

EDITORIAL

El Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2023.

El 2 de octubre del 2023, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska, en Estocolmo, Suecia, anunció que el Premio Nobel en Fisiología o Medicina fue otorgado conjuntamente a Katalin Karikó y Drew Weissman “por sus descubrimientos concernientes a las modificaciones de bases (nucleosídicas), que permitieron el desarrollo de vacunas efectivas de ARN mensajero (ARNm), contra la COVID-19”. Aunque una lectura rápida del veredicto podría sugerir que se premiaba al desarrollo de la vacuna contra la COVID-19, en realidad ese no fue el caso. Por instrucciones de Alfred Nobel, el premio de Medicina se adjudicaría solo por un descubrimiento, no necesariamente por la aplicación práctica de un descubrimiento. Eso explica, por ejemplo, que los científicos que desarrollaron las vacunas contra la poliomielitis no recibieron el Premio Nobel, sino que fue adjudicado en 1954 a John F. Enders, Thomas H Weller y Frederick C Robbins “por su descubrimiento de la capacidad de los virus de la poliomielitis para crecer en cultivos de varios tipos de tejido”. Ese descubrimiento permitió la producción en gran escala, de los virus que se utilizaron más tarde en el desarrollo de las vacunas contra la poliomielitis (la inactivada inyectable de Jonas Salk en 1955 y la atenuada oral de Albert Sabin en 1961). De hecho, la única vacuna que ha ameritado un Premio Nobel fue la desarrollada contra la fiebre amarilla, concedido en 1951 a Max Theiler “por sus descubrimientos concernientes a la fiebre amarilla y como combatirla” ¹.

El Premio Nobel fue otorgado a Karikó y Weissman, por sus descubrimientos básicos en relación con modificaciones del ARNm, los cuales más tarde llevaron al desarrollo

de una vacuna contra la COVID-19 ². El contexto de dichos estudios se sitúa dentro del dogma central de la biología molecular, que estipula que la información genética codificada en el ácido desoxirribonucleico (ADN), se transcribe a ácido ribonucleico mensajero (ARNm), el cual lleva esta información genética a los polirribosomas, donde es traducida a proteínas, que cumplen una gran variedad de funciones, entre ellas, el servir como antígenos inductores de una respuesta inmune. Las vacunas generalmente presentan al sistema inmune, las proteínas virales responsables de la inducción de una respuesta inmune protectora, ya sea como virus atenuados, virus inactivados o subunidades protéicas. Desde los años 90, se ha estado investigado el uso de vacunas basadas en ácido desoxirribonucleico (ADN) como vacunas. Sin embargo, la esperanza que en una época se puso en dicha plataforma vacunal, no ha resultado en vacunas prácticas, incluyendo el hecho de que el ADN vacunal debe migrar al núcleo celular donde debe ser transcrito al ARNm correspondiente, que entonces debe migrar al citoplasma para ser traducido a la proteína viral inmunogénica. Es así como se postuló que una plataforma basada directamente en ARNm, podría ser más eficiente, cosa que se facilitó por el desarrollo de métodos eficientes para la producción *in vitro* de ARNm. Sin embargo, la molécula de ARNm es sumamente inestable y se degrada fácilmente. Además, cuando el ARNm se inyecta en las altas concentraciones, necesarias para inducir la producción de la proteína de interés, se inducen respuestas inflamatorias que serían inaceptables para una vacuna o proteína terapéutica.

Katalin Karikó nació en 1955 en Hungría, país donde recibió su PhD en 1982, y donde trabajó hasta 1985, año en el que se mudó a los Estados Unidos. En la Universidad de Pensilvania, comenzó a experimentar con diferentes formas de ARN, con el objetivo de optimizar la expresión de proteínas terapéuticas. A finales de los años 90, inició una colaboración con el norteamericano Drew Weissman, un colega inmunólogo también de la Universidad de Pensilvania, especialista en el uso de células dendríticas como mediadoras de la inducción de respuestas inmunes. En el curso de sus trabajos, Karikó y Weissman, encontraron que las células dendríticas reconocían al ARN sintético como una sustancia extraña, que llevaba a su activación y a la liberación de citoquinas inflamatorias. Se encontró que esa respuesta era mediada por un mecanismo del sistema inmune de defensa innato, que incluye los receptores de peaje (Toll-like receptors o TLR) presentes en las células dendríticas, que reconocen formas moleculares extrañas conocidas como “patrones moleculares asociados a patógenos” (“pathogen-associated molecular patterns” o PAMPs), incluyendo los TLR3 y TLR7/8, que reconocen ARN de doble cadena y ARN de cadena sencilla, respectivamente. Los investigadores galardonados con el Premio Nobel, especularon que las modificaciones postranscripcionales que ocurren en los ARN producidos de manera natural, los protegen de ese reconocimiento por el sistema inmune innato. En un artículo publicado en el 2005, demostraron que la sustitución de nucleósidos comunes usados para la síntesis del ARN, especialmente con el uso de pseudouridina (Ψ) en vez de uridina, se abolía la respuesta inflamatoria indeseable ³. En estudios que se publicaron en los años 2008 y 2010, Karikó y Weissman demostraron que el ARN así modificado, resultaba en un aumento marcado en la producción de proteínas, debido a que el ARNm modificado, evade el reconocimiento por la proteína quinasa R (PKR), una enzima que reconoce el ARN apagando el proceso de traducción ^{4,5}.

