



Wichudapa / Shutterstock

## Los esperanzadores resultados de una vacuna ARN mensajero frente a la COVID-19

23 mayo 2020 21:10 CEST

**Isidoro Martínez González**

Científico Titular de OPIs, Instituto de Salud Carlos III

**Salvador Resino García**

Investigador Científico de OPIs, Instituto de Salud Carlos III

La vacunación es uno de los procedimientos más exitosos en salud pública para prevenir las infecciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que desde 2001 la vacunación ha evitado 20 millones de muertes, sólo en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Por no hablar de los beneficios sociales y económicos (unos 260.000 millones de euros de ahorro).

En este artículo vamos a comentar una nueva estrategia que están siguiendo los científicos para desarrollar vacunas más eficientes frente a diversos virus, incluido el SARS-CoV-2, causante de la COVID19.

### La importancia de los “buenos” anticuerpos

Las vacunas más exitosas hacen que nuestro organismo produzca los denominados “anticuerpos neutralizantes” (AcN). Estos AcN se unen a los virus, normalmente a proteínas de su superficie, impidiendo que infecten nuestras células. En otras palabras, los “neutralizan”.

Estos AcN no son unos anticuerpos cualesquiera. Tienen que tener unas características definidas:

- Deben unirse fuertemente (con “alta afinidad”) al virus y no soltarlo. Es preferible que reconozcan proteínas del virus en buen estado (estado “nativo”). Además, deben ser AcN de “amplio espectro”, es decir, que se unan a sitios del virus que no cambien (que no muten) durante su evolución. De este modo evitan que el virus escape a su acción neutralizante mediante la generación de nuevos subtipos y variantes.
- Asimismo, es deseable que la respuesta del organismo consista en la producción de anticuerpos dirigidos frente a distintos sitios del virus (la unión hace la fuerza y evita que el virus se escape).
- Y, finalmente, tienen que producirse en cantidades suficientes para garantizar la protección frente a la infección.

### **Los “buenos” anticuerpos son inducidos por “buenas” proteínas**

Los AcN de amplio espectro (los buenos anticuerpos) son normalmente inducidos por las proteínas que se encuentran en la superficie del virus y que son esenciales para la entrada en la célula diana.

Estas proteínas adoptan frecuentemente diferentes formas (conformaciones), pero no todas estas conformaciones son capaces de inducir buenos anticuerpos. Por ejemplo, es frecuente que las proteínas del virus cambien de conformación durante el proceso de entrada en la célula: pasan de un estado inicial denominado “prefusión” a otro denominado “postfusión”.

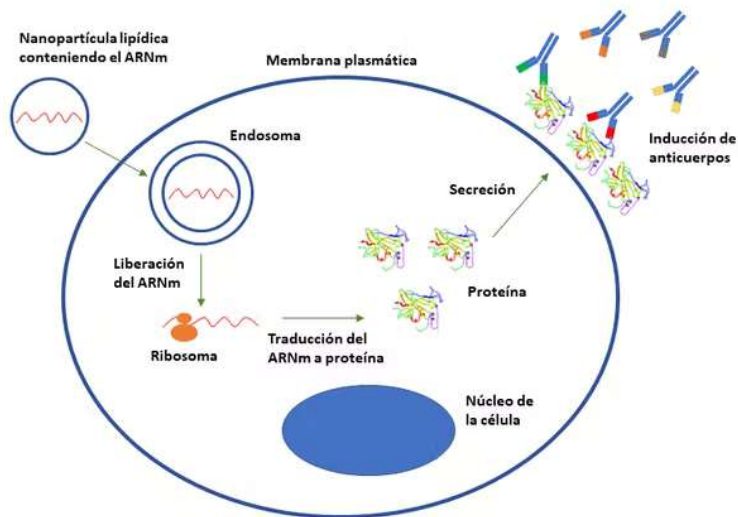
Sin embargo, es bastante usual que ese cambio se produzca antes de tiempo, de manera espontánea e independiente de la entrada del virus en la célula. El problema es que durante la preparación de una vacuna pueden producirse estos cambios. Por lo tanto, si se vacuna con este tipo de proteínas postfusión los anticuerpos que se obtienen no suelen ser buenos.

Para evitarlo, los científicos han ideado estrategias que aumentan la estabilidad de las proteínas virales en su conformación prefusión, inductora de anticuerpos altamente neutralizantes.

### **Dar un paso atrás para tomar impulso**

Los AcN se producen contra las proteínas virales, por lo que las vacunas tradicionales se han basado en ellas. Estas proteínas generalmente se inyectan en nuestro cuerpo. Sin embargo, durante la infección, las proteínas virales no son lo primero que fabrica el virus. Antes debe producir los denominados ARNs mensajeros (ARNm), a partir de los cuales se obtienen las proteínas. Todo esto ocurre dentro de la célula infectada, porque recordemos que el virus no puede hacerlo por sí solo, necesita la maquinaria celular.

Recientemente se ha comprobado que, si se usa como vacuna el ARNm que codifica para una proteína viral determinada en lugar de la propia proteína, se obtiene una respuesta de anticuerpos eficaz. ¿Y esto cómo funciona? Pues, utilizando diferentes técnicas, se introduce el ARNm en las células de nuestro organismo. De esta forma la proteína se fabrica directamente dentro de la célula y no necesita ser purificada en el laboratorio, un proceso normalmente laborioso.



Representación esquemática de la expresión de antígenos mediante vacunas de ARNm.

Por si fuera poco, esta estrategia suele favorecer la expresión de la proteína en la conformación prefusión –como dijimos antes, inductora de anticuerpos altamente neutralizantes–, especialmente si el ARNm ha sido diseñado adecuadamente. Otras ventajas son que una sola molécula de ARNm puede dar lugar a múltiples copias de la proteína y que el ARNm es más fácil, rápido y barato de producir en el laboratorio que las proteínas. En definitiva, se facilita la fabricación de la vacuna a gran escala.

## El caso de Moderna y la vacuna contra el SARS-CoV-2

La táctica de inmunizar con ARNm se está siguiendo en el desarrollo de nuevas vacunas frente a diferentes virus. En los últimos días ha saltado a la prensa que una vacuna frente al SARS-CoV-2 basada en esta idea está obteniendo resultados esperanzadores en ensayos clínicos.

La vacuna en cuestión ha sido desarrollada por la compañía biotecnológica estadounidense Moderna y contiene el ARNm que produce la proteína de superficie S (del inglés “Spike”) del SARS-CoV-2 estabilizada en su forma prefusión. Se trata de una vacuna experimental denominada mRNA-1273, y ha demostrado ser segura en humanos.

Otra excelente noticia es que induce altos niveles de AcN en fase 1 de un ensayo clínico autorizado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos.

De momento, esta vacuna se ha ensayado en 45 voluntarios. Para el mes de julio de 2020 se espera que comience la fase 3, en la que será probada en un número mayor de individuos, en los cuales deberá mostrar una seguridad y eficacia alta para poder ser usada en la población general. ¡Quizás empecemos a ver la luz al final del túnel de esta devastadora pandemia!

