

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

Alumna: Axel Guadalupe Ceballos Salas

Materia: Biología molecular en la clínica

Docente: Dr. José Miguel Culebro Ricaldi

Octavo semestre

Periodo: Agosto- Diciembre

Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas

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

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:

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.

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 respuesta inmune es inferior y prácticamente carece de respuesta celular.

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.

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.

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.

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.

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 cuál 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 RNasas; el resto penetrará en el interior celular mediante endocitosis espontánea.

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.

Vacunas de ARN vs Vacunas de ADN

El mecanismo de acción de ambas vacunas es bastante 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.

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 RNAsas. 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.

Son diversos campos en los que las vacunas de ARN se pueden aplicar:

Inmunoterapia 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.

Tratamiento para la alergia: con alérgenos personalizados para cada paciente.

Reemplazo de proteínas mutadas.

Ingeniería genética y edición del genoma.