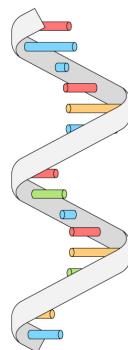


ARN, la molécula que puede sacarnos de esta pandemia

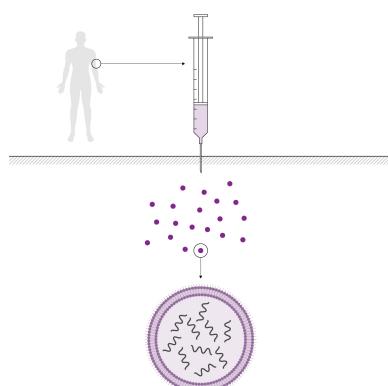
Dos de las vacunas más eficaces contra la covid se basan en un compuesto sin el que la vida en la Tierra no podría existir. Su aprobación puede ser el comienzo de una nueva era de tratamientos contra el cáncer, enfermedades raras y vacunas universales



Dentro de todas y cada una de las personas que lean estas líneas hay una molécula frágil, de vida fugaz y origen desconocido sin la que no podrían estar vivos: el ARN. Las dos vacunas contra el nuevo coronavirus que han mostrado una mayor eficacia hasta el momento se basan en esta molécula, en concreto en un subtipo conocido como ARN mensajero. Su trabajo es transmitir el mensaje de la vida contenido en el ADN y convertirlo en todas las proteínas que nos permiten respirar, pensar, movernos, vivir. Esta molécula es tan fundamental que se piensa que con ella pudo comenzar la vida en la Tierra hace más de 3.000 millones de años. Ahora es una de las favoritas para empezar a sacar a toda la población del planeta de la peor pandemia del siglo XXI.

Las dos vacunas más avanzadas, la de Pfizer/BioNTech y la de Moderna, han mostrado una eficacia superior al 94%.

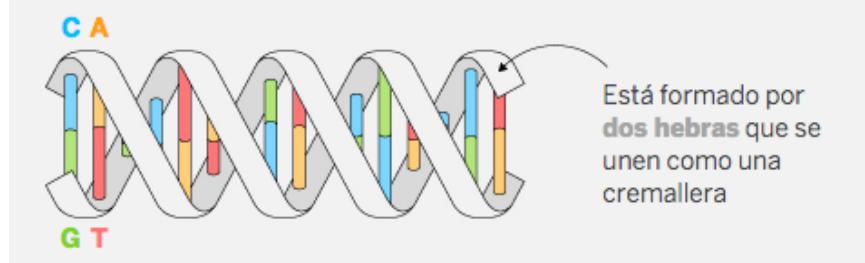
Estas dos vacunas se pinchan en el brazo con una inyección intramuscular
Cada inyección contiene **millones de nanopartículas** (pequeñas esferas de grasa)
Cada una de esas nanopartículas transporta **10 cadenas simples de ARN mensajero**



Uno de los mayores enigmas de la ciencia es cómo apareció la vida en la Tierra hace más de 3.000 millones de años. Hay varias teorías, pero todas ellas pasan de una forma u otra por el **ARN**. La definición más básica de algo vivo es que se puede reproducir solo y, por tanto, puede evolucionar. Algunos científicos han demostrado que el ARN se puede copiar a sí mismo y evolucionar por sí solo. Es posible que esta molécula fuese la primera entidad *viva* en la Tierra.

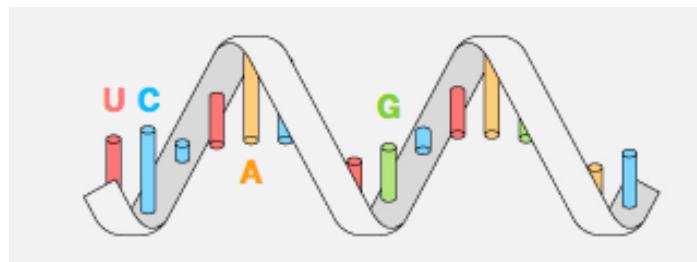
Las moléculas de la vida

El **ADN** es una molécula cuya función principal es almacenar toda la información genética que conforma a un ser vivo escrita con una combinación de cuatro letras: **G, A, T, C**.

