

<https://doi.org/10.24245/mim.v40iSeptiembre.8962>

## Vacunas ARNm contra COVID-19: qu'est-ce que c'est?

### COVID-19 mRNA-based vaccines: qu'est-ce que c'est?

Ulises Mercado

#### Resumen

Un brote de neumonía atípica emergió hacia finales de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, que se convirtió en pandemia. Un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2 o COVID-19) se identificó como el agente causal y en la primera semana de enero de 2020 se obtuvo la secuencia del genoma viral. En general, los coronavirus contienen una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad positiva, es decir, el ARN viral es idéntico al ARN mensajero que lleva las instrucciones del ADN a los ribosomas para la síntesis de proteínas. El genoma viral codifica 4 proteínas estructurales (M, E, N y S), de las que la proteína S (*spike*) de la COVID-19 se fija al receptor ECA-2 para ingresar al citoplasma celular. Cuando se inyecta el ARN que codifica la proteína S encapsulado en nanopartículas de lípidos, las células lo tomarán y producirán la proteína en grandes cantidades (1000 a 100,000 proteínas). La proteína S es el blanco de la vacuna ARNm para generar anticuerpos con una eficacia mayor del 90%.

**PALABRAS CLAVE:** Vacuna ARNm; COVID-19; SARS-CoV-2.

#### Abstract

An outbreak of atypical pneumonia emerged towards the end of December 2019 in the city of Wuhan, China, which became a pandemic. A new coronavirus (SARS-CoV-2 or COVID-19) was identified as the causative agent and the viral genome sequence was obtained in the first week of January 2020. In general, coronaviruses contain a single strand of ribonucleic acid (RNA) of positive polarity, which is identical to the messenger RNA that carries the DNA instructions to the ribosomes for protein synthesis. The viral genome encodes 4 structural proteins (M, E, N and S), of which the S (*spike*) protein binds to the ACE-2 receptor to enter the cell cytoplasm. When RNA encoding protein S encapsulated in lipid nanoparticles is injected, cells will take it up and produce the protein in large quantities (1000 to 100,000 proteins). The S protein is the target of the COVID-19 mRNA based-vaccines to generate immune response with > 90% efficacy.

**KEYWORDS:** mRNA vaccines; COVID-19; SARS-CoV-2.

Investigador C, ISESALUD.

**Recibido:** 21 de junio 2023

**Aceptado:** 29 de junio 2023

#### Correspondencia

Ulises Mercado  
abimer2013@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Mercado U. Vacunas ARNm contra COVID-19: qu'est-ce que c'est? Med Int Méx 2024; 40 (8): 531-534.

**ANTECEDENTES**

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, México, permanece una escultura del coronavirus (**Figura 1**), agente causal del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se hizo noticia en 2002, 2012 (MERS) y 2019 (SARS-CoV-2 o COVID-19). Entre diciembre de 2019 y principios de enero de 2020 se identificó el agente causal del brote de neumonía atípica y rápidamente se obtuvo la secuencia del genoma del nuevo coronavirus. La secuencia del genoma reveló similitud hasta del 80% con el SARS de 2002 y el SARS-MERS de 2012, todos se fijan al receptor ECA-2 mediante la proteína S (pS) y los tres coronavirus afectan las vías respiratorias inferiores. La pS tiene dos subunidades: la subunidad S1 se fija al receptor mediante el dominio de fijación (DBR, *receptor-binding domain*) y la subunidad S2 parte este dominio por proteasas (TMPRSS2) y furina para fusionarse con la membrana celular, ingresa el ARN viral con sentido positivo, se replica utilizando la maquinaria de

