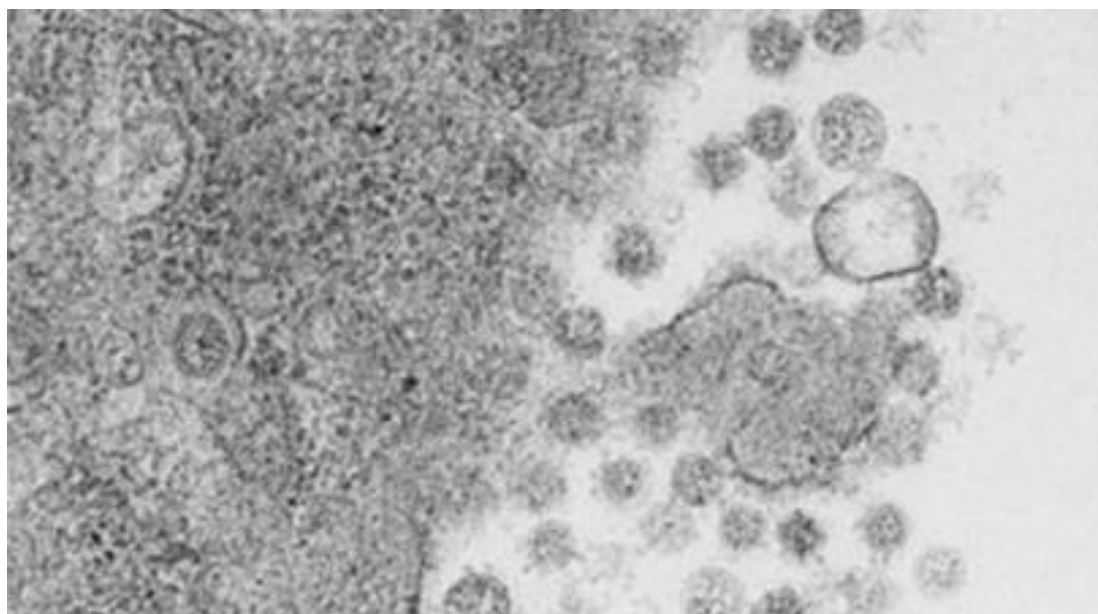


Madrid, martes, 23 de septiembre de 2025

Una vacuna intranasal experimental elimina el virus del COVID-19 en ratones

- Los ensayos preclínicos con roedores muestran una protección del 100% con la segunda dosis
- Este trabajo avanza en el desarrollo de vacunas de nueva generación contra el COVID-19



Virus del SARS-CoV-2 saliendo de las células infectadas /Equipo de Luis Enjuanes_PNAS

Un equipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), organismo adscrito al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, ha desarrollado una novedosa vacuna de nueva generación y administración intranasal frente al virus SARS-CoV-2 que protege frente a las variantes más recientes en los ensayos preclínicos realizados en ratones.

El trabajo, liderado por el virólogo **Luis Enjuanes**, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), se ha publicado en la revista [Proceedings of the National Academy of Sciences](#) (PNAS), y demuestra la seguridad de las vacunas experimentales generadas. Además, los investigadores han comprobado su eficacia al producir inmunidad esterilizante, es decir, capaz de bloquear por completo la infección, impidiendo que el

virus se replique en el organismo. Estos resultados se han observado en los experimentos preclínicos realizados en roedores genéticamente modificados para tener características del sistema inmunitario humano, denominados ratones humanizados.

Tecnología distinta a las vacunas actuales

Esta vacuna experimental se basa en “replicones defectivos de ARN” a partir del SARS-CoV-2. “Estos replicones carecen de seis genes importantes para la patogénesis y propagación viral, se pueden multiplicar dentro de la célula, amplificándose más de mil veces, forman partículas similares a los virus reales, pero son incapaces de salir e infectar otras células”, explica Enjuanes, investigador del CSIC en el CNB.

