

Ensayo/Assay

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2023 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023

“Los descubrimientos de los dos premios Nobel fueron fundamentales para desarrollar vacunas de ARNm eficaces contra la COVID-19 durante la pandemia que comenzó a principios de 2020. A través de sus descubrimientos innovadores, que han cambiado fundamentalmente nuestra comprensión de cómo interactúa el ARNm con nuestro sistema inmunológico, los galardonados contribuyeron al desarrollo de vacunas a un ritmo sin precedentes, durante una de las mayores amenazas a la salud humana en los tiempos modernos”.

Comunicado de prensa, The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2 de octubre de 2022
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/advanced-information/>

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2023 fue otorgado a Katalin Karikó y Drew Weissman por sus “descubrimientos sobre modificaciones de bases de nucleósidos que permitieron el desarrollo de vacunas de ARNm eficaces contra la COVID-19”. Para el desarrollo de vacunas a base de ARNm sintéticos debían resolverse dos problemas fundamentalmente: la degradación rápida y espontánea de las moléculas de ARNm, con la consecuente producción limitada de la proteína vacunal en las células, y la inducción de una respuesta inflamatoria perjudicial por el ARN. Después de varios lustros de investigación, en el 2005 ambos autores publicaron un artículo seminal para la viabilidad de las vacunas a base de ARNm (Karikó *et al.*, 2005). En el artículo demostraron que el reconocimiento inmunológico innato del ARN por parte de tres receptores de tipo Toll (TLR3, TLR7 o TLR8) está controlado por la modificación de nucleósidos, incluida la metilación. Es decir, que la introducción en el ARNm sintético de modificaciones similares a las que ocurren naturalmente en el ARN de las células era suficiente para evitar la respuesta inflamatoria. Posteriormente mostraron que el cambio del nucleósido uridina por pseudouridina en el ARNm sintético evitaba la respuesta inflamatoria e incrementaba la producción de la proteína en las células.



https://www.science.org/content/article/mrna-discovery-paved-way-covid-19-vaccines-wins-nobel-prize-physiology-medicine?utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_campaign=ScienceAdviser&utm_content=di%E2%80%A6

Además del trabajo de los doctores Karikó y Weissman, otros estudios también fueron determinantes para el rápido desarrollo de las vacunas a base de ARNm contra la COVID-19: la formulación de un adecuado sistema para la entrega óptima del ARNm a las células (nanopartículas lipídicas) y la definición del método de estabilización de la proteína de la espícula viral que permitiera desencadenar una apropiada respuesta inmune en el huésped. Con el otorgamiento del premio Nobel, los jurados de la Academia destacaron el aporte que consideraron fundamental para el “...desarrollo de vacunas a un ritmo sin precedentes, durante una de las mayores amenazas a la salud humana en los tiempos modernos” (Comunicado de prensa, The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2 de octubre de 2022).

Los análisis retrospectivos de procesos exitosos, más aún si conducen al otorgamiento del premio Nobel, hacen parecer la estrategia escogida como la elección obvia, lo que claramente no ocurre en este caso. Efectivamente, cuando se conocieron los resultados positivos de las “pruebas de concepto” sobre el uso de ADN y ARN para el desarrollo de vacunas, la mayoría de investigaciones se concentraron en el uso de ADN, por ser más estable, y de vectores virales, por facilitar el ingreso de los ácidos nucleicos de interés a las células. En cambio el uso de ARNm como plataforma para desarrollar vacunas fue relegado e incluso descartado por muchos.

En este contexto, lo que subyace en el éxito del uso de ARNm en el desarrollo de vacunas es el tesón de un par de científicos convencidos de la importancia de sus investigaciones y decididos a vencer la resistencia de sus colegas y el poquísimo apoyo de los financiadores, que incluso los llevó a continuar en solitario con los experimentos durante muchos años, como quedó claro en las entrevistas que concedieron a www.nobelprize.org horas después de conocer el otorgamiento del premio Nobel.

En este sentido, el Dr. Weismann afirmó: “Durante los 20 años que trabajamos juntos antes de que alguien supiera qué es el ARN, o le importara, estábamos nosotros dos, literalmente uno al lado del otro en un mesón, trabajando juntos. Y hablando y discutiendo nuevos datos”. Cuando fue obligada a retirarse de la Universidad de Pensilvania, la Dra. Karikó, por su parte, decidió que la mejor forma de continuar su investigación era trabajar en la industria farmacéutica, con la compañía BioNTech, aunque ello le implicara desplazarse continuamente de su casa en las afueras de Filadelfia hasta la sede alemana de la compañía y realizar personalmente los experimentos, según lo cuenta en su entrevista: “De hecho, hice todos estos experimentos con mis propias manos, tenía 58 años, todavía estaba cultivando plásmidos y alimentando células...”.

En el futuro próximo se espera que esta plataforma permita avances en el tratamiento de otras enfermedades como el cáncer y enfermedades autoinmunes y “con suerte, este premio inspirará a las mujeres, los inmigrantes y todos los jóvenes a perseverar y ser resilientes”, como lo anhela la Dra. Karikó (entrevista concedida a la revista *Nature*, Callaway & Naddaf, 2023), quien apenas es la decimotercera mujer galardonada con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

📧 Juana Ángel, MD, PhD

Miembro correspondiente ACCEFYN

Referencias

- Callaway, E., Naddaf, M. (2023). Pioneers of mRNA COVID Vaccines Win Medicine Nobel. *Nature*, 622(7982), 228-29.
- Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H., Weissman, D. (2005). Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*, 23(2), 165-75. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
- Karikó, K., Weissman, D. (2023). Advanced information, Scientific background Discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/advanced-information/>
- 2023 Nobel Prize lectures in physiology or medicine | Katalin Karikó and Drew Weissman. <https://www.youtube.com/watch?v=DOLoFM4NwoY>