

Vacunas de ARN mensajero: La tecnología que revoluciona la inmunización frente a enfermedades infecciosas

Messenger RNA vaccines: The technology that revolutionizes immunization against infectious diseases

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa ^{1,a}

Desde que Robert Malone logró en 1987 desarrollar un método eficiente y reproducible para la transfección de ARN mensajero (ARNm), utilizando un lípido catiónico sintético ⁽¹⁾, esta tecnología ha avanzado rápidamente, superando las limitaciones entre la toxicidad de la cubierta lipídica y la labilidad del ARNm. Aunque en un inicio no fue pensado para prevenir enfermedades, la transfección de ARNm ya contaba con una recepción muy favorable hacia principios del nuevo milenio, principalmente en los círculos de oncología en los que se describía su potencial como agente terapéutico de inmunoterapia activa en el tratamiento de enfermedades como el cáncer ^(2,3). Desde entonces, esta tecnología se convirtió en el foco de una intensa investigación en medicina molecular hacia la búsqueda de vacunas basadas en ARNm, obteniendo así, muchas versiones de la misma, cada una con sus propias ventajas y limitaciones ⁽²⁾.

Como ya se ha descrito, la tecnología de producción de vacunas a base de ARNm no es nueva. Sin embargo, nunca tuvo utilización a gran escala en seres humanos, hasta que en diciembre de 2020 la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 estuvo a disposición del público gracias a la autorización de uso de emergencia que emitió la FDA, luego de que la vacuna demostrara estándares de seguridad, eficacia y calidad de fabricación ⁽⁴⁾. Esto representó un hito en cuanto a la lucha frente a enfermedades infecciosas, ya que no solo fue una de las vacunas de desarrollo más rápido de la historia sino que, tiempo después, se pudo corroborar su alta efectividad frente al SARS-CoV-2 y variantes como delta y ómicron, algo que no han podido alcanzar aún otras vacunas desarrolladas con tecnologías distintas a la del ARNm ⁽⁵⁾.

En comparación con la tecnología basada en ARNm, los enfoques clásicos para la producción de vacunas requieren pasos personalizados, costosos y lentos. Y, aun así, no todas logran alcanzar la eficacia esperada. Por ejemplo, la vacuna anual contra la gripe estacional, rara vez alcanza más del 60 % de efectividad y solo reduce el riesgo de contraer la influenza entre un 40 % y 60 % entre la población general durante las temporadas de invierno. Incluso esta vacuna presenta variaciones de efectividad según el subtipo y una mayor tendencia a funcionar mejor contra los virus de la influenza B y AH1N1 que frente a la influenza AH3N2 ⁽⁶⁾. Además, a pesar que algunas otras vacunas como la del sarampión, rubéola y poliomielitis han permitido la erradicación viral en muchas partes del mundo, las tecnologías clásicas no están ajenas de tener efectos adversos como la generación de brotes por cepas derivadas de la vacuna ⁽⁷⁾. Así, la efectividad de la tecnología de producir ARN sintético representa una revolución en el control de enfermedades infecciosas y podría reemplazar la manera como las vacunas se han estado produciendo. De hecho, su producción se ha perfeccionado desde la innovación del desarrollo de nanopartículas lipídicas (LNP) que protegen el ARNm y lo transportan a las células, estas tienen una mezcla de cuatro moléculas grasas: tres contribuyen a la estructura y estabilidad mientras que el cuarto, llamado lípido ionizable, le confiere una carga positiva que le permite adherirse al ARNm y se convierten en una carga neutra frente a condiciones fisiológicas como las del torrente sanguíneo, lo que limita los efectos tóxicos en el cuerpo ⁽⁸⁾.

Pero el éxito de las vacunas de ARNm no solo radica en el LNP que las contiene, sino también en las secuencias del ARN sintetizado que codifican una forma de proteína *Spike* del SARS-CoV-2 que adopta una estructura más adecuada para inducir inmunidad protectora ⁽⁹⁾. Además, debido a que el ARN foráneo puede ser detectado por el sistema inmune innato mediante las moléculas tipo *toll* como TLR3, TLR7 y TLR8, se requiere de la incorporación de nucleósidos modificados tales como pseudouridina en las secuencias sintetizadas de ARN para eliminar esta actividad. De este modo, las células dendríticas expuestas a dicho ARN modificado expresan significativamente menos citoquinas y marcadores de activación ⁽¹⁰⁾. Lo que permite que el ARN pueda llegar hasta el citoplasma sin ser eliminado en el trayecto.

1.- Laboratorio de Inmunología y virología, Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque – Perú

^a Microbiólogo.