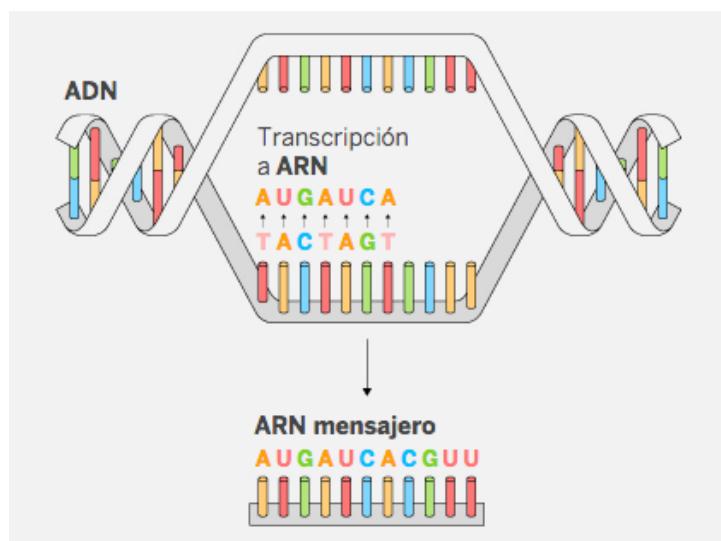


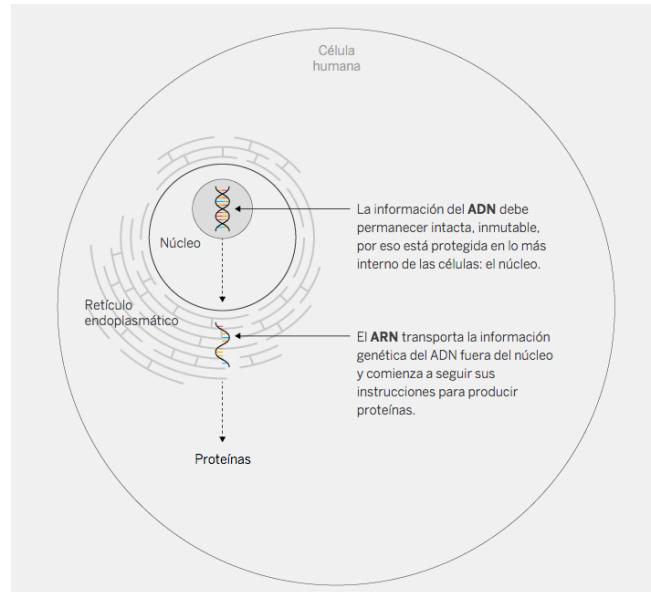
Un ser humano es una secuencia de ADN con **3.000 millones de estas letras**.

El **ARN** es una cadena simple con tres de las mismas letras que el ADN (**G, A, C**) y una **U** en lugar de una **T**. Es mucho más inestable y frágil pero, a cambio, sirve para casi todo.



El **ARN** copia la información genética del ADN





Todo este proceso está mediado por diferentes tipos de ARN

ARNm

ARN mensajero

Traduce el ADN y lleva su mensaje fuera del núcleo de la célula



ARNt

ARN de transferencia

Ayuda al ensamblaje de las proteínas



ARNr

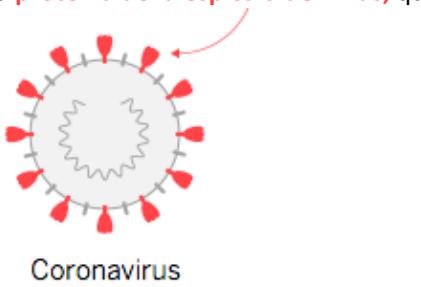
ARN Ribosómico

Conforma los ribosomas, las fábricas donde se construyen las proteínas



El **ADN** puede sobrevivir días o incluso semanas a temperatura ambiente. Incluso se conserva decenas de miles de años en algunos fósiles. El **ARN**, a cambio de su versatilidad, es una molécula efímera que solo está presente durante unas pocas horas en la célula mientras realiza su función concreta. Se desintegra con mucha facilidad, sobre todo por la acción de unas proteínas inmunes ubicuas (están tanto dentro de la célula como en nuestras manos, piel...) cuya única función es destruir cualquier ARN extraño. Por eso las vacunas de ARN necesitan temperaturas de hasta 80 bajo cero: no es fácil mantener estable esta molécula a temperatura ambiente durante mucho tiempo.

