca de 40 años de trabajo de investigación como técnico especializado, realizado en los laboratorios del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina Downstate, SUNY (1980-1992), en Nueva York, y en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (1993-hasta su jubilación en 2020).



14. REFERENCIAS

1. Piret J, Boivin G. Pandemics throughout history. *Front Microbiol.* 2021 Jan 15;11:631736.
2. Ukoaka BM, Okesanya OJ, Daniel FM, et al. Updated WHO list of emerging pathogens for a potential future pandemic: implications for public health and global preparedness. *Infez Med.* 2024 Dec 1;32(4):463-477.
3. Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev Med Virol.* 2011;21(5):262-284.
4. Morens DM, Fauci AS. Emerging pandemic diseases: how we got to COVID-19. *Cell.* 2020 Sep 3;182(5):1077-1092.
5. Fauci AS, Folkers GK. HIV/AIDS and COVID-19: shared lessons from 2 pandemics. *Clin Infect Dis.* 2025 Jun 4;80(5):1074-1079.
6. World Health Organization. HIV/AIDS [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
7. World Health Organization. Hepatitis infections [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2024]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
10. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269.
11. Perdiguero B, Pérez P, Marcos-Villar L, et al. Highly attenuated poxvirus-based vaccines against emerging viral diseases. *J Mol Biol.* 2023 Jun 8;435(15):168173.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2. *Cell.* 2020;181(2):271-280.
13. Garcia-Arriaza J, Garaigorta U, Perez P, et al. COVID-19 vaccine candidates based on modified vaccinia virus Ankara expressing the SARS-CoV-2 spike induce robust T- and B-cell immune responses and full efficacy in mice. *J Virol.* 2021 Mar 10;95(7):e02260-20.
14. Lazaro-Frias A, Perez P, Zamora C, et al. Full efficacy and long-term immunogenicity induced by the SARS-CoV-2 vaccine candidate MVA-CoV2-S in mice. *NPJ Vaccines.* 2022 Feb 9;7(1):17.
15. Perez P, Astorgano D, Albericio G, et al. Intranasal administration of a single dose of MVA-based vaccine candidates against COVID-19 induced local and systemic immune responses and protects mice from a lethal SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2022;13:995235.
16. Boudewijns R, Perez P, Lazaro-Frias A, et al. MVA-CoV2-S vaccine candidate neutralizes distinct variants of concern and protects against SARS-CoV-2 infection in hamsters. *Front Immunol.* 2022;13:845969.
17. Mooij P, Garcia-Arriaza J, Perez P, et al. Poxvirus MVA expressing SARS-CoV-2 S protein induces robust immunity and protects rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2022;13:845887.
18. Villadiego J, Garcia-Arriaza J, Ramirez-Lorca R, et al. Full protection from SARS-CoV-2 brain infection and damage in susceptible transgenic mice conferred by MVA-CoV2-S vaccine candidate. *Nat Neurosci.* 2023 Feb;26(2):226-238.
19. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021;596(7871):276-280.
20. Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature.* 2022;602(7898):657-663.
21. Gómez CE, Perdiguero B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):243.
22. Perez P, Astorgano D, Albericio G, et al. MVA-based vaccine candidates expressing SARS-CoV-2 prefusion-stabilized spike proteins of the Wuhan, Beta or Omicron BA.1 variants protect transgenic K18-hACE2 mice against Omicron infection and elicit robust and broad specific humoral and cellular immune responses. *Front Immunol.* 2024;15:1420304.
23. Perez P, Lazaro-Frias A, Zamora C, et al. A single dose of an MVA vaccine expressing a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spike protein neu-



