

Recibido: 23.06.2021 • Aceptado: 12.08.2021

Palabras clave: ARN, anticuerpos y COVID-19, tratamiento, vacunas.

Vacunas de ARN mensajero contra el **COVID-19** y otras enfermedades

RICARDO ROMERO MÉNDEZ
FACULTAD DE INGENIERÍA, UASLP



Imagen: <https://www.vecteezy.com>

A lo largo de la historia, la humanidad ha vivido momentos de gran emergencia. A pesar del apremio que generan, estos acontecimientos se convierten en oportunidades que permiten dar pasos en el desarrollo y aprovechamiento de la tecnología. Tal es el caso de la contingencia originada por la pandemia de COVID-19, que forzó a la sociedad a aceptar el teletrabajo y la docencia en línea. Además, a raíz de esta contingencia sanitaria, la investigación sobre nuevas tecnologías para el desarrollo de vacunas se ha visto considerablemente impulsada. En la actual contingencia se logró producir y autorizar vacunas contra el COVID-19 en un tiempo récord.

A fines del año 2020, se anunció la primera autorización, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de una vacuna de uso de emergencia para combatir el COVID-19. También, el 23 de agosto de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América avaló en forma total la primera vacuna contra el COVID-19. En ambos casos, esa vacuna fue la producida por Pfizer-BioNTech, colaboración entre la farmacéutica Pfizer y la biotecnológica BioNTech, fundada en 2008 por una pareja de científicos alemanes de origen turco, Uğur Şahin y Özlem Türeci, especialistas en medicina oncológica e inmunología. El interés inicial de la colaboración entre ambas compañías fue desarrollar tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer por medio de la tecnología de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), pero por el potencial de esta tecnología para utilizarse en otras aplicaciones médicas, y ante la necesidad de vacunas para el tratamiento del COVID, encontraron un área de oportunidad. Otras vacunas para el tratamiento del COVID-19 son las de Moderna y CureVac, que también utilizan la tecnología de ARNm.

Descubrimiento y descripción de la función del ARNm

En realidad, esta tecnología no es tan novedosa. En 1990 se publicó el primer reporte de uso exitoso de ARNm inyectado para fomentar la producción de cierta proteína en ratones. Con el paso de los años, y como resultado de una

importante y sostenida investigación científica e innovaciones tecnológicas, esta metodología se ha hecho cada vez más factible y se ha desarrollado extremadamente rápido. Los éxitos recientes de esta tecnología vaticinan su potencial para ayudar a resolver los desafíos en el desarrollo de vacunas, para enfermedades infecciosas y para el tratamiento del cáncer y otras.

Pero ¿en qué consiste esta tecnología de ARNm que se considera con tanto potencial de desarrollo de nuevos tratamientos médicos? A principios de la década de 1970 se descubrió una molécula intermediaria entre el ácido desoxirribonucleico (ADN, proteína que se localiza en el núcleo celular y que contiene toda la información genética del organismo al que pertenece) y los ribosomas (localizados en el citoplasma, encargados de producir las proteínas codificadas en el material genético). Este intermediario sería llamado posteriormente ARN mensajero, precisamente por su función, como plantilla o patrón que da la información contenida en el ADN del núcleo celular a un ribosoma en el citoplasma, es decir, el que determina el orden en que se unirán los aminoácidos de una proteína. Una vez cumplida su función, la molécula mediadora se degrada. El ARNm es una molécula de vital importancia que existe de manera natural, pero que, a diferencia del ADN, no es una molécula estable. Muchas de las funciones biológicas del cuerpo humano son activadas por proteínas.

En el caso de los patógenos, como virus y bacterias que causan enfermedades infecciosas, poseen moléculas propias asociadas a su pared celular, los llamados antígenos, los cuales son generalmente proteínas. Una vez que los agentes patógenos entran en el organismo, son capaces de activar el sistema inmunológico a través de los antígenos. La idea de la tecnología de vacunas de ARNm es programar a nuestras propias células para que ellas produzcan el antígeno y se desencadene una respuesta inmunológica similar a la de vacunas tradicionales.

Una de las primeras científicas en identificar el potencial del ARNm fue la bioquímica húngara Katalin Kariko cuando era estudiante de doctorado. Ella identificó el potencial del ARNm para ordenar a las células qué proteínas producir. Si se lograba entender el lenguaje del ARNm, se estaría en posibilidades de involucrarse en el bienestar de los seres humanos, es decir, al manipular el mensaje, podría generarse un nuevo conjunto de instrucciones. De ese modo se lograría transferir información a las células de humanos y otros animales, para producir las proteínas que puedan ser utilizadas con fines terapéuticos.