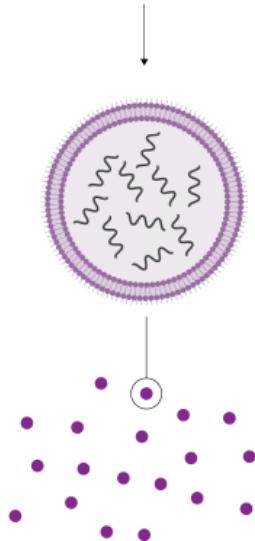
Las vacunas transportan dentro de la célula las **instrucciones de ARN** externo para que las células produzcan la **proteína de la espícula del virus**, que por sí sola es inofensiva

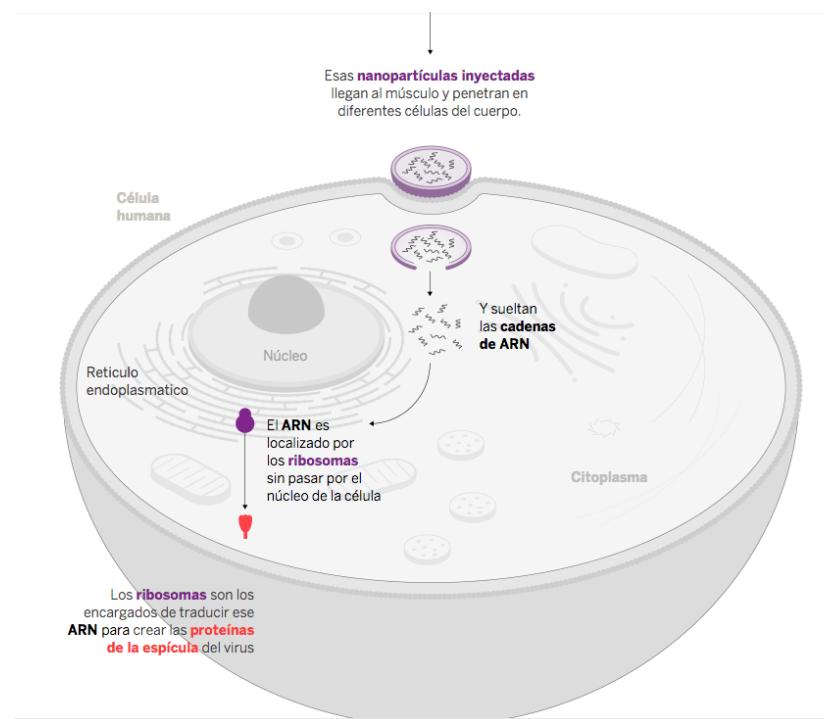


Coronavirus

El mensaje genético del virus esta escrito con 29.903 letras, de las cuales **3.831** conforman la proteína de la espícula que es esencial para que el coronavirus pueda infectar

