



LA MEDICINA DEL MAÑANA: USANDO EL ARN MENSAJERO PARA CURAR ENFERMEDADES

Después del éxito de las vacunas de la Covid-19, es por la gran mayoría conocido el importante rol que las moléculas de ARN mensajero (ARNm) jugaron para prevenir la infección por el virus SARS-CoV-2. Solo de esta forma, la sociedad pudo recobrar lo que había sido su normalidad hasta el momento.



DRA. CRISTINA FORNAGUERA PUIGVERT,
Profesora titular de IQS School of Engineering.

Recientemente, Katalin Karikó y Drew Weissman, los bautizados como padres del ARNm, han ganado el Premio Nobel en Medicina de este año, en reconocimiento por sus investigaciones de ARNm, que años antes pasarían desapercibidas por representar ciencia básica, pero que actualmente han demostrado su potencial no solo en profilaxis de enfermedades infecciosas, sino también en otras áreas como enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas, raras o el cáncer. Pero ¿Qué es lo que realmente hace tan especial al ARNm?

El ARNm se puede definir como una molécula que indica a las células que deben producir una proteína en concreto, la codificada en el mismo ARNm, que tiene una función de prevenir o tratar enfermedades. En el caso de las vacunas preventivas de infecciones, la proteína codificada es lo que se llama un antígeno, es decir, una fracción del microorganismo infeccioso para que, sin producir patogenicidad, simule su infección y el cuerpo sea capaz de generar un mecanismo de protección eficaz y rápido si en un futuro es expuesto al microorganismo en sí. Así, es evidente que la tecnología del ARNm tiene un potencial en biomedicina enorme, pero la verdad es que aún no todas las aplicaciones se encuentran en el mercado y, de hecho, es necesario el desarrollo no solo de esta macromolécula, sino también de sistemas para su administración eficaz.

En cuanto a conseguir la eficacia *in vivo*, hay que tener en cuenta que una desventaja del uso de ARNm con aplicaciones en salud es su carácter lábil. Es decir, una vez introducido en el organismo, existen numerosos mecanismos para eliminarlo, como enzimas degradativas o detección y eliminación por parte del sistema inmune. Pensando que los ARNm en la naturaleza solo podrían introducirse en nuestro organismo a través de infecciones de microorganismos patogénicos, es más que obvio que la evolución haya llevado nuestro cuerpo a generar defensas para eliminarlo. Pero este mecanismo de protección natural supone un reto para su uso terapéutico.

Así, el ARNm no se puede aplicar de forma directa al organismo, y es necesario o modificarlo para que sea más estable, o, mejor aún, protegerlo. Karikó y Weissman trabajaron para mejorar su estabilidad, modificando su estructura química para evitar que fuera reconocido y destruido por nuestro sistema inmune, pero esto no fue suficiente para su uso clínico. Y aquí es donde radica el otro avance científico clave que permitió la llegada de las vacunas de ARNm al mercado: la nanomedicina.

La nanomedicina se puede definir como la aplicación de la nanotecnología a la medicina; es decir, el uso de sistemas muy pequeños para conseguir una liberación controlada de fármacos en el espacio y en el tiempo. Esto es especialmente importante para los ácidos nucleicos, y

en concreto, para que el ARNm pueda funcionar. Robert Langer se considera uno de los pioneros del campo, ya que fue de los primeros en demostrar que era posible encapsular el ARNm en nanopartículas y que estas lo transportaran al interior del cuerpo, y posteriormente, atravesaran la membrana celular para que el ARNm se pudiera traducir a proteína, la macromolécula que puede realizar una función en el cuerpo. Así, combinando la tecnología del ARNm con la nanomedicina, el potencial médico que se puede obtener es enorme.