En la década de 1970, la idea sonaba descabellada porque no se sabía cómo modificar el mensaje y por la gran inestabilidad de la molécula de ARNm. Aun cuando se pudiera modificar el mensaje, las posibilidades de que el mensajero se absorbiera y produjera un efecto en las células del cuerpo eran casi nulas. Era probable su rápida degradación al permanecer fuera de la célula. Por fortuna, la ciencia avanzó velozmente, para la última década del siglo XX, se desarrolló la tecnología para producir ARNm, introducirlo a las células e intentar producir un efecto sobre éstas diferente al que se produciría de manera natural.

En la actualidad, el procedimiento para producir ARNm *in vitro*, inicia el uso de una plantilla de ADN con la información de un gene en particular (por ejemplo, de un antígeno). Esta información es transferida por medio de una acción enzimática a una secuencia de ARNm recién sintetizado. Esta molécula nueva se recubre para asegurar su absorción *in vivo*. Finalmente, se purifica para eliminar contaminantes y para potenciar el efecto deseado: producir una respuesta inmune.

Con todo este desarrollo tecnológico, más el avance casi simultáneo de técnicas de secuenciación del ADN que identifican rápidamente la secuencia genética de cualquier organismo o si presenta mutaciones, puede ahora identificarse de manera expedita el código genético de un patógeno o las mutaciones genéticas presentes en algún tipo de enfermedad, y producir así la proteína antigénica que permita luchar contra el padecimiento que produzca tal agente infeccioso. Unos cuantos días después de conocer la secuencia genética de un patógeno, es posible diseñar la vacuna para combatir la correspondiente enfermedad; esto funciona igualmente para el combate de tumores cancerosos como melanomas, cáncer de pecho, de ovarios, próstata, colorectal, entre otros; para enfermedades autoinmunes como artritis, lupus, diabetes, psoriasis; o enfermedades causadas por patógenos, como influenza, zika, sida, rabia, coronavirus, y otras más.



Imagen: <https://www.vecteezy.com>

Las investigaciones de Katalin Kariko y otros científicos, en los primeros años de este milenio, demostraron que la eliminación, por métodos cromatográficos de contaminantes del ARNm producido *in vitro* incrementa hasta mil veces la producción de la proteína deseada en células humanas y reduce la inflamación que provoca la inyección del mensajero en el cuerpo. También se demostró que una pequeña modificación de los nucleósidos (macromoléculas integrales de los ácidos ribonucleicos), puede traducir más eficientemente el efecto de ARNm, lo que conduce a una máxima producción de proteínas modificadas en el cuerpo humano.

Otro factor que ha demostrado potenciar el efecto de los tratamientos de ARNm es la adición de adyuvantes, es decir, ingredientes que incrementan la respuesta inmune de las vacunas. Algunos son muy novedosos como ciertas emulsiones catiónicas, o combinaciones de diferentes ARNm que codifican proteínas para activar la respuesta inmune. El ARNm también se encapsula con nanopartículas lipídicas y poliméricas, para facilitar que llegue al sitio preciso de producción de las proteínas, y de ese modo se desencadena la respuesta inmune. Este recubrimiento de las moléculas ARNm con partículas transportadoras, tiene un efecto en la carga eléctrica neta de los aglomerados, que, a su vez, tendrá un efecto en la biodistribución de la vacuna. Se ha demostrado que las partículas lipídicas de carga negativa se absorben principalmente en los pulmones, mientras que la mayoría de las de carga positiva se absorben en el sistema linfático y en la médula espinal.

El negocio de producción de vacunas de ARNm inició en el año 2008, cuando Şahin y Türeci fundaron la empresa BioNTech; en 2013 contrataron a la doctora Kariko. Las empresas farmacéuticas que producen este tipo de vacunas han logrado financiamiento por más de 2 000 millones de dólares para desarrollo y comercialización de nuevas vacunas. Hoy en día, empresas como BioNTech, Moderna o Curevac tienen en fase de pruebas al menos una docena de vacunas, prometedoras candidatas para el tratamiento de diferentes enfermedades.

La obtención de vacunas potenciales en desarrollo o en pruebas clínicas —y otras ya en aplicación—, no hubiera sido posible sin los recientes progresos de la ciencia básica en la caracterización del ADN, la detección inmune innata

del ARN y los métodos de suministro de medicamentos *in vivo*; así como el desarrollo bioquímico de lípidos y polímeros. La producción de vacunas de ARNm muestra la importancia de la investigación básica como base piramidal de la investigación aplicada.