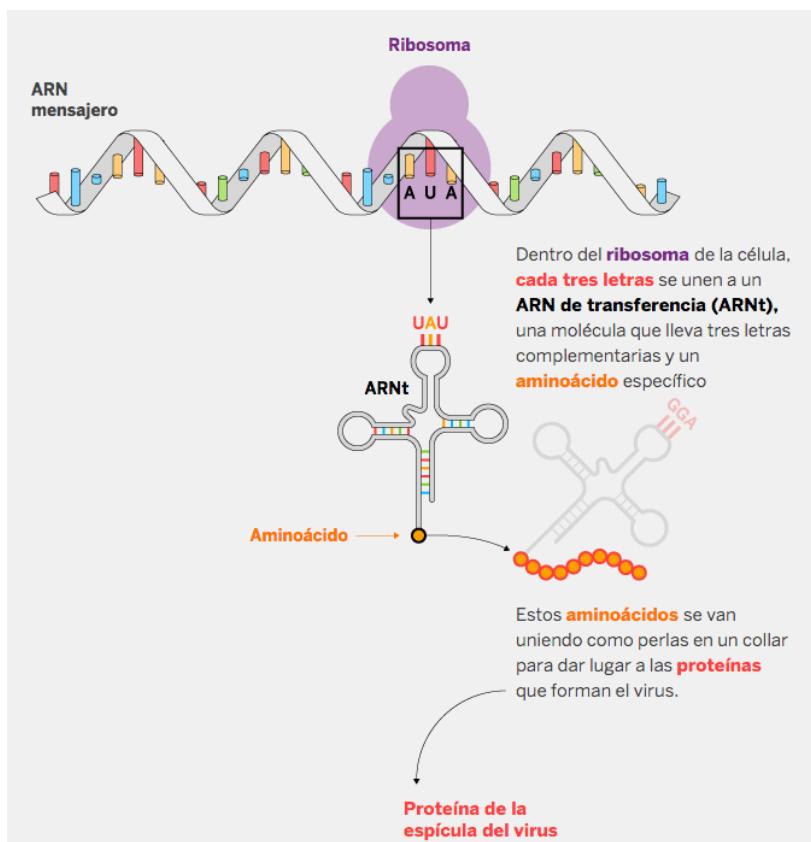
AUGUUUUGUUUUUCUU...

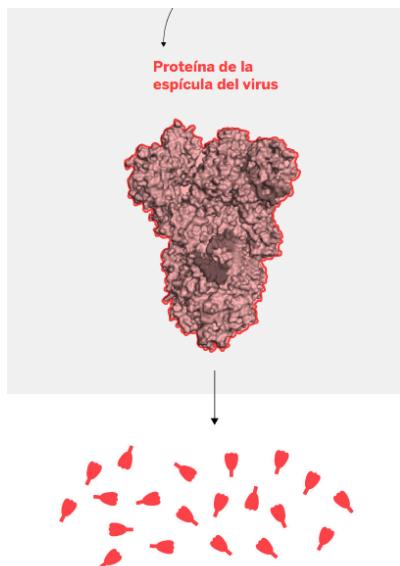




Cómo se traduce el ARN en proteínas

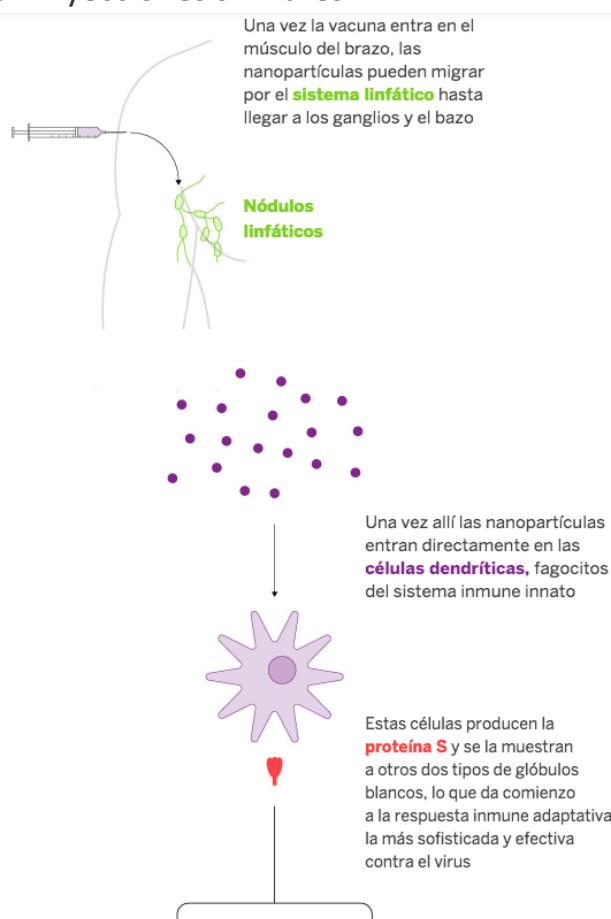
Una vez que el ARN mensajero lee la información genética del ADN, se sirve de los ribosomas y del ARN de transferencia para crear proteínas.

