

Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas

María Coronada García Hidalgo

Resumen—Las vacunas son una de las principales herramientas para el tratamiento de enfermedades en la medicina moderna. Se han comercializado cinco tipos de vacunas: vivas atenuadas, muertas, recombinantes, recombinantes vivas y de ADN. El hecho de que ninguna combina las ventajas de las otras y que cada una presenta importantes inconvenientes, ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias, entre las que se encuentran las vacunas de ARN, las cuáles tienen capacidad de desencadenar una respuesta inmune eficaz y global, pero siendo seguras y de bajo coste. Así, están en estado preclínico y clínico para el tratamiento de importantes enfermedades como el cáncer, el VIH...

Palabras Claves—Vacuna, ADN, ARN, cáncer, VIH, alergia.

1. INTRODUCCIÓN

Una vacuna puede definirse como un preparado biológico que induce inmunidad frente a una enfermedad concreta, para la que ha sido diseñada.

[1]

Con la administración de la vacuna se pretende simular la invasión de un organismo patógeno y servirse, así, de la capacidad de este para responder de modo más rápido y eficaz ante antígenos que ya han sido reconocidos previamente. De esta manera los elementos biológicos de la vacuna son reconocidos vía receptores del sistema inmune innato, con lo que se desencadena una respuesta coordinada, que bien puede ser humoral, celular o ambas, y que conduce a la eliminación de estos, no sin antes formarse células de memoria, las cuáles son responsables del proceso de aprendizaje del sistema inmune. [1][2][3]

2. TIPOS DE VACUNAS

La naturaleza los elementos biológicos que conforman la vacuna será fundamental para determinar la eficacia, durabilidad y seguridad de las vacunas. En función de esto, se han venido fabricando principalmente cinco tipos de vacunas:

2.1. Vacunas vivas modificadas o atenuadas

El agente biológico que las constituye es el patógeno atenuado (con capacidad de dividirse, pero no virulento). La ventaja principal de este tipo de vacunas es su alta capacidad para inducir el sistema inmune (buena presentación antigénica e inducción de la respuesta celular y humoral), al replicarse, no estar apenas modificadas... También son más económicas, porque apenas requieren de investigación, y sus vías de administración son más sencillas, ya que la conservación de la capacidad de división asegurará que la vacuna se disemine por todo el organismo. Sin embargo, presentan el inconveniente de que el patógeno puede revertirse y volverse virulento. [3][4]

2.2. Vacunas muertas

Formadas por el patógeno inactivado o muerto (mediante

calor, productos químicos), con lo que pierde la capacidad para dividirse y producir la enfermedad. Si bien estas vacunas son algo más seguras que las anteriores, la repuesta inmune es inferior y prácticamente carece de respuesta celular. [3][4]

2.3. Vacunas recombinantes

Consiste en la producción de manera heteróloga de componentes antigénicos del patógeno y su introducción como vacuna. Se pueden usar proteínas antigénicas aisladas o Virus-like particles (cápsida del virus sin ácido nucleico en su interior). Estas vacunas resultan mucho más seguras que las anteriores, sin embargo, su capacidad inmunogénica es mucho menor, ya que carecen de capacidad replicativa y no presentan todas las estructuras virales. Además, solo desencadenan respuesta humoral. [5]

2.4. Vacunas virales recombinantes

Constituidas por un virus vivo no virulento que actúa de vector y que porta secuencias de antígenos neutralizantes del patógeno. Estas vacunas imitan a las vivas atenuadas, con lo que tienen una buena respuesta inmune (no tan eficaz como las primeras) y son más seguras. El gran inconveniente de este tipo de vacunas es que su precio es muy elevado, ya que requieren de investigación, procesos de clonación... [6]