- tralizes variants of concern and protects mice from a lethal SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2021;12:824775.
24. Abdelnabi R, Perez P, Astorgano D, et al. Optimized vaccine candidate MVA-S(3P) fully protects against SARS-CoV-2 infection in hamsters. *Front Immunol.* 2023;14:1163159.
 25. Marcos-Villar L, Perdiguero B, López-Bravo M, et al. Heterologous mRNA/MVA delivering trimeric-RBD as effective vaccination regimen against SARS-CoV-2: COVARNA Consortium. *Emerg Microbes Infect.* 2024 Dec;13(1):2387906.
 26. Pérez P, Jiang K, González-Domínguez I, et al. Immunogenicity and efficacy of homologous and heterologous NDV and MVA SARS-CoV-2 vaccines in mice and hamsters. *NPJ Vaccines.* 2025 Nov 21;10(1):246.
 27. Pérez P, Estes G, Noriega MA, et al. Homologous MVA and heterologous DREP/MVA vaccine regimens induce robust and durable immune responses against SARS-CoV-2. *Sci Rep.* 2026 Apr 9. doi: 10.1038/s41598-026-46699-0.
 28. Marcos-Villar L, Perdiguero B, Sin L, et al. Design and preclinical validation of a novel multi-epitope patch mRNA as broad vaccine candidate against SARS-CoV-2 emerging variants. *Front Immunol.* 2026 PMID 42164511.
 29. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature.* 2020;586(7830):567-571.
 30. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
 31. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416.
 32. Li S, Rodrigues M, Rodriguez D, et al. Priming with recombinant influenza virus followed by administration of recombinant vaccinia virus induces CD8+ T-cell-mediated protective immunity against malaria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(11):5214-5218.
 33. Rodrigues M, Li S, Rodriguez D, et al. Influenza and vaccinia viruses expressing malaria CD8+ T and B cell epitopes: comparison of their immunogenicity and capacity to induce protective immunity. *J Immunol.* 1994;153(10):4636-4648.
 34. Gómez CE, Nájera JL, Pérez-Jiménez E, et al. Head-to-head comparison on the immunogenicity of two HIV/AIDS vaccine candidates based on the poxvirus strains MVA and NYVAC coexpressing in a single locus the HIV-1BX08 and HIV-1 Gag-Pol-Nef proteins of clade B. *Vaccine.* 2007;25(15):2863-2885.
 35. Gómez CE, Nájera JL, Jiménez V, et al. Immunogenicity of HIV/AIDS vaccine candidates targeting HIV-1 Env/Gag-Pol-Nef antigens of clade C. *Vaccine.* 2007;25(11):1969-1992.
 36. Mooij P, Balla-Jaghjoorsingh SS, Koopman G, et al. Differential CD4+ versus CD8+ T cell responses elicited by different poxvirus-based human immunodeficiency virus type 1 vaccine candidates provide comparable efficacies in primates. *J Virol.* 2008;82(6):2975-2988.
 37. Wilks AB, Christian EC, Seaman MS, et al. Robust vaccine-elicited cellular immune responses in breast milk following systemic simian immunodeficiency virus DNA prime and live virus vector boost vaccination of lactating rhesus monkeys. *J Immunol.* 2010;185(11):7097-7106.
 38. Flynn BJ, Kastenmueller K, Wille-Reece U, et al. Prime-boost immunization with protein targeted to the dendritic cell receptor DEC205 followed by recombinant NYVAC induces robust Gag CD4+ and CD8+ T cell responses in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(17):7131-7136.
 39. García F, Bernaldo de Quirós JC, Gómez CE, et al. Safety and immunogenicity of a modified pox vector-based HIV/AIDS vaccine candidate expressing Env, Gag, Pol, Nef proteins of HIV-1 subtype B (MVA-B) in HIV-1-uninfected volunteers. *Vaccine.* 2011;29(46):8309-8316.
 40. Gómez CE, Nájera JL, Perdiguero B, et al. The HIV/AIDS vaccine candidate MVA-B administered as a single immunogen in humans triggers robust, polyfunctional and selective effector memory T cell responses to HIV-1 antigens. *J Virol.* 2011;85(21):11468-11478.
 41. Mothe B, Climent N, Plana M, et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia Ankara-based HIV-1 vaccine (MVA-B) in HIV-1-infected patients alone or in combination with a drug to reactivate latent HIV-1. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jun;70(6):1833-1842.



