TERAPIAS BASADAS EN ARNm: EXPANDIENDO LAS FRONTERAS DE LA MEDICINA

El éxito de la industria farmacéutica en la contrarreloj para desarrollar una vacuna contra la COVID-19, ha popularizado y socializado el término "vacuna de ARNm" (o mRNA) más allá del sector de la investigación biomédica.

ALBERT CANET MORRAL,
Cargo: Project Engineer en Klinea Ingeniería Farmacéutica S.L.U.

JORDI GIBERT AMAT,
Head of Biotechnology Unit en Klinea Ingeniería Farmacéutica S.L.U.

A pesar de que pueda parecer que esta tecnología terapéutica se originó durante la lucha contra el virus de la COVID-19, la realidad es que se ha estado desarrollando desde hace 30 años (1). Lo que sí hizo la pandemia fue aumentar los recursos en este campo de investigación, acelerando los tiempos de desarrollo y, posteriormente, poniendo el foco también en otras aplicaciones de esta tecnología.

Qué es y cómo funciona la terapia por ARNm

Todos los seres vivos – desde humanos hasta bacterias – requieren la constante generación de proteínas para sobrevivir. El mecanismo de generación de proteínas se inicia copiando fragmentos del ADN – proceso conocido como transcripción –; estas copias son el ARN mensajero, una macromolécula con información genética del ADN que se denomina ARNm. Las células utilizan la información del ARNm para crear proteínas y seguidamente el ARNm se degrada. Este proceso se repite constantemente en el interior de las células. Una disfunción en este proceso puede suponer una deficiencia en el metabolismo, una enfermedad grave y/o incluso la imposibilidad de la vida.

La tecnología de la terapia por ARNm utiliza este mecanismo celular: introducir ARNm sintético a las células, obligándolas a utilizarlo como si fuera propio, produciendo proteínas. Es importante mencionar que no presenta riesgo de integración genómica, a diferencia de otras vacunas basadas en ADN.

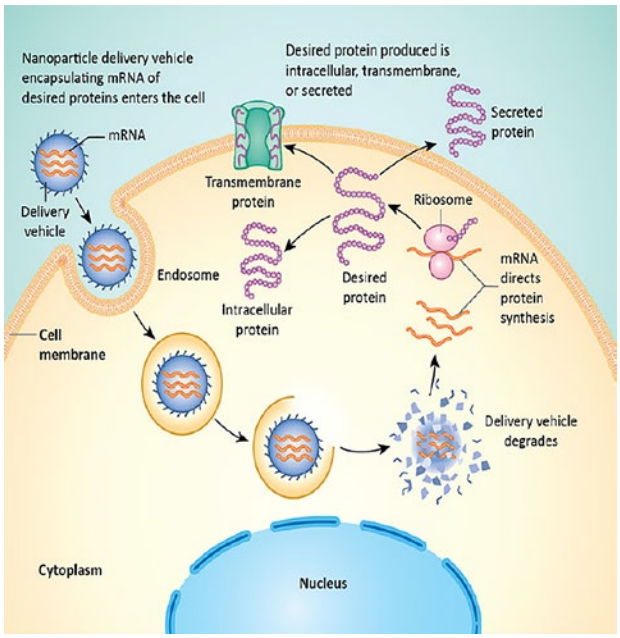

Ilustración 1: funcionamineto de la terapia de ARNm (2).

klinea

BioPharmaceutical Engineering

Experience. Expertise. Excellence.

Engineering smart facility for your products.

- **Biopharmaceutical Process**
- **Facilities**
- **Digital Transformation**
- **Sustainability**

- Barcelona
- Madrid
- Copenhagen

www.klinea.eu klinea@klinea.eu

Barcelona · Tel. (+34) 931 37 018
Madrid · Tel. (+34) 910 591 983

Campos de aplicación

El principio de la terapia por ARNm es entregar la molécula de ARNm a las células que, utilizando su mecanismo interno, convierten el ARNm a proteínas funcionales. De esta manera, su utilización puede ser amplia: desde tecnología para terapias de vacunación, hasta terapias de *recambio* de proteínas, o bien para tratar disfunciones genéticas. Algunas de estas aplicaciones ya se están investigando desde antes de la pandemia de la COVID-19.

Vacunación para enfermedades infecciosas

Se trata de hacer que el cuerpo genere una proteína específica de la superficie de un virus (comúnmente conocidas como *spike proteins*); esta proteína es inofensiva para el cuerpo humano, aunque el sistema inmune sí la detecta como extraña y produce anticuerpos específicos contra esta proteína. En caso de infección, los anticuerpos ya creados actúan contra el agente infeccioso, evitándolo o minimizando sus consecuencias.

Esta es la estrategia que se ha seguido para generar la vacuna de la COVID-19 y ahora se está investigando su uso para otras infecciones. Es el caso del virus del SIDA, para el cual Moderna anunció en agosto pasado de 2021 el inicio de estudio en fase 1 de dos vacunas (3).

Otra aplicación importante es la vacuna de la gripe, donde Pfizer, Moderna y Sanofi, entre otras farmacéuticas, están investigando su uso. La tecnología de ARNm es más rápida de adoptar y flexible que otras tecnologías de vacunas, por lo que se puede adaptar más fácilmente al virus de la gripe, que estacionalmente presenta cambios genéticos – *i.e.* nuevas cepas –.