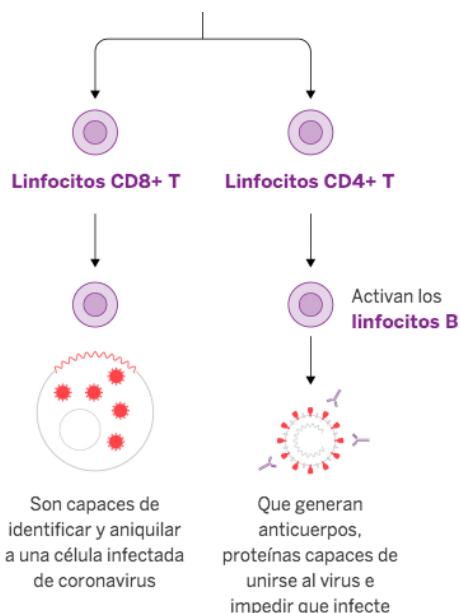




Cualquier vacuna es una simulación de una infección. Su objetivo es provocar una respuesta del sistema inmune ante un patógeno sin dejar que este cause enfermedad. Las vacunas de Moderna y BioNTech usan una técnica diferente a las convencionales, basadas en virus completos atenuados —sarampión—, desactivados —gripe— o en fragmentos de este. Las vacunas de ARN mensajero usan las células del cuerpo como biorreactores para que produzcan copias de la proteína S del coronavirus y que estas sean localizadas por el sistema inmune.

Aquí está una de las diferencias más importantes entre las vacunas de Moderna, la de BioNTech y las de otras empresas y centros de investigación que desarrollan inyecciones similares.

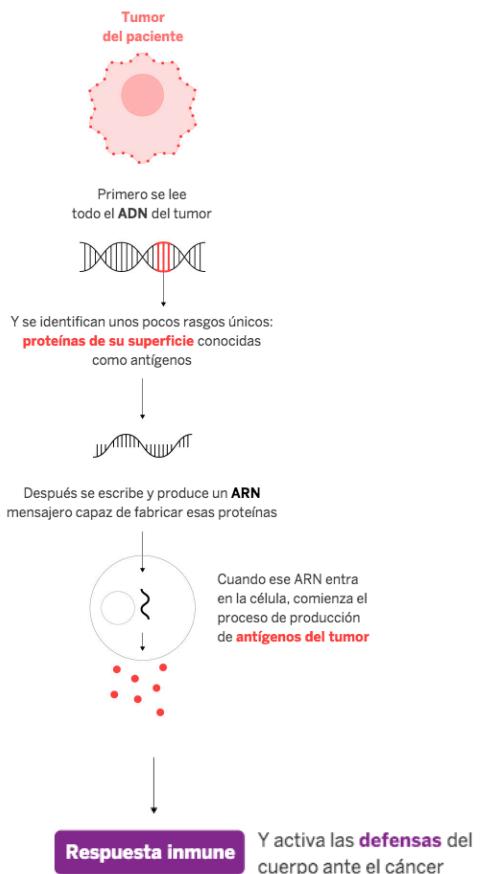




Esta línea también incluye células de memoria capaces de recordar a los virus y reactivar la alerta inmunitaria meses, incluso años después. El médico e inmunólogo **Ugur Sahin, fundador de BioNTech**, destaca la importancia de que la vacuna se dirija específicamente a células del sistema inmune, lo que les permite dar una dosis de vacuna unas tres veces menor que Moderna para obtener los mismos resultados. “Una dosis más baja supone que la vacuna es más segura y te permite fabricar más dosis para cubrir la demanda mundial”, explica.

