

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

La ciencia del ARNm, vacunas COVID-19 y Premio Nobel de Medicina 2023

DOI: https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202311

Lourdes Ruiz Desviat
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa UAM-CSIC



Biografía

Lourdes Ruiz Desviat

Es catedrática de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Biología Molecular y Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, centro mixto UAM-CSIC). Las líneas de investigación que dirige están centradas en las bases moleculares y la fisiopatología de enfermedades neurometabólicas, generación y caracterización de modelos animales y celulares (iPSC), miRNAs, terapias farmacológicas y genéticas (oligonucleótidos antisentido, edición génica). El grupo pertenece al CIBER de Enfermedades Raras (CIEBERER) y al Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPAZ).

Ha publicado >145 artículos en revistas indexadas, así como varios capítulos de libros y un Protocolo de Diagnóstico en una Guía Clínica. Coinventora de dos patentes. Coautora de un trabajo que obtuvo el Premio de la Academia Nacional de Farmacia (1998). De 1991 hasta 2019 colaboró con el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM, Facultad de Ciencias, UAM) como responsable del diagnóstico genético de enfermedades metabólicas. Ha sido Directora del CBMSO (2019-2023).

Resumen

El Premio Nobel de Medicina 2023 ha recaído en Katalin Karikó y Drew Weissman por sus descubrimientos sobre el ARN, clave del éxito sin precedentes de las vacunas ARNm contra la COVID-19. Décadas de investigación sobre las propiedades del ARN y su interacción con nuestro sistema inmunitario hicieron posible el desarrollo del ARNm como vacuna y como molécula terapéutica.

Summary

The 2023 Nobel Prize in Medicine was granted to Katalin Karikó and Drew Weissman for their discoveries concerning RNA, key to the unprecedented success of the mRNA vaccines against COVID-19. Research during decades in RNA properties and its interaction with our immune system enabled the development of mRNA as vaccine and as therapeutic molecule.

El ácido ribonucleico (ARN) ha pasado de ser un término relegado al ámbito científico, a ser un término conocido, comentado, incluso discutido por millones de personas en todo el mundo. Esto se debe a su uso en las vacunas contra la COVID-19, decisivas para superar con éxito la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2. Pero la rapidez en su desarrollo (1 año) y el éxito de estas vacunas no fue fruto de la improvisación. Mas de 30 años de investigación básica fueron la base. Y dos las personas que jugaron un papel clave y que han sido merecedoras del Premio Nobel de Medicina 2023: Katalin Karikó y Drew Weissmann.

El ARN es la molécula donde se copia la información genética a partir del ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN permanece en el núcleo de la célula, la información genética para sintetizar proteínas se copia a ARN (en este caso se denomina ARN mensajero o ARNm), que sale del núcleo al citoplasma celular donde sirve de molde para fabricar las proteínas. En el caso de las vacunas, las proteínas (o fragmentos de ellas) de los virus o bacterias infecciosas, servirán como antígenos provocando la respuesta de nuestro sistema inmunitario y resultando en la formación de anticuerpos. El organismo recuerda esta respuesta y es capaz de combatir eficazmente el patógeno en futuras infecciones. La genial y sencilla idea de Katalin Karikó fue utilizar el ARNm, en vez de proteínas recombinantes (muy costosas de producir), virus atenuados (no infecciosos), o ADN con la información para fabricar la(s) proteína(s) del virus, utilizados en las vacunas tradicionales ya existentes.

El ARNm sirve de molde para que, directamente, tras ser inyectado en nuestro organismo y entrar en nuestras células, se sintetice en el citoplasma la proteína del virus que servirá de antígeno. Sencillo ¿no? Sin embargo, el ARN es muy inestable, y además es reconocido como extraño por el sistema inmunitario, resultando en su destrucción tras desencadenar una respuesta inflamatoria. Por todo esto, unido al hecho de que Katalin Karikó era una mujer, científica húngara, emigrada a Estados

Unidos, hizo que esta idea fuese desdeñada durante años. Tanto Karikó como Weissman, con quien, tras un encuentro fortuito, colaboró durante años en desarrollar vacunas de ARNm, sufrieron el rechazo de la comunidad científica, con dificultades para publicar sus resultados y para obtener financiación.

A pesar de todas estas trabas, y gracias a su perseverancia, ambos continuaron sus investigaciones. En 2005 publicaron su descubrimiento más relevante para el desarrollo del ARNm como molécula terapéutica y para desarrollar vacunas: al modificar químicamente uno de los cuatro nucleósidos con los que se sintetiza el ARNm (las llamadas 4 letras del código genético), sustituyendo la uridina (U) por pseudouridina (ψ), se evitaba que el ARNm introducido en las células fuese reconocido como extraño y degradado. Además de no generar una respuesta inmune inflamatoria, aumentaba mucho su estabilidad, se producía más proteína durante más tiempo.