ORCID:

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa: 0000-0003-1943-5613

Recibido: 21/02/2022 Aceptado: 15/03/2022

Correspondencia: Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa

Correo: Krause_86@hotmail.com

Todo indica que las vacunas de ARN serán la senda a seguir en los próximos años. Sin embargo, queda aún mucho que aprender acerca de esta innovadora estrategia de inmunización. Una prueba de ello es que la empresa CureVac, en Alemania, anunció que su vacuna de dos dosis a base de ARNm alcanzó solo un 47 % de efectividad para prevenir la enfermedad ⁽¹¹⁾. Se esperaba que la vacuna de CureVac fuera más barata y durara más en almacenamiento refrigerado que las vacunas de ARNm anteriores fabricadas por Pfizer-BioNTech y Moderna y que pudiera ayudar a expandir el alcance de este tipo de vacunas en países de bajos ingresos. Ante el fracaso de la vacuna, algunos investigadores señalan que el hecho de que no utilizara uridinas modificadas y solo se alterara la secuencia de nucleótidos de ARN para evadir la detección inmunológica ⁽¹¹⁾, podría haber repercutido sobre su actividad. Para saber si en realidad este es un factor determinante, los científicos se encuentran atentos a los resultados de ARCoV, la propuesta china que también utiliza ARNm no modificado e incluso cuenta con la ventaja de su formulación líquida y que se puede almacenar en condiciones de refrigeración estándar (2 a 8 °C), lo cual es conveniente para su transporte y aplicación ⁽¹²⁾.

Las tecnologías del ARN se están empleando cada vez más en el desarrollo de vacunas. De este modo, existen protocolos en curso frente al virus del dengue, en el que se están diseñando partículas estructurales de membrana y envoltura del serotipo 1 del virus encapsuladas en nanopartículas lipídicas (prm/e mrna-1np) (13), también se está buscando una vacuna universal contra la gripe que funcionaría contra cualquier cepa del virus sin tener que rediseñar una cada año. Otros están buscando vacunas ARNm-LNP contra el VIH empleando secuencias que codifican la pre membrana y la envoltura del Zika o la ENV gp160 del VIH-1 que inducen anticuerpos neutralizantes duraderos durante al menos 41 semanas (14). De esta manera, las vacunas a base de ARNm han resurgido, gracias al éxito obtenido en el control de SARS-CoV-2, y se ha retomado su uso pensado en la prevención de enfermedades infecciosas. En la actualidad, se están desarrollando múltiples ensayos clínicos en humanos y gracias a que estas abordan muchas de las falencias de los tipos de vacunas convencionales, prometen ser las herramientas más efectivas para la inmunización frente a las enfermedades infecciosas.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de interés.

Financiamiento: autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(16):6077–81. doi: 10.1073/pnas.86.16.6077
2. Pascolo S. Messenger RNA-based vaccines. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(8):1285–94. doi: 10.1517/14712598.4.8.1285
3. Bronte V. Genetic Vaccination for the Active Immunotherapy of Cancer. *Curr Gene Ther.* 2001;1(1):53–100. doi: 10.2174/1566523013348931
4. Food and Drug Administration. La FDA aprueba la primera vacuna contra el COVID-19 [Internet]. 2021 [Citado el 25 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine>
5. Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culap K, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature.* 2022;602(7898):664–70. doi: 10.1038/s41586-021-04386-2%0A%0A
7. Hyland R, Schmedding T. A qué se deben los recientes brotes de polio [Internet]. Rotary International. 2022 [Citado el 25 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://www.rotary.org/es/understanding-vaccine-derived-polio-outbreaks>
8. Jeffs LB, Palmer LR, Ambegia EG, Giesbrecht C, Ewanick S, MacLachlan I. A Scalable, Extrusion-Free Method for Efficient Liposomal Encapsulation of Plasmid DNA. *Pharm Res.* 2005;22(3):362–72. doi:10.1007/s11095-004-1873-z%0A%0A
9. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature.* 2021;597(7876):318–24. doi: 10.1038/d41586-021-02483-w
10. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity.* 2005;23(2):165–75. doi:10.1016/j.immuni.2005.06.008
11. Dolgin E. CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challenges. *Nature.* 2021;594(7864):483–483. doi: 10.1038/d41586-021-01661-0
12. Chen G-L, Li X-F, Dai X-H, Li N, Cheng M-L, Huang Z, et al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2022;3(3):e193–202. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00280-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00280-9)
13. Wollner CJ, Richner M, Hassert MA, Pinto AK, Brien JD, Richner JM. A mRNA-LNP vaccine against Dengue Virus elicits robust, serotype-specific immunity. *bioRxiv.* 2021;2021.01.05.425517. doi: 10.1101/2021.01.05.425517
14. Saunders KO, Pardi N, Parks R, Santra S, Mu Z, Sutherland L, et al. Lipid nanoparticle encapsulated nucleoside-modified mRNA vaccines elicit polyfunctional HIV-1 antibodies comparable to proteins in nonhuman primates. *npj Vaccines.* 2021;6(1):50. Disponible en: <https://revista.hospitaltacna.gob.pe/index.php/revista2018/article/view/159>