

Las vacunas de ARN mensajero pueden constituir la piedra angular de la nueva vacunología (I)

En la revista [*Journal of the American Medical Association*](#) aparece un gran artículo en la sección de *News and Analysis* bajo el título traducido: “COVID-19 y las vacunas de ARN mensajero: primer test para un nuevo abordaje”.

Consideramos fundamental la lectura de este *paper* habida cuenta que no muy tarde estas vacunas formarán parte, si todo sale como se prevé, del arsenal preventivo frente a la COVID-19. Debido a su extensión, tal y como se ha realizado con diverso material de esta sección, hemos estimado oportuno dividirlo en dos partes. He aquí la primera:

A los 66 días de que los chinos publicaran el genoma del SARS-CoV-2, unos voluntarios de los Estados Unidos recibían las primeras inyecciones de una vacuna de ARN mensajero (mRNA-1273) de la farmacéutica Moderna que contaba con el apoyo del NIAID. A la vista de los buenos resultados preliminares, el 27 de julio comenzó con los ensayos clínicos otra compañía, Pfizer-BioNTech con su vacuna BNT162b2. Actualmente, ambas se encuentran en fase III con alrededor de 60.000 voluntarios participantes. A pesar de esa velocidad sin precedentes -el ARN se fabricó aproximadamente en la semana posterior a la publicación del genoma del SARS-CoV-2- ninguna vacuna de ARN mensajero se ha ensayado a gran escala y ninguna de las comercializadas utiliza esa plataforma. Si se demuestra que esta tecnología funciona, la pandemia nos puede ayudar a pulsar el botón “*plug and play*” (enchufar y usar) en un nuevo abordaje de la Vacunología moderna.

La ventaja genética

Las vacunas actuales frente a los virus son de dos tipos: basadas en proteínas o basadas en genes. En la primera se incluyen la vacuna de la gripe, la antipoliomielítica inactivada, las de subunidades (hepatitis B) y las de *virus-like particles* (papilomavirus).

Las basadas en genes van por otro camino. Transportan las instrucciones genéticas para que las células del huésped fabriquen el antígeno deseado, lo que hace que el proceso se parezca mucho a una infección natural. No suministramos la proteína inmunizante sino el material genético que instruye sobre como fabricarla. Este abordaje no es completamente nuevo ya que las vacunas de virus atenuados incorporan sus instrucciones genéticas para ofrecérselas al huésped. En estas nuevas vacunas basadas en genes o en vectores, los científicos sintetizan e insertan esas instrucciones del patógeno para inducir respuestas inmunes. El director del *National Institute for Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos ha declarado que **con estas plataformas la Vacunología ha cambiado radicalmente en los últimos diez años.**

Los vectores son virus no dañinos y, en general, no replicantes, que mediante técnicas de ingeniería genética transportan la información deseada. En los diseños de vacunas de ADN o de ARN se entrega el ácido nucleico desnudo, o más recientemente, encapsulado en un transportador lipídico. Con estas plataformas tan versátiles, el uso de los mismos métodos de producción y de purificación, así como las fábricas de producción, pueden utilizarse para elaborar vacunas frente a enfermedades distintas.

Estas dos adaptables técnicas estaban en “lista de espera” hasta que llegó la pandemia. Ahora lo único que tienen que hacer, básicamente, es averiguar qué parte del virus queremos

poner en la vacuna e ir hacia adelante, y todo ello debido a las investigaciones que comenzaron en 2002 con la aparición del SARS-CoV-1 y posteriormente, con el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), en las que se puso de manifiesto el papel de la glucoproteína de superficie (*spike*). En aquellos momentos se supo de las modificaciones genéticas a realizar en ese antígeno para que quedara estabilizado en su configuración de prefusión, con la que se conseguiría una respuesta robusta y “segura” de anticuerpos. Los investigadores aprendieron, también, como purificar el ARNm para eliminar los contaminantes y cómo protegerlo de una rápida degradación en el citoplasma mediante la encapsulación con moléculas lipídicas transportadoras. Estas, adicionalmente, pueden ayudar a penetrar en la célula e, incluso, pueden tener un efecto adyuvante de inmunoestimulación. Al no precisar sustrato de huevo o de célula, y aunque nunca han sido producidas a gran escala, se fabrican con mucha rapidez al tratarse, simplemente, de compuestos químicos catalizados en tubos de ensayo en tanques.

¿Por qué el ARN mensajero?

De las treinta vacunas que a 20 de agosto se encontraban en ensayos clínicos tanto génicas como proteicas, son las primeras las que potencialmente tienen más ventajas inmunológicas. Además de desencadenar la formación de anticuerpos y de células T CD4+ *helper*, reclutan células T CD8+ citotóxicas o *killer* mediante la vía del complejo mayor de histocompatibilidad clase I. Las células corporales solo despliegan proteínas víricas en su superficie mediante esa vía si son esas mismas células las que las han producido. Si inyectas una proteína o un virus muerto, no se procesa por el complejo mayor de histocompatibilidad y por tanto, no hay estímulo de las células T.

Incluso entre las plataformas de las vacunas génicas, algunas

tienen ventajas adicionales. Al contrario de las vacunas de vectores, las de ADN y las de ARN eliminan el riesgo de la inmunidad preexistente que puede limitar su efectividad. Esta inmunidad previa puede ser más frecuente en unas áreas geográficas respecto de otras, lo que implica que puede variar la efectividad de las vacunas de vectores -la prevalencia de anticuerpos neutralizantes frente al vector Ad5 puede oscilar entre el 69% en los Estados Unidos y el 80% en África-. Puede explicar, por ejemplo, por qué una vacuna de un vector no replicante de *CanSino Biologics Inc* indujese en la fase I un menor título de anticuerpos respecto de otras candidatas.

Respecto de estas vacunas de vectores, la del *Oxford Vaccine Group*, ChAdOx1, actualmente en fase III, utiliza un vector de chimpancé, pero aun así, sigue siendo posible una inmunidad cruzada preexistente.

Una ventaja de las de ARN sobre las de ADN radica en que en estas últimas el material genético debe entrar previamente en el núcleo de las células del huésped, donde se transcribe a ARN mensajero para pasar al citoplasma donde en los ribosomas se produce la proteína. Además, la información genética solo puede penetrar en el núcleo cuando se divide la célula, lo que hace al proceso muy ineficiente. Una manera de resolver esta contingencia consiste en administrar la vacuna utilizando impulsos eléctricos para aumentar la captación del ADN. Las de ARN obvian este paso y el 95% de las células que se enfrentan al ARN lo captan y elaboran proteínas, lo que constituye un proceso muy eficiente.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información

sin citar su fuente