



MÁS ALLÁ DEL COVID-19: EL FUTURO DE LAS VACUNAS DE ARNm.

Michell Ivonne Maldonado-Sánchez^a, Maria Fernanda Peñaranda-Bejarano^b, Patricia Ponce-Noyola^c

Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Gto, México.

mi.maldonadosanchez@ugto.mx^a, mf.penarandabejarano@ugto.mx^b, poncep@ugto.mx^c

Resumen

La vacunación es una herramienta ideal para prevenir y reducir los riesgos a la salud que puedan ser ocasionados por diversos agentes infecciosos y prevenir enfermedades. Los grandes avances en investigación básica permitieron que se desarrollaran nuevas vacunas para frenar o reducir la propagación del virus causal del SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO CORONAVIRUS 2 (SARS-CoV-2), de manera rápida y confiable. Las vacunas de ARNm son de gran relevancia ya que utilizan una metodología novedosa para administrar el ARNm en células que permiten la síntesis de proteínas virales específicas, las cuales estimulan una respuesta inmunitaria. Las vacunas de ARNm han abierto la posibilidad de corregir otros trastornos, no solamente infecciosos, también tumorales, por lo que en un futuro se podrán usar como tratamiento en terapias basadas en ARNm.

Palabras clave: Vacunas de ARNm; COVID-19; Inmunidad.

BEYOND COVID-19: THE FUTURE OF mRNA VACCINES.

Abstract

Vaccination is an ideal tool to prevent and reduce health risks that may be caused by various infectious agents and to prevent diseases. The great advances in basic research allowed the development of new vaccines to stop or reduce the spread caused by the SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-CoV-2), in a fast and reliable way. The mRNA vaccines are of great relevance since they use a novel methodology to administer the mRNA in cells that allow the synthesis of specific viral proteins, which stimulate an immune response. mRNA vaccines have opened the possibility of correcting other disorders, not only infectious, but also tumorous, so that in the future they could be used as treatment in mRNA-based therapies.

Keywords: mRNA vaccines; COVID-19; immunity.



1. Introducción

Las vacunas ayudan a prevenir infecciones preparando al organismo para luchar contra invasores extraños (como bacterias, virus u otros patógenos). Todas las vacunas introducen en el organismo un fragmento inofensivo de una determinada bacteria o virus, desencadenando una respuesta inmunitaria. La mayoría de las vacunas contienen bacterias o virus debilitados o muertos. Sin embargo, los científicos han desarrollado un nuevo tipo de vacuna que utiliza una molécula llamada ARN mensajero (ARNm) en lugar de una parte de una bacteria o virus. El ARN mensajero es una copia idéntica de la cadena codificante del ADN genómico, y es la macromolécula intermediaria para la producción de proteínas que se sintetizan en el citoplasma de la célula. El ARNm de las vacunas no entra en el núcleo y no altera el ADN de la célula (Park *et al.*, 2021).

El desarrollo y la difusión de vacunas de ARNm ha revolucionado la medicina y la salud pública. Estas vacunas utilizan enfoques novedosos para entregar material genético a las células y muestran resultados prometedores no solo en la prevención de enfermedades infecciosas, sino también en el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer. La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda la vacunación como una herramienta para prevenir y reducir los riesgos a la salud (Castillo, 2022).

El potencial de las vacunas de ARNm ha generado una atención considerable tanto de la industria biotecnológica como de la comunidad científica, lo que ha derivado en

investigaciones para examinar sus mecanismos, plataformas de administración y aplicaciones clínicas con el fin de detener la propagación de la infección a tratar. Existen varios tipos de vacunas que se utilizan para este propósito, incluidas las basadas en tecnologías como los ácidos nucleicos (ADN y ARN), las subunidades de proteínas virales recombinantes, los virus inactivados y las fundadas en vectores virales (Ibáñez *et al.*, 2021).

Una de las principales ventajas de las vacunas de ARNm es su capacidad para estimular respuestas inmunitarias contra antígenos específicos. Esta propiedad única las hace particularmente efectivas en el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas (Jackson *et al.*, 2021; Dolgin, 2020; Fang *et al.*, 2021). Varios estudios han demostrado que las vacunas de ARNm pueden inducir respuestas inmunitarias potentes, como la producción de anticuerpos neutralizantes y la activación de células T, y pueden brindar protección contra infecciones virales como la reciente enfermedad por coronavirus (COVID-19) (Dolgin, 2020; Fang *et al.*, 2021; Jackson *et al.*, 2021; Rosa *et al.*, 2021).