La vacuna del cáncer

Este científico de origen turco y el resto de su equipo fue uno de los primeros en el mundo en estudiar en humanos una vacuna de ARN. Lo hizo en 2017 para intentar tratar el cáncer. La idea era desarrollar una vacuna específica para cada paciente como si su tumor fuese un virus.



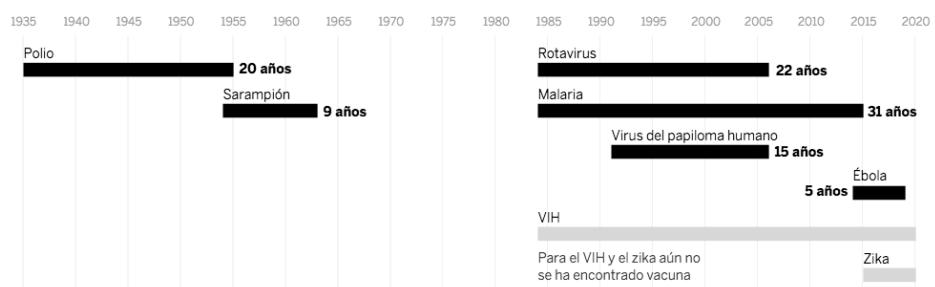
Moderna también surgió como empresa para desarrollar este tipo de vacunas personalizadas y hay una tercera compañía muy adelantada en este campo, la alemana Curevac. Todas, además, desarrollan inmunizaciones contra otros patógenos como la rabia, el zika o el citomegalovirus, un patógeno que puede producir sordera, retraso mental y otros problemas graves en una fracción de los bebés que nacen infectados.

“Las vacunas de ARN pueden revolucionar la medicina”, asegura Norbert Pardi, investigador de la Universidad de Pensilvania (EE UU). Si finalmente estas vacunas demuestran eficacia, su aprobación puede marcar el comienzo de una nueva era en biomedicina. Esta misma técnica puede aplicarse a muchas otras infecciones virales, al cáncer y a enfermedades raras.

La rapidez con la que se pueden desarrollar es apabullante. Moderna tardó 42 días en tener un ARN mensajero candidato a vacuna después de que China publicase la secuencia genética completa del SARS-CoV-2. En comparación, se tarda una media de 10 años en desarrollar una vacuna convencional. Esto hace que el ARN mensajero sea ideal para desarrollar una inmunización rápida contra futuros virus pandémicos de rápida expansión.

Precedentes históricos

La vacuna más rápida, contra el ébola, tardó cinco años en ser descubierta.



La secuencia de los ARN mensajeros se escribe en un ordenador y después se produce de forma química, sin necesidad de usar células, lo que puede resultar más barato si finalmente estas vacunas tienen éxito y la tecnología para producirlas llega a escalarse.

El ARN puede resultar más seguro que otras vacunas basadas en ADN, proteínas o virus completos. Esta molécula por sí sola no es infecciosa y es incapaz de integrarse en nuestro ADN, lo que podría causar mutaciones peligrosas que se transmitirían de generación en generación. En la actualidad hay unos 50 ensayos clínicos en marcha para probar la eficacia de este tipo de vacunas contra tumores de todo tipo, incluidos los casos más graves en los que hay metástasis. También hay casi una veintena de vacunas en ensayos contra infecciones virales como la gripe, el VIH, el zika y otras.

La gran pregunta sobre estas vacunas es cuánto dura la inmunidad que generan. “Con que las vacunas de ARN mensajero contra covid protejan durante dos o tres años sería satisfactorio porque nos permitiría controlar la epidemia”, opina Felipe García, investigador del Hospital Clínico de Barcelona que participa en un consorcio español de desarrollo de una vacuna de ARN mensajero contra el nuevo coronavirus. Nadie sabe la duración de la inmunidad que generan estas vacunas porque sencillamente son demasiado nuevas. Si finalmente son aprobadas habrá que esperar años para conocer su efectividad en el tiempo, por eso los ensayos clínicos van a continuar por lo menos hasta 2022.