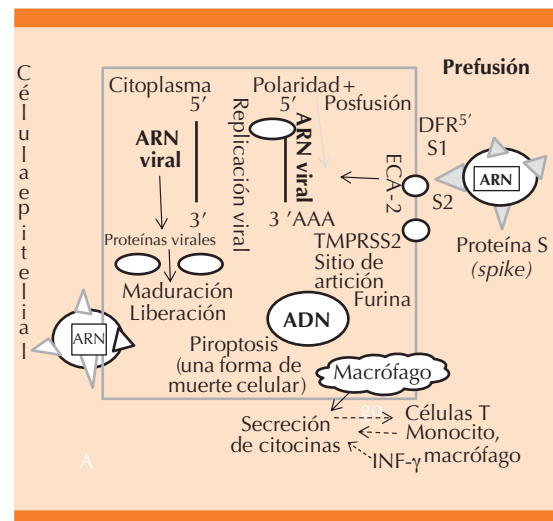


**Figura 1.** Escultura de coronavirus ubicada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, México.

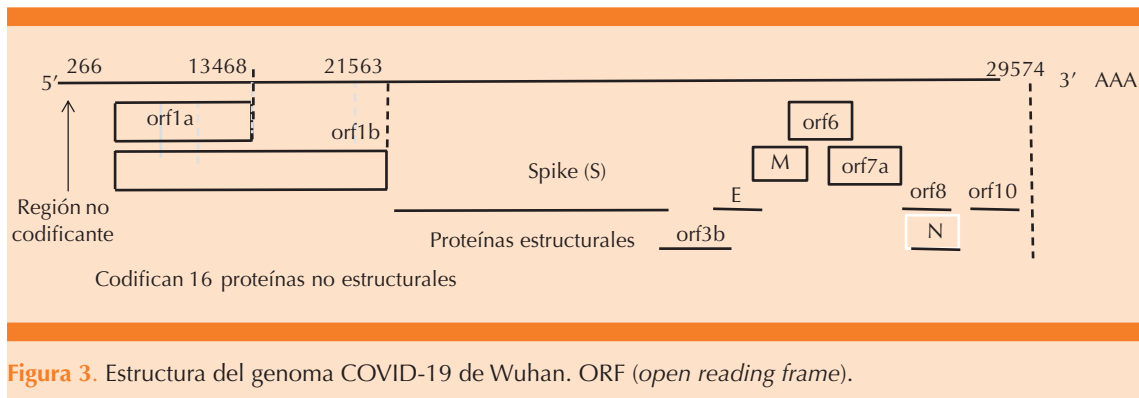
la célula infectada y empieza a producir sus proteínas virales, luego madura y es liberada. La célula epitelial muere por piroptosis, una forma de muerte celular, con participación de macrófagos alveolares y monocitos-macrófagos y linfocitos T y citocinas proinflamatorias. **Figura 2**

La **Figura 3** muestra el genoma viral con los genes que codifican las 16 proteínas estructurales y genes que codifican 4 proteínas estructurales: S (*spike*), N (núcleo-cápside), M (membrana) y E (envoltura pequeña) que figuran del extremo 5' a 3' precedidos por los marcos abiertos de lectura, ORF1a y ORF1b.

La enzima ECA-2 participa en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, metabolizando la angiotensina II (potente vasoconstrictor) a angiotensina I-7 (vasodilatador). Por inmunohistoquímica la ECA-2 se localiza en la mucosa nasal y oral, la nasofaringe, el pulmón, el riñón, el estómago, el intestino y es abundante en células epiteliales alveolares tipos 1 y 11 de pulmón y enterocitos de todo el intestino delgado.



**Figura 2.** Célula epitelial, entrada de la proteína S al receptor, autorreplicación, ensamble y liberación. Muerte celular por piroptosis.



Los estudios efectuados en animales sugirieron que los antagonistas de la ECA (captopril) y los bloqueadores del receptor de ECA-2 (telmisartán) pueden aumentar la expresión (*up regulation*) de receptores de ECA-2, con mayor disponibilidad para COVID-19. Tres estudios observacionales no apoyaron la hipótesis de que los inhibidores o bloqueadores de la ECA-2 estuvieran asociados con el riesgo de infección de COVID-19 o de enfermedad más grave entre los infectados o con el riesgo de muerte hospitalaria entre aquéllos con prueba positiva. Aunque la hipertensión y la diabetes son factores de riesgo de complicaciones de la COVID-19, los antagonistas y bloqueadores de ECA-2, al parecer, no influyen en los desenlaces de la infección viral.

### Vacunas basadas en ARNm

Desde 1990 se ha investigado la utilidad del ARN viral en la terapia del cáncer. En 2005 Katalin Kariko y Drew Weissman elaboraron moléculas de ARN que no causaban inflamación peligrosa después de inyectarlas en los tejidos de animales. En 2017 Weissman y Pardi demostraron que el ARN viral con nucleósidos modificados ingresa a las células humanas si se protege con nanopartículas de lípidos y provoca que el sistema inmunitario genere anticuerpos neutralizantes y respuesta mediada por células T. Las vacunas Pfizer BioNTech y Moderna se desarrollaron rápidamente en

menos de 12 meses desde el inicio de la pandemia (Figura 4). De acuerdo con Weissman, lo primero y probablemente más importante en las pandemias es la producción muy acelerada de vacunas. No es necesario el virus o patógeno para hacer una vacuna de ARN. Solo hay que conocer la secuencia de ese antígeno para incorporarlo en la vacuna (la secuencia se conocía desde principios de enero de 2020). Una vez que se tiene eso, el ARNm puede fabricarse muy rápidamente. Por tanto, permite una producción muy rápida y a gran escala de la vacuna. El segundo punto, dice Weissman, es que la eficacia es increíblemente alta (mayor del 90%) y una protección de casi el 100% contra la enfermedad grave.