La eficacia de las vacunas de ARNm se atribuye a los avances en nanotecnología que han permitido el desarrollo de sistemas de administración eficientes. Estos sistemas de entrega de nanomateriales (partículas de nanolípidos), desempeñan un papel importante en la protección de moléculas frágiles como el ARNm, aumentando su estabilidad y facilitando la absorción celular (Buschmann *et al.*, 2021; Khurana *et al.*, 2021). En esta revisión se analizan los



avances y las limitaciones de la tecnología de vacunas basadas en ARNm, Además de la importancia de la investigación para el avance y la implementación en la generación y administración de vacunas de ARNm para otras enfermedades como el cáncer y patógenos infecciosos como los virus Zika, Ébola, influenza, rabia, *Toxoplasma gondii*, entre otros organismos (Pardi *et al.*, 2018).

2. Desarrollo de vacunas contra diversas enfermedades

El ARNm puede ser utilizado como un enfoque innovador para la vacunación contra enfermedades infecciosas (Tabla 1) debido a

su capacidad para inducir respuesta inmunitaria específica rápidamente y su versatilidad para poderse adaptar en forma rápida y precisa a nuevas variantes virales (Chaudhary *et al.*,2021).

3. Tipos de vacunas

Las vacunas pueden clasificarse en diversas categorías dependiendo de su composición. Dentro de los tipos de vacunas (Fig.1) se encuentran virus atenuados, las basadas en proteínas, ácidos nucleicos y vectores virales (Castillo, 2022; Han *et al.*, 2021; Rosa *et al.*, 2021).

Tabla 1. Vacunas de ARNm para enfermedades virales infecciosas

AGENTE CAUSAL	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTOS Y VACUNAS	FASE DE ESTUDIO
Virus de la influenza	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y pruebas de detección de anticuerpos.	Uso de antivirales y terapias de anticuerpos monoclonales. Vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm) y las vacunas de vector viral (Chaudhary <i>et al.</i> ,2021).	La vacuna quimérica de la influenza está en Fase II.
Virus del Zika	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y ensayos de serología.	No hay tratamiento específico y se puede prevenir mediante el control de plagas de mosquitos (Chaudhary <i>et al.</i> ,2021).	La vacuna del zika se encuentra en Fase III.
Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH),	Análisis de sangre pruebas periódicas.	Terapia antirretroviral (TARV) y uso de métodos de barrera (Chaudhary <i>et al.</i> ,2021).	La vacuna del VIH se encuentra en Fase I en ensayo clínico.
Virus Respiratorio Sincial (VSR)	Pruebas de detección de antígeno, PCR o cultivo celular.	No existe un tratamiento específico para el VSR.	La vacuna del VSR se encuentra en Fase II.

Tomado de: (Chaudhary *et al.*,2021).