2.5. Vacunas de ADN

Formadas por secuencias de ADN que codifican para antígenos neutralizantes y que se insertan directamente en las células (normalmente miocitos). Se consigue una respuesta inmune muy eficaz y similar a la de las vacunas vivas y son muy sencillas y estables. La respuesta celular que desencadenan estas vacunas es especialmente significativa, ya que mimetizan a la perfección el mecanismo de los patógenos intracelulares, presentando las células en las que se ha insertado el ADN los péptidos codificados por este. El gran inconveniente es ético, ya que suponen la fabricación de organismos transgénicos. Además, se desconocen efectos secundarios y

consecuencias de que el ADN del patógeno se integre. [7]

Es evidente que las vacunas de ADN son una muy interesante opción con respecto al resto, prácticamente solo invalidadas por las cuestiones éticas que suscitan. Así, surgen las vacunas de ARN, intentando combinar los beneficios que aporta una vacuna de ADN, con la naturaleza transitoria de esta molécula.

3. VACUNAS DE ARN

El primer evento de vacunación con ARN tiene lugar en 1995 para intentar prevenir el cáncer en ratones. En la actualidad las vacunas de ARN están en estado preclínico para el tratamiento del cáncer o algunas enfermedades infecciosas. Sin embargo, en la mayoría de los casos se encuentran en estado de investigación. [8][9]

3.1. Mecanismo de las vacunas de ARN

Este tipo de vacunas, al igual que las de ADN, requieren de un proceso inicial de investigación para hallar las secuencias que codifican para antígenos neutralizantes por el organismo hospedador. Este ADN se produce a gran escala y después se transcribe *in vitro* para producir el ARN que servirá como vacuna, el cual debe ser almacenado entre 2 y 8°C. Posteriormente, el ARN generado se transfecta normalmente a las células del músculo. Una parte de este ARN, dado que es extremadamente sensible, será degradado por ARNasas; el resto penetrará en el interior celular mediante endocitosis espontánea. El ARN liberado se une a la

huéspedes, podrán permanecer en el interior celular y llevar a cabo sus funciones específicas o ser secretada al exterior celular y actuar a ese nivel. En el primero de los casos algunos de los péptidos del patógeno serán digeridos y presentados en la membrana celular por parte del MHC I que será, a su vez, reconocido por linfocitos T citotóxicos. Por el contrario, los péptidos secretados podrán ser fagocitados por APCs y expuestos en sus MHCII, los cuáles activan linfocitos T ayudantes por interacción específica (Fig 1). [8][9]

Las vacunas de ARN también pueden actuar a nivel del sistema inmune innato, ya que el ARN que conforma las vacunas al ser exógeno es reconocido por receptores de macrófagos, células dendríticas... Concretamente el ARN es reconocido por los receptores de tipo TLR3, TLR7 y TLR8, los cuáles se encuentran en los endosomas, donde normalmente el ARN natural perteneciente a los patógenos queda desnudo. En vacunas esta respuesta no está del todo caracterizada y no se conoce exactamente qué efectos produce. Se cree que puede actuar activando células dendríticas y macrófagos, los cuáles Esta respuesta no está muy detallada y apenas se conoce su mecanismo. Si bien se piensa que el ARN podría suponer la activación de células dendríticas y macrófagos al ser reconocido por sus receptores, las cuáles conducirían a la activación de los linfocitos T ayudantes. Este mecanismo, combinado con el anterior, supondría una activación general del sistema inmune muy eficaz. [2][10]