Retos en su desarrollo

Las células producen ARNm de manera natural y continua, así que no es una sustancia extraña para el cuerpo humano. Sin embargo, una de las dificultades que se tuvieron en el desarrollo de vacunas de ARNm fue cómo insertarlo en el cuerpo de una persona, garantizar su permanencia por un tiempo suficiente y permitir que lleguen al citoplasma celular para lograr la producción de la proteína deseada. Una vez alcanzados estos procesos el organismo deberá responder gracias a la activación del sistema inmunológico.

Otro de los retos, además de asegurar la estabilidad del ARNm, fue la reducción de la inmunogenicidad. Esto es, que el organismo inoculado no reconozca ese ARNm como un agente externo y lo rechace.

Ventajas de las vacunas de ARNm

Respecto a vacunas tradicionales, como las vectores virales atenuados, inactivos o subunitarios, las ventajas son las siguientes:

a) Rapidez de respuesta. Cuando se identifica una nueva enfermedad o una nueva entidad patógena, y logra obtenerse su secuencia genética, en pocos días puede tenerse una vacuna candidata. Además, la producción *in vitro* de vacunas de ARNm tiene una alta tasa de reacción y no requiere el lento proceso de producción de antígenos por cultivo celular o fermentación bacteriana. El proceso ya está desarrollado para producir ARNm con el código genético de cualquier proteína, por lo que se puede tener respuesta rápida ante la aparición de nuevas enfermedades.

b) Seguridad. La manufactura de vacunas de ARNm no requiere el uso de productos químicos tóxicos, ni el cultivo de células que se pudieran contaminar, y dado que los tiempos de producción de vacunas de ARNm son mucho más reducidos se minimiza el riesgo de introducir microorganismos contaminantes. Con ello se evitan los riesgos de producción que presentan otras vacunas. Además, como

las vacunas de ARNm no introducen elementos infecciosos no existe la posibilidad de infecciones o mutaciones. El ARNm se degrada naturalmente en el cuerpo, sin cargar los sistemas de eliminación del organismo, después de dejar el mensaje a las células para producir la proteína deseada.

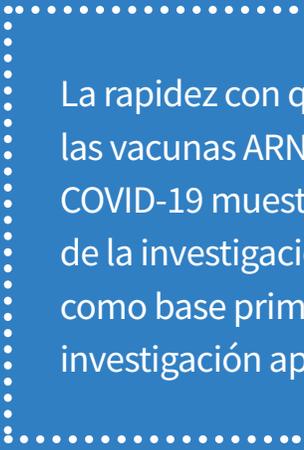
c) Economía. La producción de ARNm a nivel comercial es muy parecida a la del laboratorio, es decir, fácilmente escalable. Las enzimas y componentes de reacción se consiguen de manera estándar, por lo que es relativamente fácil y rápido iniciar la producción, comparado con otras tecnologías para producir vacunas. Las tasas de reacción de producción *in vitro* de ARNm son mucho más altas que las vacunas de vectores virales, lo que hace que las vacunas producidas por ARNm tengan un costo de producción muy competitivo. La misma planta de producción puede utilizarse para diferentes vacunas, a diferencia de las vacunas tradicionales que requieren instalaciones especializadas para cada vacuna.

d) Versatilidad. Por medio de tratamientos de ARNm se puede hacer llegar cualquier tipo de mensaje que asegure que las células producirán la proteína deseada, pero también se puede diseñar con un mensaje que instruya cuánta proteína y en qué duración debe producirse, de esta forma se define claramente la farmacocinética de las células.

e) Precisión. En el diseño de la vacuna se pueden añadir adyuvantes y recubrimientos para dirigirla de forma específica y precisa a ciertos órganos del cuerpo humano, sin alterar su balance químico o el de regiones completas.

f) Personalización de tratamientos. En muchas enfermedades la secuencia genética de las células que funcionan anormalmente puede ser diferente de una persona a otra, por lo que el uso de medicamentos genéricos para todos los casos de enfermedad del mismo órgano puede no ser efectivo. Con la tecnología de ARNm puede obtenerse la secuencia genética del tumor o tejido anormal de un individuo, y tener un tratamiento personalizado para el mismo en pocas semanas.

g) Alcances de la tecnología. Otros tipos de vacunas han probado ser muy valiosas para el tratamiento de