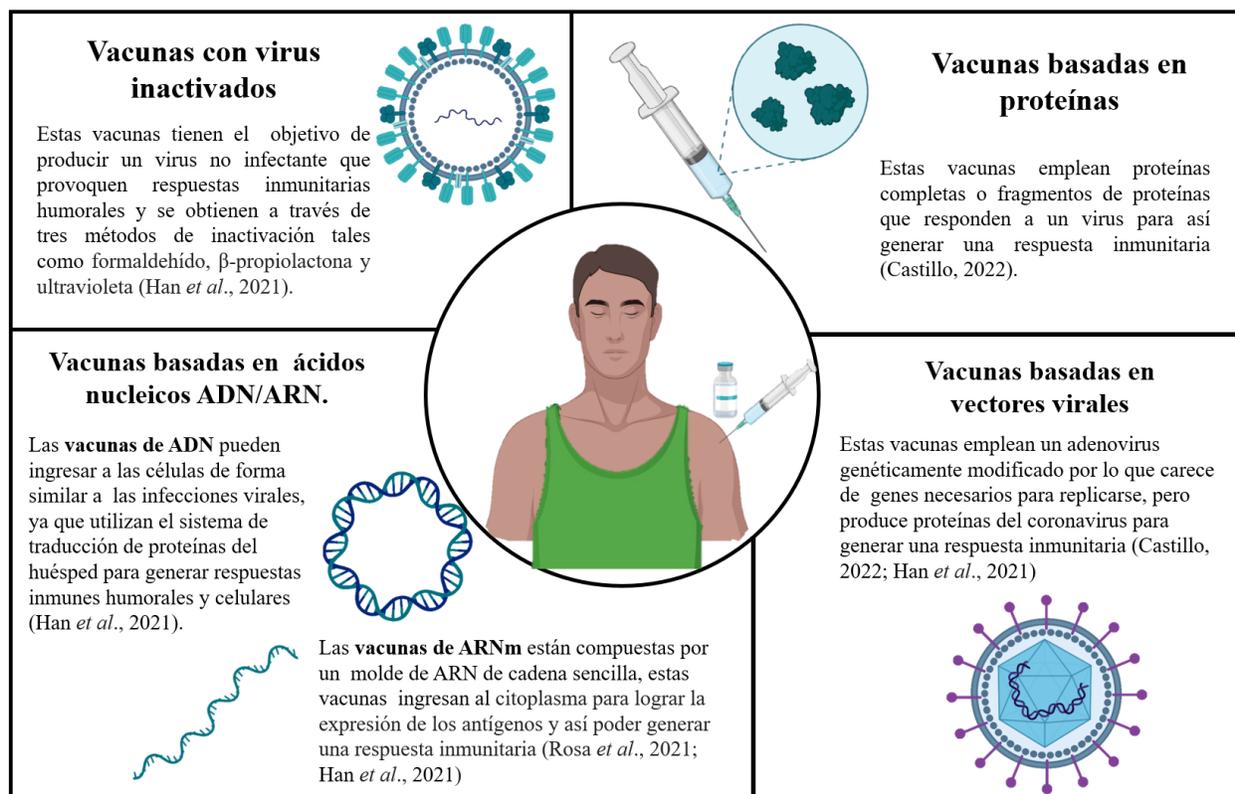


Figura 1. Tipos de vacunas descritas en la actualidad (Diseñado en Biorender®).

4. Vacuna de ARNm

Las vacunas ayudan a prevenir infecciones preparando al organismo para luchar contra invasores extraños (como bacterias, virus u otros patógenos). Todas las vacunas introducen en el organismo un fragmento inofensivo de una determinada bacteria o virus, desencadenando una respuesta inmunitaria. La mayoría de las vacunas contienen bacterias o virus debilitados o muertos. Sin embargo, los científicos han desarrollado un nuevo tipo de vacuna que utiliza una molécula llamada ARN mensajero (ARNm) en lugar de una parte de una bacteria o virus inactivo. El ARN mensajero es un tipo de ARN necesario para la producción de proteínas en el citoplasma de la célula (Fang *et al.*, 2021). Las vacunas de ARNm funcionan introduciendo una molécula del ARNm que corresponde a una proteína vírica, o un pequeño fragmento de

una proteína que se encuentra en la membrana externa del virus. (Las personas que reciben una vacuna de ARNm no están expuestas al virus, ni pueden infectarse con el virus por la vacuna). Utilizando este ARNm, las células pueden producir el fragmento de la proteína vírica o la proteína completa. Como parte de una respuesta inmunitaria normal, el sistema inmunitario reconoce que la proteína es extraña y produce unas proteínas especializadas llamadas anticuerpos. Los anticuerpos ayudan a proteger el organismo contra las infecciones reconociendo virus individuales u otros patógenos, adhiriéndose a ellos y marcándolos para su destrucción. Una vez producidos, los anticuerpos permanecen en el organismo, incluso después de que éste haya eliminado al patógeno, de modo que el sistema inmunitario pueda responder rápidamente si vuelve a exponerse. Si una



persona se expone a un virus determinado después de haber recibido una vacuna de ARNm contra él, los anticuerpos pueden reconocerlo rápidamente, adherirse y marcarlo para su destrucción antes de que pueda causar una enfermedad grave (Gote *et al.*, 2023; Rosa *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021).