Esas observaciones representaron un cambio del paradigma en nuestro entendimiento de cómo como las células responden a diferentes tipos de ARN, produciendo el conocimiento básico que varios años más tarde, se aplicó para el rápido desarrollo de vacunas contra la COVID-19.

Aunque los descubrimientos de Karikó y Weissman fueron de importancia fundamental, se necesitaba desarrollar un método de empaque del ARNm modificado, para evitar su hidrólisis y permitir su transporte al citoplasma celular. El método de transporte que se desarrolló, es el de nanopartículas lipídicas, que se dirigen a células presentadoras de antígenos en los nódulos linfáticos, aumentando la respuesta inmune e induciendo la activación de un tipo particular de células CD4 ayudadoras ⁶. Con respecto al desarrollo de la vacuna contra la COVID-19, también debe mencionarse el trabajo de Barney Graham y colaboradores, del Centro para el Desarrollo de Vacunas del Instituto Nacional de Higiene de los Estados Unidos, que por medio de estudios de biología estructural, propusieron que ciertas mutaciones en la proteína de la espícula de los Betacoronavirus, preservaban su conformación en un estado de prefusión, mejorando su expresión y aumentando su inmunogenicidad ⁷.

Aunque el Comité Nobel decidió premiar a Karikó y a Weissman, el rápido desarrollo de vacunas contra la COVID-19 se debió a muchos años de investigación básica y aplicada, llevada a cabo por muchos investigadores, mucho antes de que se declarara la pandemia de la COVID-19 ⁸. Con las vacunas contra la COVID-19, la tecnología de ARNm demostró de una manera espectacular su seguridad y efectividad, y abrió nuevas líneas de investigación y desarrollo para el desarrollo de nuevas vacunas y proteínas terapéuticas.

José Esparza

ORCID 0000-0002-2305-6264

The 2023 Nobel Prize in Medicine or Physiology.

The 2023 Nobel Prize in Medicine or Physiology, awarded to Katalin Karikó and Drew Weissman, recognizes the fundamental discovery that the modification of bases in mRNA synthesized in vitro prevents inflammatory responses and increases protein production when it is introduced into the cell. Although these discoveries received little attention when they were published between 2005 and 2010, ten years later they made possible the rapid development of vaccines against COVID-19.

REFERENCIAS

1. **Norrby E.** Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus Vaccine. *J Exp Med* 2007. 204(12):2779-2784.
2. **The Nobel Assembly at the Karolinska Institutet.** Press Release. The 2023 Nobel Prize in Medicine or Physiology. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/advanced-information/>
3. **Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D.** Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005. 23:165-175.
4. **Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D.** Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008. 16:1833-1840.
5. **Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sanding LH, Weissman D, Karikó K.** Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acid Res* 2010. 38:5884-5892.
6. **Stuart LM.** In gratitude for mRNA vaccines. *New Eng J Med* 2021. 385:1435-1438.
7. **Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, Himansu S, Schäfer A, Ziwawo CT, DiPiazza AT, Dinnon KH, Elbashir SM, Shaw CA, Woods A, Fritch EJ, Martinez DR, Bock KW, Minai M, Nagata BM, Hutchinson GB, Wu K, Henry C, Bahl K, Garcia-Dominguez D, Ma L, Renzi I, Kong WP, Schmidt SD, Wang L, Zhang Y, Phung E, Chang LA, Loomis RJ, Altaras NE, Narayanan E, Metkar M, Presnyak V, Liu C, Louder MK, Shi W, Leung K, Yang ES, West A, Gully KL, Stevens LJ, Wang N, Wrapp D, Doria-Rose NA, Stewart-Jones G, Bennett H, Alvarado GS, Nason MC, Ruckwardt TJ, McLellan JS, Denison MR, Chappell JD, Moore IN, Morabito KM, Mascola JR, Baric RS, Carfi A, Graham BS.** SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020. 586:567-571.
8. **Dolgin E.** The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 2021. 597:318-324.