Tras este descubrimiento fundamental hubo muchos otros, fruto de su esfuerzo y del trabajo de distintos investigadores, que permitieron la aplicación clínica del ARNm. Un aporte importante fue el identificar la manera de proteger al ARNm, dotándole de un vehículo que lo encapsula y transporta hasta las células tras su inyección en el organismo. Para esto se usaron nanopartículas lipídicas, unas pequeñas vesículas con distintos tipos de lípidos que forman una membrana cerrada, capaz de albergar el ARNm en su interior y de liberarlo una vez dentro de la célula.

Drew Weissman y Katalin Karikó, tras demostrar en 2015 el uso en ratones de las nanopartículas lipídicas cargadas de ARNm para producir proteínas, aplicaron esta tecnología para trabajar en el desarrollo de vacunas contra la gripe, el virus Zika y el VIH, causante del SIDA. Cuando en 2019 llegó el coronavirus SARS-CoV-2 estaba todo listo para desarrollar con éxito y con rapidez

vacunas ARNm. Pero sin la investigación básica realizada por Karikó y Weissman durante años, su tozudez y resiliencia, esto no hubiera sido posible. Sus investigaciones llevaron a entender el mecanismo de reconocimiento del ARNm exógeno por el sistema inmunitario e idearon la manera de “disfrazar” la molécula para seguir siendo funcional, pero evitando su destrucción.

Actualmente las vacunas de ARNm han experimentado un impulso enorme, ya que poseen ventajas notables en comparación con las vacunas tradicionales. Entre otras, la facilidad de su diseño y producción permite una gran flexibilidad para adaptarlas a la secuencia genética de un patógeno cambiante, como el SARS-CoV-2 o el virus de la gripe. Asimismo, son varias las empresas farmacéuticas que están desarrollando el uso de ARNm como terapia para enfermedades genéticas en las que hay una proteína defectuosa o ausente. Esto abre una ventana de esperanza para miles de familias afectadas.

Está claro que el Premio Nobel de Medicina 2023 obtenido por Katalin Karikó y Drew Weissman está más que merecido, como premio a sus logros y a su trayectoria ejemplar. El futuro del ARNm no ha hecho nada más que empezar.

Referencias

1. <https://montoliu.naukas.com/2021/09/13/katalin-kariko-camino-del-nobel/>
2. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Nobel-de-Medicina-para-Katalin-Kariko-y-Drew-Weissman-por-sus-contribuciones-a-las-vacunas-ARNm-contra-la-covid-19>

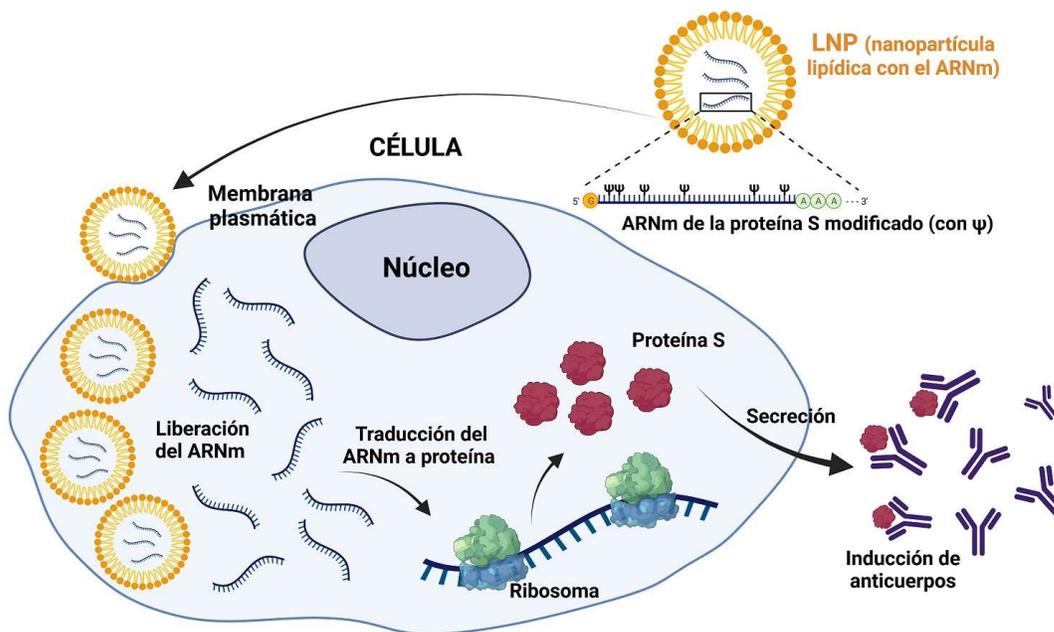


Figura 1 : Mecanismo de las vacunas ARNm contra la COVID-19. ψ , pseudouridina (Figura creada con Biorender).