4.1. Proceso de fabricación de vacunas de ARN

La producción de vacunas basadas en ARNm implica un proceso que abarca distintas etapas y fases:

- **Diseño del ARNm:** Se seleccionan de manera precisa las regiones del genoma que contienen la información genética para producir la o las proteínas virales, bacterianas y de parásitos deseadas, optando por aquellas que tienen un mayor potencial para activar una respuesta inmunitaria (Gote *et al.*, 2023).

- **Síntesis y Purificación del ARNm:** Generación *in vitro* de una gran cantidad del ARNm diseñado a partir de la información genética seleccionada, sintetizando el ARNm con bases modificadas mediante el empleo de tecnología de síntesis química. Una vez finalizada la síntesis, se inicia una fase de purificación con el objetivo de eliminar posibles moléculas o impurezas que se hayan generado durante el proceso. Es importante señalar que el ARNm debe tener nucleótidos modificados (como la pseudouridina [Ψ]), para evitar la respuesta inmune exacerbada del huésped (Karikó *et al.*, 2005)

- **Producción a gran escala del ARNm:** Producción masiva del ARNm mediante la utilización de tecnología de síntesis química, generando grandes cantidades de esta molécula (Moderna,

mRNA-1273 & Pfizer-BioNTech BNT162b2, OMS,2020 & OPS, 2022)

- **Preparación de la vacuna:** En esta fase, el ARNm se envuelve en nanopartículas lipídicas o se mezcla con otros adyuvantes con el fin de mejorar la capacidad de estimular la respuesta inmunitaria del huésped (Pardi *et al.*, 2018).

- **Administración de la vacuna:** La vacunación se puede llevar a cabo mediante diversas técnicas de administración lo que permite que las células del cuerpo traduzcan el ARNm en proteínas antigénicas, desencadenando de esta manera la respuesta inmunitaria; en la actualidad la administración de la vacuna es por inyección intramuscular (Pardi *et al.*, 2018).

4.2. Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm

Las moléculas de ARNm después de ser encapsuladas en nanopartículas y al ser introducidas al organismo mediante una inyección en donde las células musculares o dendríticas las traducen en el citoplasma en proteínas, las cuales, posteriormente son secretadas. Esto desencadena una respuesta inmunitaria que resulta en la producción de anticuerpos, contra las proteínas que producen las células en donde se encuentra el ARNm inyectado (Fig. 2). Una vez que el sistema inmunitario ha generado una respuesta eficaz, retiene una memoria inmunológica del patógeno, brindando así protección a largo plazo contra la enfermedad (Kim *et al.*, 2021).