Por el momento no hay ninguna vacuna de ARN mensajero aprobada contra ningún tipo de virus o enfermedad. Sus resultados contra el cáncer han sido mucho menos claros que con la covid. Las vacunas de ARN contra el cáncer parecen seguras y consiguen frenar el avance de los tumores, pero solo en una fracción reducida de pacientes. Los pacientes que sí responden a la vacuna pueden estar sin cáncer hasta tres años y medio.

Hay dos descubrimientos científicos recientes sin los que no serían posibles estas vacunas. El primero data de finales de la década pasada y lo hicieron Katalin Karikó, bioquímica de origen húngaro que actualmente trabaja para BioNTech, y Drew Weissmann, de la Universidad de Pensilvania (EE UU). Ambos desarrollaron un ARN mensajero modificado que incluye un pequeño cambio químico en su fórmula que lo hace mucho más digerible para el sistema inmune, lo que facilita que la molécula llegue intacta a donde tiene que llegar. Aún así, inyectar este ARN solo no conseguía grandes efectos. A partir de 2015, Karikó, Weissmann y Pardi desarrollaron vacunas que protegían la secuencia de ARN dentro de una nanopartícula hecha de lípidos (grasa), lo que permitía llevar la carga de forma mucho más eficiente a las células. La formulación de esa burbuja y la secuencia exacta del ARN modificado son fundamentales para el éxito de estas vacunas. Cada empresa tiene su propia fórmula y en ella están las claves de su eficacia.

Preguntas por responder

La gran barrera para estas vacunas es la necesidad de preservarlas a temperaturas de hasta 80 grados bajo cero. Llevar millones de vacunas así a países con una cadena de frío deficiente o inexistente es un reto al que nunca antes se ha enfrentado la humanidad.

La tecnología para que estas inyecciones se mantengan a temperaturas factibles ya existe. Moderna ha anunciado que su vacuna aguanta hasta un mes a temperaturas típicas de una nevera convencional y Sahin explica que su equipo está trabajando en una nueva formulación que se mantenga estable a temperatura ambiente.

“Nuestra vacuna de ARN mensajero contra la covid aguanta a cinco grados por lo menos tres meses”, explica Mariola Fotin-Mleczek, directora técnica de Curevac, una empresa alemana surgida en 2000 de la Universidad de Tubinga. Su vacuna ha obtenido resultados prometedores en las pruebas en humanos y se dispone a empezar la última fase de pruebas para demostrar su eficacia. La Unión Europea ha acordado la compra de 225 millones de dosis de su vacuna si finalmente funciona, que se sumarían a las ya acordadas con BioNTech, Astra Zeneca, Sanofi, Janssen y posiblemente Moderna. Si estas vacunas finalmente se aprueban y resultan efectivas será “el comienzo de una nueva era”, explica Mleczek, experta en inmunología. “La formulación de estas vacunas es muy fácil y rápida y se pueden aplicar a casi cualquier patógeno, de forma que podríamos desarrollar vacunas multivalentes para la gripe, el covid y otros virus, todo en uno”, explica.

Hay otro posible factor limitante: el precio. Las vacunas de Moderna (23 euros) y BioNTech (15) son cuando menos cinco veces más caras que la desarrollada por la Universidad de Oxford y AstraZeneca, por ejemplo. Como referencia, todas las vacunas que se ponen en África cada año tienen **un precio conjunto por persona de unos cuatro dólares.** “Las vacunas de ARN nos sacarán de esta pandemia, pero solo junto a las otras, incluidas las más convencionales. En lo que las de ARN son imbatibles es en la rapidez de desarrollo, lo que es muy importante en pandemias”, señala Felipe García, del Clínico.

La fabricación en masa de estas vacunas es posible. “Las técnicas que actualmente usamos para producir estas vacunas en el ámbito académico es fácilmente escalable, así que es factible poder producir dosis para 10.000 millones de personas en uno o dos años”, explica Cristina Fornaguera, investigadora del Instituto Químico de Sarriá, en Barcelona. En 2016 su equipo colaboró con Moderna en la formulación de vacunas de ARN. Junto a Salvador Borrós ha diseñado vacunas liofilizadas —deshidratadas— de ARN que permiten conservarlas a cuatro grados.