### Cómo funciona la vacuna ARNm

Una vez secuenciado el genoma viral, se proporciona el código del antígeno de interés, en este caso, la pS de la COVID-19. Se inyecta el código genético de la pS en nanopartículas de lípidos para evitar que se degraden por proteasas y causen inflamación. Al entrar el ARN lleva el código de la pS, se replica, se sintetizan proteínas virales utilizando la maquinaria de la célula infectada y miles de virus se liberan y son reconocidos como moléculas extrañas y se produce respuesta humoral y celular contra la pS. La replicación viral también se acompaña de errores (mutaciones).

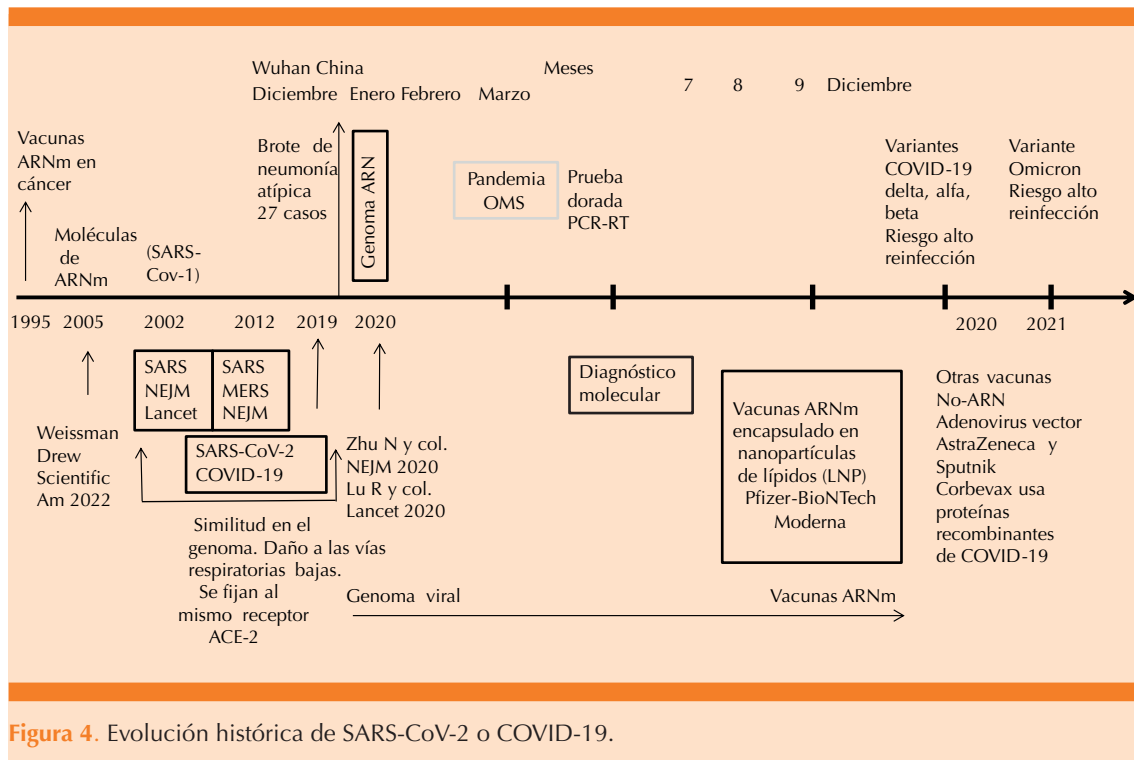


Figura 4. Evolución histórica de SARS-CoV-2 o COVID-19.

## CONCLUSIONES

La vacuna de ARNm contra COVID-19 estimula la respuesta inmunitaria contra el antígeno de interés, es decir, la secuencia de la pS. En ningún momento el virus se cultiva o se inactiva. La vacuna es sintética y no se une al ADN de la célula huésped. Una vez en el interior de la célula, se replica y utiliza la maquinaria de la célula infectada para producir sus proteínas virales. Si bien la pandemia de 2020 se controló en Estados Unidos y otros países, ahora han ocurrido mutaciones en el dominio del receptor ECA-2 sobre la superficie de las células humanas. Nuevos cambios surgirán para inhibir las mutaciones de los receptores antigénicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Editorial. Inhibitors of the renin-angiotensin-

aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2462-64. DOI: 10.1056/NEJMe2012924

2. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* 2020; 61: 1-29. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
3. Pastrian SG. Presencia y expresión del receptor ACE2 (target de SARS-CoV-2) en tejidos humanos y cavidad oral. Posibles rutas de infección en órganos orales. *Int J Odon-tostomat* 2020; 14: 501-507. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400501>
4. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens* 2020; 9: 231. doi: 10.3390/pathogens9030231
5. Hu B, Guo H, Zhou P, Li-Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
6. Li W, Moore MJ, Vasilleva N, Sul H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-54. doi: 10.1038/nature02145
7. Weissman D. Messenger RNA therapies finally arrived. *Scientific American* 2022; 326 (3): 54-55.
8. Li W, Moore MJ, Vasilleva N, Sul H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-54. doi: 10.1038/nature02145