La sociedad, indirectamente, ya ha conocido estos avances con su primera aplicación: la profilaxis de enfermedades infecciosas como la Covid-19, pero esto es solo la punta del iceberg. En un futuro muy cercano, se espera que nano-medicamentos formulados con ARNm como principio activo puedan servir para muchas más aplicaciones. Siguiendo en el campo de las enfermedades infecciosas, son numerosos los estudios que tratan de diseñar vacunas contra el VIH o la malaria. De hecho, aquí en nuestra casa, en el Hospital Clínic de Barcelona, ya se está haciendo la fase I del primer ensayo clínico para la prevención del VIH con una vacuna de ARNm, por ejemplo.

Pero no solo la aplicación para enfermedades infecciosas se prevé prometedora. En el campo de la oncología, el potencial de esta tecnología también puede ser muy alto. Empresas como Moderna o Biontech, desconocidas para el gran público antes de la pandemia de la Covid-19, estaban justamente trabajando en el diseño de nanosistemas de ARNm para el tratamiento del cáncer. En la oncología, el paradigma terapéutico está cambiando. Se están transformando las prácticas médicas para pasar de las terapias tradicionales (quimioterapia, radioterapia y cirugía), a lo que llamamos terapias innovadoras, como la inmunoterapia y las terapias dirigidas. Y ambas pueden hacer uso del ARNm como fármaco. Por un lado, la inmunoterapia tiene por objetivo reactivar el sistema inmunitario del paciente para que, al igual que ocurre en una infección, reconozca a las células tumorales como un peligro a aniquilar. Así, las conocidas como vacunas para el cáncer intentan administrar un ARNm que codifique para un antígeno tumoral y que el cuerpo pueda reconocerlo y generar un ataque inmunitario al tumor. Por otro lado, las terapias dirigidas se basan en la modificación de las proteínas expresadas por los tumores, de forma que se expresen proteínas, por ejemplo, de muerte celular, y así promover la eliminación de las células tumorales. ¿Y todo esto cuán lejos está de ser aplicado en clínica? Pues para ciertos tumores, con peor pronóstico, como por ejemplo el cáncer de pulmón, ya existen ensayos clínicos en fase 2 que están probando la eficacia de las vacunas de ARNm. Por lo tanto, se espera que en pocos años, o incluso en pocos meses, se llegue a comercializar el primer prototipo de vacuna de ARNm para el cáncer.



Pero la oncología tampoco es el final del camino. La tecnología del ARNm, combinada con la nanomedicina, también está impactando en otras patologías, como por ejemplo enfermedades raras, con sus aplicaciones como terapia génica. La terapia génica ha intentado, y sigue intentando, recuperar funciones que faltan en ciertos pacientes por culpa de mutaciones en el genoma. Si bien tradicionalmente se usaron vectores virales para conseguir esta función, actualmente se está optando por las terapias de ARNm. El objetivo final viene a ser el mismo que para el resto de las aplicaciones de ARNm: que se exprese una proteína que tendrá una función terapéutica en el organismo. En este caso, no obstante, la función no está relacionada con la inmunología. Para distrofias musculares, por ejemplo, el ARNm tiene que codificar para la distrofina, una proteína esencial para el funcionamiento del aparato locomotor, que en pacientes con estas enfermedades tiene mutaciones que impiden su síntesis y consecuentemente, impactan en la vida de los pacientes.

Con estos escasos ejemplos se pone de manifiesto el gran potencial del ARNm, y es que este ha llegado cuando la ciencia ha permitido el diseño a la carta de ARNm que codifiquen para las proteínas de interés. Teóricamente, ya estamos en un estado del arte en el que se puede *fabricar* cualquier proteína que sea necesaria para el paciente, y también tenemos las herramientas, la nanomedicina, para hacer que este ARNm sea funcional en el organismo. No obstante, a la práctica, no hemos llegado aún al final del camino. Aunque los avances son muy prometedores y el rol clave del ARNm en la medicina del siglo XXI está demostrado, aún queda mucho camino por avanzar, sobre todo en aspectos como la acción selectiva de la nanomedicina exclusivamente en las células a tratar, para aumentar eficacia y reducir efectos adversos; y la preservación de las formulaciones para facilitar no solo su conservación a largo plazo, sino también la logística de su distribución.