El virus de la rabia es otro campo de investigación para la aplicación de una vacuna de ARNm. En 2020 CureVac anunció resultados positivos de ensayos clínicos en fase 1.

Enfermedades cardiovasculares

Existen varias investigaciones en este campo, incluso antes de la pandemia de la COVID-19. En 2013, Nature Biotechnology publicó un estudio donde se demostraba que la inyección intramiocárdica de ARNm codificador de un factor de crecimiento endotelial inducia la regeneración vascular en infartos de miocardio en modelo de ratón (4). Actualmente Moderna tiene en estudio clínico en fase 2 una terapia basada en mRNA de este factor de crecimiento.

Terapias para el cáncer

La inmunoterapia contra el cáncer es, después de la vacuna contra la COVID-19, donde la tecnología de ARNm está siendo más utilizada, con estudios publicados y varios ensayos en marcha. La investigación en este campo hace más de una década que existe. Se basa en introducir ARNm para expresar antígenos tumorales y estimular así el sistema inmunitario contra las células cancerígenas. Esta tecnología permite también terapias personalizadas que identifiquen mutaciones particulares y específicas de cada paciente.

Varias farmacéuticas están investigando y desarrollando terapias de ARNm para inmunoterapia oncológica. Por ejemplo, Moderna tiene varios ensayos de tratamientos en fase clínica 1 y 2. BioNTech está desarrollando tratamientos ya en fase clínica para melanoma, cáncer de próstata y de ovario, entre otros (5).

Tratamientos para enfermedades raras

La tecnología de ARNm también tiene potencial para tratamiento de enfermedades raras genéticas asociadas a disfunciones por deficiencia o expresión errónea de proteínas. Es el ejemplo de la deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa, un trastorno genético que hace que esta enzima sea ineficaz (3). Esta enzima es necesaria para el metabolismo de la urea y su deficiencia o ineficacia afecta a la capacidad de eliminar el amoníaco del cuerpo. La empresa Arcturus Therapeutics está desarrollando un tratamiento de ARNm para esta enfermedad.

Retos de las terapias ARNm

Las terapias de ARNm tienen aún varios retos potenciales a investigar, mejorar y resolver. La estabilidad del ARNm es un punto clave: es una molécula poco estable, por lo que el método y/o vehículo de transmisión es esencial; además, relacionado con esto, hay que desarrollar métodos de transferencia que sean selectivos a las células específicas donde introducir el ARNm. Otro aspecto importante es que algunas de estas terapias requerirán dosificación crónica de ARNm, por lo que el sistema inmune puede reaccionar, reduciendo la efectividad del tratamiento.

Perspectiva de mercado y crecimiento

La tecnología del ARNm existe desde antes de la pandemia, siendo varias las empresas que tienen ya ensayos clínicos en marcha. No obstante, existen pocos estudios de mercado de este sector y sus conclusiones son diferentes, aunque la mayoría coincide en un crecimiento global. Por ejemplo, la empresa BCC Research estimó en 2021 que el mercado de las terapias por ARNm pasaría de los 46.7 billones americanos de $ en 2021 a los 101.3 en 2026. Verified Marked Research estima que el mercado se situará en 115.11 billones americanos de $ en 2030.

El éxito de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 ha empujado la investigación de esta tecnología a varios campos farmacéuticos. Los ensayos clínicos de varias empresas e investigaciones en marcha determinaran en los próximos años el potencial de esta tecnología.

En Klinea contamos con varios expertos en bioprocesos y biotecnología, y nuestros proyectos completados con éxito en este campo nos avalan. Si estás interesado/a en conocer más sobre el ARNm y cómo podemos ayudarte, contáctanos: klinea@klinea.eu

Referencias:

(1) mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases, Shugang Qin et al., Springer Nature, 2022.
(2) mRNA therapeutics: beyond vaccine applications, Balkrishen Bhat et al., Trends in Molecular Medicine, 2021.
(3) mRNA Technologies: A Primer, Congressional Research Service, 2022.
(4) Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction, Lior Zangi et al., Nature Biotechnology, 2013.
(5) 7 potential applications of mRNA-based therapies, Brian Buntz, Drug Discovery & Development, 2022.

Líder europeo desde hace más de 60 años, ***IONISOS*** aporta su experiencia en el desarrollo de soluciones adaptadas a sus necesidades y en el seguimiento de sus proyectos.

Gracias a nuestras **3 modalidades** (rayos gamma, rayos beta y óxido de etileno) y a nuestros **10 centros en Europa,** garantizamos el éxito del tratamiento de todos sus productos:

Productos médicos | Productos farmacéuticos
Productos veterinarios | Envasado de alimentos
Cosméticos | Productos industriales

Para más información,
póngase en contacto con nosotros:

www.ionisos.com | info@ionisos.com | 969 320 496
Rocinante, 50 • 16400 Tarancon - Cuenca

Your industrial sterilization and cross-linking partner
Providing a tailored solution to your needs, now and in the future

IONISOS