3.2. Vacunas de ARN vs Vacunas de ADN

El mecanismo de acción de ambas vacunas es bastante

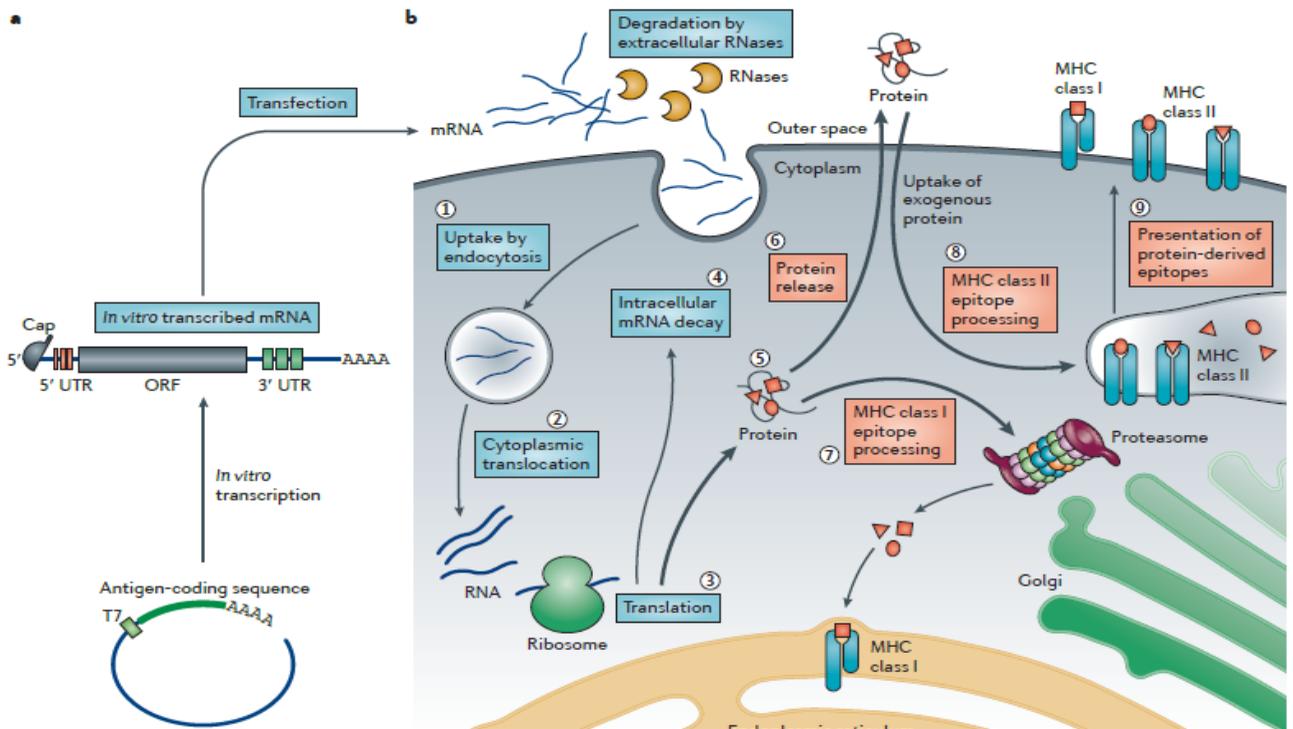


Fig. 1. Mecanismo principal de una vacuna de ARN. [8]

maquinaria de traducción de los miocitos y se generan los péptidos del organismo patógeno. Estos, en función de las señales que contengan y de la naturaleza de las células

similar, ya que en ambos tipos el ácido nucleico se inserta y a partir de él se generan los péptidos extraños, con lo que ambas desencadenan aproximadamente la misma

respuesta inmune. Sin embargo, las vacunas de ARN presentan algunas ventajas con respecto a las de ADN. La principal es que las primeras son más seguras, ya que no existe el riesgo de que el ARN se inserte en el genoma y produzca la enfermedad o provoque una mutagénesis por inserción. Otra cuestión ventajosa de estas vacunas es que el ARN es transitorio, con lo cuál al poco tiempo de su inserción, cuando se espera que haya conducido a la producción de células memoria, desaparecerá, por tanto, el organismo vacunado no podrá ser considerado transgénico. Otros aspectos interesantes es que se producen de manera rápida y poco costosa, con lo cuál se pueden modificar fácilmente en función de la demanda o, en el caso, de que el tumor o el patógeno presenten mucha variabilidad. [9]

Las vacunas de ARN no están exentas de inconvenientes, de ahí que todavía no se hayan comercializado ni usado en la clínica. El peor aspecto de estas vacunas es que son muy sensibles ante el ataque de ARNasas. Así, habrá que mantenerlas en frío (2-8°C) durante su almacenaje (lo que no ocurre con el ADN, que es mucho más estable) y pueden ser degradadas antes de ser endocitadas, con lo que no serían eficientes. Este problema se está intentando solventar bien modificando la cadena de ARN, haciéndola más estable, o bien uniéndola a complejos estables, como liposomas o protamina. [9][11]