42. Gómez CE, Perdiguero B, García-Arriaza J, et al. A phase I randomized therapeutic MVA-B vaccination improves the magnitude and quality of the T cell immune responses in HIV-1-infected subjects on HAART. *PLoS One*. 2015 Nov 6;10(11):e0141456.
43. Rallon NI, Mothe B, Lopez Bernaldo de Quiros JC, et al. Balance between activation and regulation of HIV-specific CD8+ T-cell response after modified vaccinia Ankara B therapeutic vaccination. *AIDS*. 2016 Feb 20;30(4):553-562.
44. Joseph S, Quinn K, Greenwood A, et al. A comparative phase I study of combination, homologous subtype-C DNA, MVA, and Env gp140 protein/adjuvant HIV vaccines in two immunization regimes. *Front Immunol*. 2017 Feb 22;8:149.
45. Pantaleo G, Janes H, Karuna S, et al. Safety and immunogenicity of a multivalent HIV vaccine comprising envelope protein with either DNA or NYVAC vectors (HVTN 096): a phase 1b, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV*. 2019 Nov;6(11):e737-e749.
46. Guardo AC, Gómez CE, Díaz-Brito V, et al. Safety and vaccine-induced HIV-1 immune responses in healthy volunteers following a late MVA-B boost 4 years after the last immunization. *PLoS One*. 2017 Oct 24;12(10):e0186602.
47. Gómez CE, Perdiguero B, Cepeda MV, et al. High, broad, polyfunctional and durable T cell immune responses induced in mice by a novel hepatitis C virus (HCV) vaccine candidate based on MVA expressing the near full-length HCV genome (MVA-HCV). *J Virol*. 2013;87(13):7282-7300.
48. Marín MQ, Pérez P, Ljungberg K, et al. Potent anti-hepatitis C (HCV) T cell immune responses induced in mice vaccinated with DNA-launched RNA replicons and MVA-HCV. *J Virol*. 2019 Mar 21;93(7):e00055-19.
49. García-Arriaza J, Cepeda V, Hallengård D, et al. A novel poxvirus-based vaccine (MVA-CHIKV) is highly immunogenic and protects mice against chikungunya infection. *J Virol*. 2014 Mar;88(6):3527-3547.
50. Hallengård D, Lum FM, Kümmerer BM, et al. Prime-boost immunization strategies against chikungunya virus. *J Virol*. 2014 Nov;88(22):13333-13343.
51. Ahola T, Courderc T, Ng LF, et al. Therapeutics and vaccines against chikungunya virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015 Apr;15(4):250-257.
52. Roques P, Ljungberg K, Kümmerer BM, et al. Attenuated and vectored vaccines protect non-human primates against chikungunya virus. *JCI Insight*. 2017 Mar 23;2(6):e83527.
53. Pérez P, Marín MQ, Lázaro-Frías A, et al. A vaccine based on a modified vaccinia virus Ankara vector expressing Zika virus structural proteins controls Zika virus replication in mice. *Sci Rep*. 2018 Nov 26;8(1):17385.
54. Pérez P, Martín-Acebes MA, Poderoso T, et al. The combined vaccination protocol of DNA/MVA expressing Zika virus structural proteins as efficient inducer of T and B cell immune responses. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1441-1456.
55. Lázaro-Frías A, Gómez-Medina S, Sánchez-Sampedro L, et al. Distinct immunogenicity and efficacy of poxvirus-based vaccine candidates against Ebola virus expressing GP and VP40 proteins. *J Virol*. 2018 May 14;92(11):e00363-18.
56. Öhlund P, García-Arriaza J, Zusinaite E, et al. DNA-launched RNA replicon vaccines induce potent anti-Ebolavirus immune responses that can be further improved by a recombinant MVA boost. *Sci Rep*. 2018 Aug 20;8(1):12459.
57. Meola A, Vernuccio R, Battini L, et al. Structural basis of poxvirus fusion regulation and anti-A16/G9 antibody-mediated neutralization and protection. *Cell*. 2025 Oct 30;188(22):6266-6282.

Si desea citar nuestro artículo:
Lecciones aprendidas durante la pandemia de SARS-COV-2 y preparación de nuevas vacunas frente a amenazas epidémicas/pandémicas

Mariano Esteban, Jorge Esteban-Jiménez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 2 (2026) · pp. 211-226

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.05>