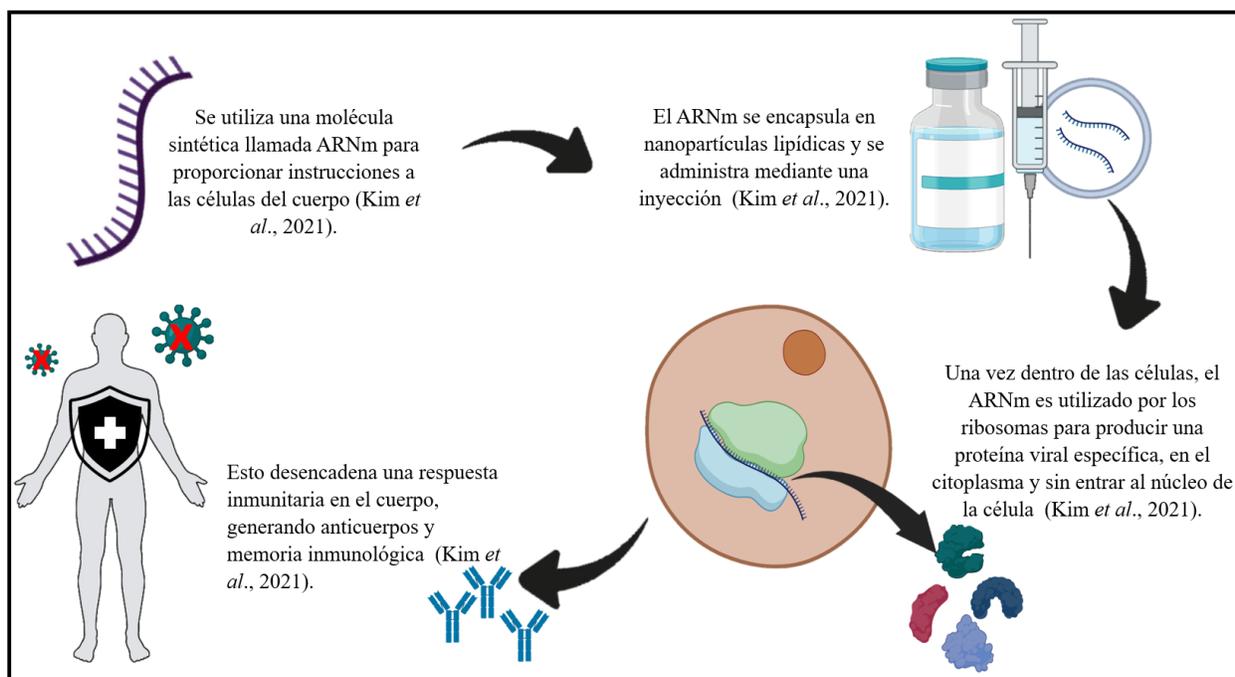


Figura 2. Mecanismo de acción de las vacunas de ARN (Diseñado en Biorender®).

4.3 Técnicas de administración

Uno de los principales obstáculos enfrentados por estas vacunas reside en garantizar que las moléculas de ARNm

lleguen a las células objetivo (Tabla 2) de manera segura y eficiente para desencadenar una respuesta inmunitaria (Pardi *et al.*, 2018).

Tabla 2. Técnicas de Administración de las vacunas de ARNm (Pardi *et al.*, 2018)

TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN	MECANISMO	ILUSTRACIÓN
Electroporación	Se basa en la administración de pulsos eléctricos breves y de gran intensidad sobre la piel, los cuales tienen la capacidad de abrir poros en las células de la dermis, facilitando así la entrada de la molécula de ARNm. Este procedimiento tiene el potencial de mejorar la efectividad de las vacunas de ARNm, pero aún se halla en etapa de investigación y evaluación para su aprobación.	
Inyección intradérmica	Se basa en la aplicación de la vacuna mediante una inyección directa en la capa más externa de la piel, lo que potencia su efectividad al estimular la respuesta inmune de las células dendríticas presentes en la dermis.	
Inyección intramuscular	Es un enfoque tradicional de aplicación que ha demostrado su eficacia en vacunas de ADN y de subunidades, y aunque es adaptable a vacunas de ARNm, su rendimiento es inferior en comparación con otras técnicas.	

Diseñado en Biorender®.



5. Respuesta inmunitaria

Actualmente, las vacunas de ARNm son una estrategia terapéutica prometedora debido a que estimulan respuestas inmunitarias humorales y celulares. Tras la aplicación de la vacuna de ARNm, las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos y las células dendríticas, capturan y traducen el ARNm para que se sintetizen proteínas o fragmentos de proteínas antigénicas para presentárselos a los linfocitos T (Chaudhary *et al.*, 2021). Esta acción da lugar a una respuesta inmunitaria en la cual los linfocitos T se activan y multiplican para combatir la infección o el blanco terapéutico. Como resultado, el organismo genera células de memoria que reconocen rápidamente el antígeno en futuras exposiciones, brindando una defensa duradera contra la infección o el desarrollo de tumores (Wang *et al.*, 2021); ya que, las vacunas de ARNm muestran potencial para el tratamiento del cáncer. Los ensayos clínicos reportados utilizando vacunas de ARNm en la inmuno-oncoterapia aprovechando la capacidad del sistema inmunitario para atacar y destruir las células cancerosas (Lorentzen *et al.*, 2021).

En las respuestas humorales, las células B identifican el antígeno y generan anticuerpos específicos para él. Estos anticuerpos tienen la capacidad de neutralizar la acción de los patógenos o ayudar en la eliminación de células tumorales, dependiendo del antígeno que se trate (Chaudhary *et al.*, 2021). Por otro lado, las respuestas celulares se enfocan en la destrucción selectiva de células infectadas o tumorales. Los linfocitos T citotóxicos detectan células que presentan el antígeno

específico y las atacan, liberando sustancias tóxicas y generando una respuesta inflamatoria para eliminar las células infectadas o cancerosas. (Lorentzen *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021).