La rapidez con que se produjeron las vacunas ARNm contra la COVID-19 muestra la importancia de la investigación básica como base primordial de la investigación aplicada

Es doctor en Ingeniería Mecánica por la Universidad de Notre Dame, EUA. En la actualidad es profesor investigador en la Facultad de Ingeniería de la UASLP y desarrolla el proyecto "Ciriocirugía y cirugía por hipertermia de tejidos cancerosos. Procesos térmicos en todo tipo de materiales. Mecánica de fluidos experimental".



enfermedades de tipo viral. Las vacunas de ARNm son también útiles para este tipo de procesos infecciosos, pero tienen un alcance que las otras vacunas no tienen para tratamientos de tejidos anormales como tumores cancerosos, enfermedades glandulares y autoinmunes, incluidas las alergias. Este alcance de la tecnología de ARNm permite desarrollar tratamientos exitosos para muchas enfermedades que hoy en día no se han podido tratar de manera efectiva.

Seguridad y retos futuros para las vacunas ARNm

A pesar del optimismo que existe respecto al uso de esta tecnología de vacunas, se requiere seguir realizando un esfuerzo para aprovecharla de manera segura. Hoy día las vacunas de ARNm requieren ser almacenadas a temperaturas de -70°C ; el reto actual es desarrollar formulaciones de vacunas que puedan ser almacenadas a temperaturas más altas. También deben desarrollarse aspectos regulatorios de seguridad en el uso de estas vacunas, pues, como en el caso de otros tratamientos, se han reportado casos de edema, inflamación y coagulación en algunos pacientes. Con la aplicación de vacunas de ARNm en grandes poblaciones se han reportado un número reducido de reacciones secundarias, pero será necesario identificar claramente a los grupos de individuos con cuadro de riesgo.

Vacunas de ARNm para el COVID-19

A inicios del 2020, se publicó el código genético del SARS-CoV-2. A partir de esto, diversas empresas farmacéuticas se dieron a la tarea de desarrollar vacunas para producir una respuesta inmune y proteger a los humanos de esta enfermedad. La tecnología de vacunas de ARNm encontró un campo propicio para su primera aplicación masiva. Dado que el código genético de esta enfermedad, conocida como COVID-19, ya estaba disponible, la información necesaria para producir una

vacuna contra el COVID-19 utilizando ARNm ya se tenía, y en cuestión de semanas ya se contaba con una vacuna candidata contra esta enfermedad.

Pero ¿por qué las vacunas contra el COVID-19 protegen al organismo contra los casos graves de esta enfermedad? Los científicos identificaron una proteína llamada S o de pico, que el virus necesita para infectar a las células y que actúa como una aguja sin la cual el virus no puede penetrar en las células. Si se inyecta una vacuna de ARNm contra el COVID-19, se dan las instrucciones necesarias para producir la proteína de pico y mostrarla en el exterior de nuestras células. Cuando el sistema inmunitario detecta estas proteínas, lo hará igual que con cualquier elemento extraño que entre en el organismo y producirá los anticuerpos para combatirlos. En caso de una infección de COVID posterior a la vacunación, el cuerpo ya contará con los anticuerpos necesarios para combatir las proteínas de pico, las bloqueará y el virus no logrará entrar a nuestras células.

Las investigaciones sobre el ARNm y sus aplicaciones a la medicina han valido la pena. Esta tecnología despierta gran optimismo e interés, no sólo para la prevención de enfermedades infecciosas, sino también para el tratamiento del cáncer y otras que actualmente tienen tratamientos poco efectivos. 

Referencias bibliográficas:

- Pardj, N., Hogan, Porter, F. y M. Weissman, D. (2018). mRNA vaccines – a new era in vaccinology, *Nature Reviews*. 17, pp. 261-279.
- Qvester, R., Cheung, J. y Szypco R. (10 de junio de 2021), The Unlikely Pioneer Behind mRNA Vaccines [podcast]. *The Daily*. Recuperado de: <https://www.nytimes.com/2021/06/10/podcasts/the-daily/mrna-vaccines-katalin-kariko.html>
- Anderson, C. (anfitrión), (agosto 3 de 2021). Meet the scientist couple driving an mRNA vaccines revolution -Uğur Şahin and Özlem Türeci [podcast]. TED Talks Daily. Recuperado de: https://www.ted.com/talks/ugur_sahin_and_ozlem_tureci_meet_the_scientist_couple_driving_an_mrna_vaccine_revolution