3.2. Aplicaciones de las vacunas de ARN

son especialmente interesantes para la prevención de enfermedades en las que las características moleculares varían mucho entre pacientes y a lo largo del tiempo, es decir, son un campo muy interesante en medicina personalizada. Habitualmente, las vacunas de ARN se pueden emplear inyectando directamente el ARNm al organismo, inyectándolo en células dendríticas in vitro y luego transfiriéndola al organismo o inyectándolo en linfocitos T in vitro y después introduciéndolos en el organismo. Son diversos campos en los que las vacunas de ARN se pueden aplicar (Fig 2):

- Immunoterapia del cáncer:** tratamiento del melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer del pulmón... Se encuentra tanto en estado preclínico como clínico. Se ha observado que el uso de las vacunas consigue que el tumor se estabilice y no crezca. Para su fabricación habría que tomar muestras de cada paciente y, a partir de las características de cada una de las células, diseñarlas.
- Vacunas para enfermedades infecciosas.** En este sentido, cabe destacar especialmente la posibilidad de utilizar este tipo de vacunas de manera eficiente contra la rabia, el VIH..., en definitiva, enfermedades para las que no existe un tratamiento completamente efectivo. Por otra parte, estas vacunas podrían ser muy útiles para prevenir el virus de la Influenza. Este virus, al tener una alta tasa de mutación,