6. Aplicaciones

El uso del ARNm es de gran importancia ya que puede ser utilizado con fines terapéuticos en diversas áreas, como la terapia génica, la inmunoterapia y la medicina regenerativa (Gao *et al.*, 2021; Conde *et al.*, 2023)

- **Terapia génica:** El ARNm se utiliza para corregir mutaciones genéticas y producir proteínas terapéuticas. Estudios clínicos han demostrado resultados exitosos en el tratamiento de enfermedades genéticas como el cáncer por melanoma metastásico (Weide, *et al.*, 2009; Conde *et al.*, 2023; Rodríguez, *et al.*, 2014).
- **Inmunoterapia:** El ARNm es empleado para guiar a las células dendríticas del sistema inmunitario a producir proteínas específicas y activar una respuesta inmunológica. Esta estrategia se ha aplicado para estimular la respuesta inmune contra el cáncer y para crear vacunas personalizadas (Conde *et al.*, 2023; Raimondo, *et al.*, 2023).
- **Medicina regenerativa:** El ARNm es utilizado para guiar la diferenciación y multiplicación de células madre en tejidos específicos. Esta técnica puede ser aprovechada para la regeneración o creación de tejidos personalizados, como ocurre en la ingeniería de tejidos (Conde *et al.*, 2023).

7. Conclusión

Las vacunas enseñan al organismo a reconocer y destruir los agentes causantes de



enfermedades. Normalmente, se inyectan patógenos debilitados o fragmentos de las proteínas o azúcares de su superficie, conocidos como antígenos, para entrenar al sistema inmunitario a reconocer al invasor. Pero las vacunas de ARNm sólo llevan las instrucciones para producir las proteínas de estos invasores. El objetivo es que puedan introducirse en las células de una persona y conseguir que éstas produzcan los antígenos, convirtiendo esencialmente al organismo en su propia fábrica de inoculación (Pardi *et al.*, 2018).

La idea de utilizar ARN en las vacunas existe desde hace casi tres décadas. Más ágil que los métodos convencionales, la tecnología genética permite a los investigadores acelerar muchas fases de la investigación y el desarrollo de vacunas. El gran interés actual podría conducir a soluciones para enfermedades especialmente recalcitrantes, como la tuberculosis, el VIH y la malaria. Y la velocidad a la que pueden fabricarse podría mejorar las vacunas contra la gripe estacional (Dolgin, 2021; Conde *et al.*, 2023).

Las vacunas de ARNm han generado una revolución en la medicina y la salud pública. El uso de vacunas basadas en ARNm ha demostrado ser altamente efectivo al estimular respuestas inmunitarias específicas contra antígenos específicos, proporcionando así una protección duradera y una memoria inmunológica (Dolgin, 2020; 2021 Buschmann, *et al.*, 2022; Fang *et al.*, 2021). Además de su aplicación en la prevención de enfermedades infecciosas, el ARNm se ha convertido en una herramienta valiosa en terapias genéticas, inmunoterapia y medicina

regenerativa. Su capacidad para corregir mutaciones genéticas, activar respuestas inmunitarias específicas y guiar la diferenciación de células madre abre nuevas perspectivas. Las vacunas de este tipo han sido a menudo evitadas por los científicos debido a la forma en que los patógenos alteran sistemáticamente sus proteínas de superficie para evadir el reconocimiento inmunitario. (Dolgin, 2021).