Al eliminar varios de los genes del virus original que contribuían a su virulencia, los replicones generados por el equipo del profesor Enjuanes son especialmente seguros como vacunas. Además, expresan varias proteínas virales más allá de la proteína S (la proteína de la espícula del SARS-CoV-2), lo que permite activar múltiples tipos de defensas del sistema inmunitario, incluyendo anticuerpos, células T y memoria inmunológica. En modelos preclínicos de ratón, este prototipo de vacuna ha demostrado ser muy seguro, altamente eficaz y capaz de proteger frente a una nueva infección de la misma variante.

“Mientras que con una sola dosis la protección en los ratones alcanza el 60%, el uso de una doble inmunización por vía intranasal llega al 100% de protección frente a la infección por SARS-CoV-2. Además, los indetectables niveles de virus en las muestras nasales y de pulmón indican que la inmunización es esterilizante”, explican Enjuanes y sus colaboradoras, las investigadoras **Sonia Zúñiga** e **Isabel Sola**.

Ventajas de la administración intranasal

Este nuevo sistema ofrece varias ventajas asociadas a la administración intranasal. Por un lado, la capacidad del replicón de copiarse a sí mismo (autoamplificación) en el interior de la célula, lo que permitiría reducir la dosis de vacuna necesaria. Consigue una mayor inducción de la respuesta inmune al contener distintos antígenos virales y logra bloquear la infección en las mucosas nasales (inmunidad esterilizante).

Otro aspecto interesante es que la administración por vía intranasal permite que la vacuna actúe directamente en las mucosas respiratorias, precisamente la puerta de entrada del virus, con lo que se genera una potente respuesta inmunitaria local. Con la ventaja añadida de que, al ser una vía no invasiva y más cómoda de administración, podría facilitar su uso en campañas masivas vacunación o en poblaciones vulnerables.

Los replicones seleccionados por su potencial como prototipos vacunales se han probado tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos preclínicos de ratón humanizado. “Los experimentos en cultivos celulares permitieron elegir aquellos replicones que producen una alta cantidad de partículas similares a los virus reales, con una baja respuesta inflamatoria. Con esta selección de replicones, se abordaron los experimentos en animales”, señalan los investigadores

La vacuna también indujo una activación robusta de células T (CD4+, CD8+), anticuerpos neutralizantes frente a variantes del virus, y células de memoria inmunológica. Este estudio ha incluido tanto versiones de los replicones frente a las variantes iniciales del virus (Wuhan) como frente a la variante XBB.1.5, que es la usada actualmente en las vacunas comerciales.

Los investigadores observaron que la eficacia de cada replicón es preferentemente específica para la variante que produce la infección, por lo que sería necesaria la adaptación de la secuencia a la variante circulante en cada momento. Esa actualización sería fácilmente realizable en dos o tres meses, explican los autores.

Un paso hacia vacunas más eficaces y versátiles

Uno de los aspectos destacados por el equipo es la posible mayor eficacia de esta vacuna en personas mayores, un grupo que suele mostrar respuestas más débiles frente a las vacunas convencionales. “La efectividad de las vacunas actuales entre personas mayores es limitada. Las respuestas inmunitarias que se generan en este grupo tras recibir las actuales vacunas de ARN mensajero suelen ser más débiles. En este sentido, nuestra vacuna basada en replicones de ARN ofrece varias ventajas: produce varias proteínas virales que activan diferentes tipos de defensas, se multiplican dentro de las células, lo que permite usar dosis más bajas, y se administra por la nariz, lo que ayuda a generar defensas justo en la entrada del virus”, señalan los investigadores.

Este trabajo es un avance relevante en el desarrollo de vacunas de nueva generación contra el COVID-19. Su diseño seguro, su capacidad de generar inmunidad esterilizante, su posible utilidad en personas mayores y su flexibilidad para adaptarse a nuevas variantes la convierten en una candidata prometedora para futuras campañas de vacunación.

Marta Villarejo-Torres, Iván Nombela-Díaz, Diego Muñoz-Santos, et al. **SARS-CoV-2-derived RNA replicons as safe and effective vaccines**. *PNAS* 2025 Vol. 122, e2516587122 DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2516587122>

CNB / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es