España no tiene actualmente ninguna empresa que pueda fabricar vacunas de ARN mensajero, explica Ion Arocena, director de la Asociación Española de Bioempresas (Asebio). “Estos candidatos a vacuna contra la covid se han desarrollado en un tiempo récord y con un esfuerzo que no tiene precedentes en la historia. Si salen adelante se abrirá la puerta a toda una nueva categoría de fármacos. En este punto hay que

recordar que empresas como Curevac han recibido 300 millones de euros del Gobierno alemán para el desarrollo de su vacuna. En España, el fondo de covid del CDTI ha financiado a tres empresas que desarrollan candidatos de vacuna por unos 500.000 euros. Viendo la situación uno se pregunta si el desarrollo de estas vacunas hubiera podido suceder en España”, comenta.

Vacunas en desarrollo basadas en ARN mensajero

Enfermedad	Empresa	Vehículo	Fase
VIH	Idibaps y otros	ARN mensajero	Fase 1 y 2
VIH	Idibaps y otros	vector viral	Fase 1
VIH	Idibaps y otros	Nanopartículas	Fase I
Rabia	Curevac	Polipéptido	Fase 1
Rabia	Curevac	Nanopartículas	Fase 1

+ Mostrar 9 más

Vacunas de ARN mensajero contra tumores

Tipo de cáncer	Vehículo	Fase
Pulmón	Polipéptidos	Fase 1/2
Pulmón	Polipéptidos	Fase 1/
Pulmón	Polipéptidos	Fase 1 y 2
Esófago		No iniciado
Melanoma	ARN mensajero sin envuelta	Fase 1/2

+ Mostrar 41 más

Vacunas de ARN mensajero para reemplazar las proteínas que causan la enfermedad

Enfermedad	Vehículo	Fase
Fallo cardíaco	ARN mensajero sin envuelta	2
Úlceras provocadas por diabetes 2	ARN mensajero sin envuelta	1
Acidemia propiónica (enfermedad rara)	Nanopartículas	1 y 2
Aciduria metilmalónica (enfermedad rara)	Nanopartículas	1 y 2
Deficiencia de la ornitina-transcarbamiloasa	Nanopartículas	1 y 2

+ Mostrar 1 más

Edición genética con ARN mensajero

Enfermedad	Vehículo	Fase
VIH	Linfocitos del paciente	1
VIH	Linfocitos del paciente	1
VIH	Linfocitos del paciente	1 y 1/2
VIH	Células madre progenitoras	1
Anemia de células falciformes	Células madre de la sangre	1/2

+ Mostrar 2 más

El futuro: edición genética de ARN

Más allá de los fármacos, el ARN puede darle a la humanidad un mayor control sobre su destino como especie. En 2011 se descubrió cómo reescribir el genoma de cualquier ser vivo gracias a la edición genética CRISPR. Esta tecnología revolucionaria funciona solo con el ADN y esto supone que hace cambios permanentes en el libro de la vida. Por eso ahora un número creciente de laboratorios y empresas buscan una forma de editar el ARN, pues no implica estos riesgos. Aunque las técnicas para reescribir el ARN están en pañales y solo pueden hacer cambios puntuales de una letra genética por otra, sus aplicaciones son interesantísimas: un solo cambio de una letra de ARN podría evitar enfermedades raras como la distrofia muscular. Más allá, desarrollar unas tijeras que corten el ARN podría permitir crear un tratamiento **capaz de aniquilar al 80% de los coronavirus conocidos** y potencialmente a muchos otros virus cuyo genoma está hecho de esta molécula. De hecho esta es una gran diferencia entre las cosas vivas y las que no lo están: todos los seres vivos del planeta se basan en el ADN para vivir y reproducirse, pero hay muchos virus, incluido el SARS-CoV-2, que están hechos solo de ARN. Por eso necesitan entrar en otros seres vivos y secuestrar su maquinaria biológica para multiplicarse.