Algunos agentes infecciosos, como la malaria, también tienen ciclos vitales complejos que complican aún más el proceso de selección de antígenos y con esta nueva estrategia de vacunación se ha avanzado en obtener la vacuna contra la malaria (Tsoumani *et al.*, 2023)

Por tanto, las vacunas de ARNm representan una esperanza significativa en el campo de la medicina y ofrecen un enfoque terapéutico innovador y prometedor para abordar una amplia variedad de enfermedades y trastornos médicos lo que ha resultado en que a los investigadores Katalin Karikó y Drew Weissman, que realizaron la investigación básica, para poder crear en tan corto tiempo la vacuna de ARNm contra SARS-COV-2, se les haya otorgado el premio Nobel de Fisiología y Medicina 2023 (Nobel Prize, 2023; Nature-Portfolio, 2023)

Referencias bibliográficas

- Buschmann, M. D., Carrasco, M. J., Alishetty, S., Paige, M., Alameh, M. G., & Weissman, D. (2021). Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines. *Nano Today*, 36, 101026.
- Castillo, N. (2022). La importancia de la vacunación en tiempos de pandemia. *Acta*



Scientific Biotechnology, 3(5), 9-16
<https://orcid.org/0000-0001-7304-4520>

Chaudhary, N., Weissman, D., & Whitehead, K. A. (2021). mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery, and clinical translation. *Nature reviews Drug discovery*, 20(11), 817-838.

Conde, J., Langer, R., & Rueff, J. (2023). mRNA therapy at the convergence of genetics and nanomedicine. *Nature Nanotechnology*, 18, 537-540.

Dolgin, E. (2020). The tangled history of mRNA vaccines. *Nature*, 586 (7830), 482-485.

Dolgin, E. (2021). How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature*. 589(7841), 189-1991.

Fang, E., Liu, X., Li, M., Zhang, Z., Song, L., Zhu, B., ... & Li, Y. (2021). Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Frontiers in Immunology*, 12, 1-14.

Gao, M., Zhang, Q., Feng, X. H., & Liu, J. (2021). Synthetic modified messenger RNA for therapeutic applications. *Acta biomaterialia*, 131, 1-15.

Gote, V., Bolla, P., Kommineni, N., Butreddy, A., Nukala, P., Palakurthi, S., & Khan, W. (2023). A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 2700.

Han, X., Xu, P., & Ye, Q. (2021). Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(9), e23937.

Ibáñez, C., Torres, J., & Santolaya de Pablo, M. (2021). Vacunas SARS CoV-2, estudios en fase III. *Revista chilena de infectología*, 38(1), 88-98.

Jackson, N. A. C., Kester, K. E., Casimiro, D., Gurunathan, S., & DeRosa, F. (2021). The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Nature Partner Journals Vaccines*, 6(1), 1-9.

Karikó, K., Buckstein, M., Houping, N., & Weissman, D. (2005). Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA, 23(2), 165-175.

Khurana, A., Allawadhi, P., Khurana, I., Allawadhi, S., Weiskirchen, R., Banothu, A. K., Chhabra, D., Joshi, K. & Bharani, K., (2021). Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 33, 102364.

Kim, J., Eygeris, Y., Gupta, M., Sahay, G., & Palakurthi, S. (2021). Self-assembled mRNA vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 170, 83-112.

Lorentzen, C. L., Haanen, J. B., Met, Ö., & Svane, I. M. (2021). Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. *Molecular Oncology*, 15(4), 877-882.

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nature reviews. Drug discovery*, 17(4), 261-279.

Park, J.W., Lagniton, P., N., P., Liu, Y., & Xu, R-H. (2021). mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int. J. Biol.Sci*, 17(6), 1446-1460.

Raimondo, T. M., Reed, K., Shi, D., Langer, R., & Anderson, D. G. (2023). Delivering the next generation of cancer immunotherapies with RNA. *Cell*, 186(8), 1535-1540.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.031>



Rodríguez, J.A., Martínez, L.M., Cruz, N.D., & Cómbita, A.L. (2014). Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*, 18, 27-40.

Rosa, S., Prazeres, F., Azevedo, M., & Marques, C. (2021). mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine*, 39(16), 2190–2200.

Tsoumani, M.E., Voyiatzaki C. & Efstathiou, A. (2023). Malaria Vaccines: From the past towards the mRNA vaccine era. *Vaccines* 11(9),1452-1465.

Wang, Y., Zhang, Z., Luo, J., Han, X., Wei, Y., & Wei, X. (2021). mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. *Molecular cancer*, 20(1), 33

Weide, B., Pascolo, S., Scheel, B., Derhovanessian, E., Pflugfelder, A., Eigentler, T. K., ... & Garbe, C. (2009). Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *Journal of immunotherapy*, 32(5), 498-507.