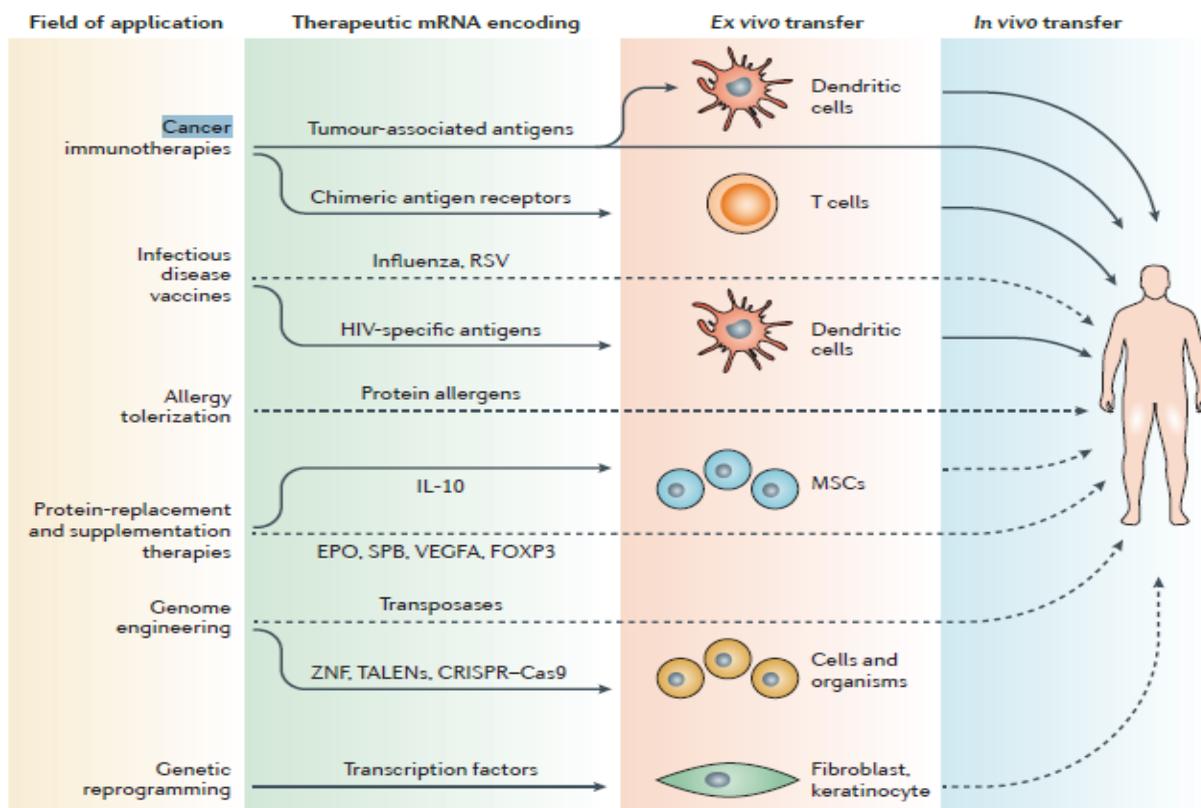


Fig. 2. Aplicaciones de las vacunas de ARN. [8]

Por su versatilidad y su bajo precio, las vacunas de ARN

suele requerir una nueva vacuna convencional

cada año, con la mezcla de antígenos que se considere más prevalente esa temporada. No obstante, este proceso no es del todo óptimo, ya que el precio es elevado, requiere de mucho tiempo y no es completamente protectora. Usando vacunas de ARN de una mezcla de antígeno se solucionarían muchos de estos problemas.

- c. **Tratamiento para la alergia:** con alérgenos personalizados para cada paciente.
- d. **Reemplazo de proteínas mutadas.**
- e. **Ingeniería genética y edición del genoma.** [8][11][12]

4. CONCLUSIÓN

La necesidad de encontrar tratamiento contra enfermedades que no lo tienen, así como el deseo de mejorar la eficacia del tratamiento de aquellas que sí lo tienen, ha llevado al desarrollo de nuevas vacunas, entre las que se encuentran las vacunas de ARN. Estas vacunas resultan muy interesantes, ya que combinan las ventajas de las vivas atenuadas con la seguridad de las recombinantes. Así, abren un nuevo mundo de posibilidades en campos como el cáncer o en enfermedades de gran variabilidad, como el SIDA o la gripe.

5. REFERENCIAS

- [1] Web de World Health Organization. <http://www.who.int/topics/vaccines/en/>
- [2] Vabret, N., Bhardwaj, N., Greenbaum, B.D. (2017): Sequence-Specific Sensing of Nucleic Acids. Volume 38, Issue 1, p53-65.
- [3] Plotkin, S.A., Orenstein, W.A., Offit, P.A. (2008): Vaccines, pp 1-17. 5ª Edición. Elsevier.
- [4] Pattison, M. (2008): Poultry Diseases. 6ª Edición. Elsevier Health Sciences.
- [5] Morein, B., Helenius, A., Simons, K., Pettersson, R., Kääriäinen, L., Schirmacher, V. (1978): Effective subunit vaccines against an enveloped animal virus. *Nature*, 276, 715 - 718.
- [6] Shiver et Al. (2002): Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 415, 331-335.
- [7] Ferraro, B., Morrow, M.P., Hutnick, N.A., Shin, T.H., Lucke, C.E., Weiner, D.B. (2011): Clinical Applications of DNA Vaccines: Current Progress. *Clin Infect Dis*; 53(3): 296-302.
- [8] Sahin, U., Karikó, K., Türeci, O. (2014): mRNA-based therapeutics –developing a new class of drugs. *Nature Reviews, Drug Discovery*, Volume 13, 759-780.
- [9] Kreiter, S., Diken, M., Pascolo, S., Nair, S.K., Thielemans, K.M., Geall, A. (2016): RNA Vaccination Therapy: Advances in an Emerging Field. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 9703914.
- [10] Kondili, M., Roux, M., Vabret, N., Bailly-Bechet, M.

(2016): Innate immune system activation by viral RNA: How to predict it? *Virology*, 488, 169-178.

- [11] Web de Harvard University, <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/rna-vaccines-a-novel-technology-to-prevent-and-treat-disease/>
- [12] Petsch B., Schnee M., Vogel A. B., et al (2012): Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nature Biotechnology*; 30(12): 1210-1216.



María Coronada García Hidalgo

Graduada en Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide.