

CONFERENCIA

La era de la COVID-19: retos y oportunidades para la ciencia*

The age of COVID-19: challenges and chances for science

Víctor Jiménez Cid¹

Académico de Número Electo de la Sección de Farmacia de la Real Academia de Doctores de España

vicjid@ucm.es

RESUMEN

Como ha puesto de manifiesto el SARS-CoV-2 y su patología asociada, la COVID-19, el impacto demográfico y sociopolítico de las pandemias ha determinado en múltiples ocasiones el devenir de la humanidad. Al mismo tiempo, muchos de los grandes avances de la Biomedicina en el último siglo son resultado del esfuerzo dedicado a combatir las enfermedades infecciosas. Un mundo globalizado e hiperconectado nos expone a un elevado riesgo de episodios pandémicos de rápida diseminación. La evaluación retrospectiva de los primeros meses de pandemia en 2020 y la subsiguiente aparición de nuevas variantes nos permite conocer en qué medida estamos preparados de manera eficaz para enfrentarnos a crisis sanitarias de esta índole. En este artículo presento reflexiones sobre las nuevas estrategias vacunales desarrolladas contra el SARS-CoV-2, con énfasis en el avance que pueden suponer suponen en el desarrollo tecnológico como base de nuevas terapias.

PALABRAS CLAVE: Pandemias, COVID-19, vacunas, SARS-CoV-2, enfermedad infecciosa, terapia génica

ABSTRACT

As SARS-CoV-2 and its associated pathology, COVID-19, have shown, the demographic and sociopolitical impact of pandemics has determined the future of humanity on multiple occasions. At the same time, many of the great advances in Biomedicine in the last century are the result of the effort dedicated to combating infectious diseases. A globalized and hyper-connected world exposes us to a high risk of rapidly spreading pandemic episodes. The retrospective evaluation of the first months of the pandemic in 2020 and the subsequent appearance of new variants allows us to know to which extent we are ready to face efficiently health crises of this sort. In this article I present reflections on the novel vaccine strategies developed to fight SARS-CoV-2, focusing on the progress they represent in technological development as a basis for new therapies.

KEYWORDS: Pandemics, COVID-19, vaccines, infectious disease, gene therapy

1.- PANDEMIAS HISTÓRICAS: CERTEZAS Y ENIGMAS SOBRE SUS CAUSAS

* Sesión académica de la RADE celebrada el 08-06-2022.

¹ Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid.

En el óleo “El triunfo de la muerte”, de Pieter Brueghel el Viejo (Museo del Prado, Madrid), el artista representa un paisaje apocalíptico en el que un ejército de esqueletos con tapas de ataúd como escudos, comandado por la muerte representada como jinete apocalíptico, tortura, amortaja y arrasa a la multitud, empujándola hacia lo que se antoja al observador de la grotesca escena la puerta del infierno. Lleno de simbolismo, este cuadro es un manifiesto de la familiaridad del hombre de su época con los episodios de mortandad masiva: las guerras y las epidemias. Una de las imágenes más poderosas, en la esquina inferior derecha del cuadro, es una pareja de amantes elegantemente vestidos, tañendo un laúd, imperturbables y ajenos al inmenso horror del resto de la escena. ¿Somos conscientes del horror que nos acecha? ¿Estamos preparados para hacer frente episodios traumáticos de impacto masivo? La Edad Contemporánea y sus espectaculares avances en Medicina parecen haber borrado de la cultura actual esta percepción, la familiaridad de la muerte. Pero el mundo globalizado nos enfrenta a nuevos riesgos. La posibilidad de que fiebres hemorrágicas de altísima letalidad como el ébola se diseminen sin control o la visión repentina de pabellones lúdicos de patinaje sobre hielo convertidos en morgues ante la saturación absoluta del sistema de atención sanitaria durante la emergencia reciente de la COVID-19 en un contexto de total incertidumbre, nos devuelven en aparente anacronismo a ese apocalipsis bruegeliano. La amenaza, los virus emergentes, ha estado siempre ahí y, ahora, en un mundo hiperconectado, puede propagarse con más rapidez que nunca.

Las reseñas históricas de la antigüedad son difíciles de escrutar teniendo en mente los parámetros de la epidemiología moderna. Sin embargo, la descripción de la terrible “plaga de Atenas” por Tucídides en la Grecia clásica en el segundo año de las guerras del Peloponeso (430 a. C), la “peste antonina” en la Roma de Marco Aurelio (165 d. C), descrita por el propio Galeno, o la peste de Cipriano, un siglo después, ponen de manifiesto fenómenos epidémicos de vasta diseminación y elevada mortalidad. Es difícil evaluar el impacto de estos episodios en el desenlace de los acontecimientos históricos (se especula que el 25 % de la población de Atenas sucumbió a la infección y que el propio Pericles falleció a consecuencia de secuelas de la enfermedad), pero queda patente que la emergencia de epidemias es una calamidad recurrente en la historia. Mientras que la naturaleza de estas infecciones de la época clásica sigue siendo motivo de controversia, a partir de la “peste de Justiniano” (541 d. C.), la “peste negra” medieval (1346 d. C.), que devastó Europa barriando la tercera parte de su población, o la pandemia iniciada en 1772, la fiel descripción de signos y síntomas reconocibles para la Medicina moderna permite establecer a la terrible bacteria *Yersinia pestis* como etiología de estos episodios. Pero, sin duda, la aparición de virus emergentes de síntomas neumónicos, menos aparentes que la peste bubónica, está detrás de otras epidemias históricas registradas y muchas más que probablemente han pasado desapercibidas a los médicos y cronistas de la Edad Media, Renacimiento y Era Moderna hasta el descubrimiento de los virus en el s. XX. Es un hecho

reconocido, por ejemplo, que la viruela esquilmó las poblaciones indígenas en América tras la llegada de los europeos. Las manifestaciones en la piel de la viruela, que cursa con un exantema que evoluciona de mácula a pápula y de ahí a vesícula y pústula, dejando cicatrices permanentes, hacían fácil identificar esta antigua enfermedad, que es patente aún incluso en la piel de momias egipcias, como la de Ramsés V (Stouhal, 1996). Sin embargo, la asignación de una etiología a la emergencia de virus respiratorios, de tipo *Influenzavirus* o *Coronavirus*, a grandes epidemias que datan de fechas históricas previas al s. XX no se fundamenta sino en especulaciones.

La “gripe española”² de 1918 es el primer evento histórico de pandemia vírica que podemos estudiar de manera retrospectiva con evidencias rigurosas. En el momento de su emergencia la naturaleza de los virus respiratorios era aún desconocida. Hasta la década de 1930 no se describiría el virus de la gripe. Por tanto, en la época se atribuyó al bacilo de Pfeiffer (*Haemophilus influenzae*) como el causante de la enfermedad. De hecho, el aislamiento de este patógeno era común en los pacientes graves, puesto que el virus predisponía a neumonías bacterianas secundarias que, en la era pre-antibiótica, eran casi siempre mortales. Los datos de la pandemia de 1918 son escalofriantes. Tres ondas epidémicas sucesivas en 2018-19, la más mortal en el mes de noviembre de 2018, acabaron con la vida de al menos 50 millones de personas (Taubenberger JK, 2006), al menos un 2,5% de la población global. La etiología del virus gripal H1N1, cuyos descendientes persistieron como gripe estacional hasta el surgimiento de la gripe “asiática” H2N2 en 1957, se determinó mediante seroepidemiología, al constatar que los supervivientes a la pandemia del 18 mantenían en la década de los 30 anticuerpos frente al virus, recién descubierto (Shope, 1936).

Uno de los grandes hitos de la virología en la última década del s. XX fue la obtención de la secuencia del virus de la gripe H1N1 de 1918. Se trata de un virus de cuyo genoma es de ARN, un ácido nucleico tremendamente lábil. Así como es posible recuperar fácilmente ADN de restos arqueológicos, el ARN no se conserva. Sin embargo, un equipo norteamericano fue capaz de recuperar ARN de una muestra de pulmón de un soldado norteamericano de 21 años fallecido de gripe en noviembre de 1918 en Carolina del Norte, conservada en parafina (Taubenberger, 1997), a lo que se añadieron secuencias de muestras obtenidas por el tenaz investigador sueco Johan Hultin, que protagonizó un episodio célebre para la ciencia al recuperar ARN del virus de los pulmones de una mujer inuit enterrada en el permafrost víctima de la pandemia, que había acabado con 72 de los 80 habitantes de Brevig Mission (Alaska) (Reid HR, 1999). Gracias a herramientas genéticas generadas por los investigadores Peter Palese y el burgalés Adolfo García Sastre en el hospital Mount Sinai de

² El sobrenombre de “gripe española”, por la que se conoce a la pandemia de 1918 se debe al hecho de que otros países, inmersos en las últimas escaramuzas de la I Guerra Mundial no facilitaban datos epidemiológicos y la prensa norteamericana solo se nutría de datos sobre la virulencia de la epidemia de España, nación neutral en la contienda.

Nueva York, el virus de 1918 pudo ser “resucitado” y caracterizado, revelando al fin algunos de los secretos de su inusual virulencia.

Todo incitaba a pensar, por tanto, que la siguiente gran pandemia vendría de la mano de un nuevo “salto antigénico” de un virus de la gripe A. ¿En qué consiste el salto antigénico? Estos virus incluyen tipos zoonóticos que circulan en aves y mamíferos, tanto salvajes como de granja. Tienen la peculiaridad de que su genoma está fragmentado en ocho piezas, de modo que la desafortunada co-infección de un hospedador accidental, como puede ser un cerdo, por dos tipos de virus de origen porcino, aviar o humano, convierte a este hospedador fortuito en una fábrica viva de variantes insospechadas del virus por combinación de fragmentos génómicos de distintos orígenes. El azar puede determinar que alguna de ellas, con características antigénicas totalmente nuevas para nuestro sistema inmunitario, se propague con éxito en la especie humana. En el año 2009, de hecho, ocurrió de nuevo, causando una gran alarma. Aunque el nuevo virus H1N1 generado resultó más virulento que los virus de gripe estacional circulantes, su letalidad afortunadamente no fue comparable a la del virus de 1918. Menos probable parecía, a pesar del sobresalto causado por el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) en 2003, que el próximo episodio pandémico de consecuencias catastróficas fuera a estar causado por un coronavirus. La naturaleza juega a menudo con el elemento sorpresa.

Los coronavirus forman una amplia familia de virus que circulan en especies animales. Desde los años 30 del s. XX se les asoció con los síndromes de la hepatitis murina y la bronquitis aviar en el ámbito veterinario. En 1965 se reconoció por primera vez su implicación en infecciones respiratorias estacionales humanas, siendo responsables, junto con rinovirus y adenovirus, de muchos de los catarros, rinitis y faringitis que sufrimos anualmente. Su genoma también es de ARN, de hecho, se trata del genoma de esta naturaleza más grande y complejo entre los virus patógenos humanos. Al codificar un importante elenco de genes propios es mucho más estable que el de los virus de la gripe, lo que no significa que esté exento de plasticidad y capacidad de adaptación, como se ha demostrado en los últimos años con la rápida aparición de variantes de SARS-CoV-2. Por tanto, los nuevos tipos de coronavirus pandémicos no surgen por la combinación de genes de virus zoonóticos de distintos orígenes, el temido “salto antigénico”, sino simplemente por “salto de especie”. Este fue al menos el origen admitido, a partir probablemente de civetas, del amago de pandemia causado por el SARS-CoV-1 en 2003, afortunadamente controlada mediante un estricto cierre de fronteras y control de brotes. También el temido MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio), descrito en 2012, se transmite al ser humano desde los camélidos, que son su reservorio natural. Por fortuna, al igual que ocurre con otras zoonosis que originan neumonías muy graves al contagiarse de manera fortuita al ser humano, como la gripe aviar H5N1, la transmisibilidad persona-persona del MERS es muy limitada. No obstante, los epidemiólogos advierten que un salto de especie eficaz debido a

cualquier mutación en favor de la transmisibilidad de estos virus zoonóticos en la especie humana sería la semilla de nuevas pandemias de consecuencias imprevisibles, como acabamos de sufrir en 2020. ¿Estamos más preparados ahora para la emergencia de nuevos virus pandémicos?

Una posibilidad abierta a debate es que las epidemias de SARS y COVID del s. XXI no sean un signo exclusivo de nuestros tiempos y que los coronavirus emergentes estén detrás de pandémicas históricas previamente atribuidas a la gripe. El profesor emérito de la Universidad de París Patrick Berche (2022) defiende la hipótesis de que la “gripe rusa”³ de 1898, un episodio pandémico bien documentado y previamente atribuido a un virus gripal H3N2, pudo ser en realidad la emergencia del coronavirus HCoV-OC43. Mucho más benigna que la gripe de 1918, con una letalidad similar a las otras dos pandemias gripales del s. XX, la “gripe asiática” H2N2 de 1957 o a la “gripe de Hong Kong” H3N2 de 1968, la gripe rusa desarrolló al menos cuatro ondas epidémicas entre 1889 y 1894, causando un millón de muertes a nivel global, un patrón más persistente que el de los virus gripales, que estacionalizan al año siguiente a su aparición. La comparación de las secuencias genómicas del virus catarral HCoV-OC43 y el virus de la diarrea bovina BCoV pone de manifiesto una relación muy cercana, permitiendo datar el salto de especie desde la vaca al ser humano en torno a 1890. La descripción de la clínica, con cuadros respiratorios, gastrointestinales y neurológicos, incluida la anosmia (Brüssow H, 2021), también apunta a cierto paralelismo con la COVID-19. No es descartable por tanto que la gripe rusa fuera en realidad un episodio comparable al que sufriríamos 130 años más tarde. Demasiadas incógnitas. Conocer el origen de estos virus es clave para el diseño de estrategias de prevención eficaces.

2.- LA PANDEMIA DE COVID-19 EN RETROSPECTIVA

2.1.- El origen de la pandemia: las “doce letras que cambiaron el mundo”

Jacques Monod, en su célebre ensayo “El azar y la necesidad” aborda la naturaleza estocástica de ciertos fenómenos biológicos, en concreto los que rigen la evolución de los seres vivos afirmando que *“La incertidumbre en lo que respecta a una mutación es en sí un acontecimiento microscópico, cuántico, al que por consecuencia se aplica el principio de incertidumbre. Acontecimiento pues esencialmente imprevisible por su misma naturaleza”*⁴. Los eventos de recombinación genética y mutación al azar que condicionan la evolución de los virus es un buen ejemplo. En un estudio diseñado para estimar la diversidad de virus

³ En este episodio los primeros datos de morbilidad masiva provienen del Imperio Ruso. Una gran parte de la población cayó enferma, incluido el propio zar Alejandro III, y las fábricas y escuelas se cerraron. En enero de 1890 la enfermedad se había extendido por toda Europa.

⁴ El azar y la necesidad. Ensayo sobre la filosofía natural de la biología moderna, Barral Editores, Barcelona 1963.

zoonóticos existentes se recogieron ejemplares de zorro volador indio, *Pteropus giganteus*, y buscaron secuencias víricas. Encontraron que, en esa especie concreta de murciélago, se podían identificar 58 especies de virus. Asumiendo que conocemos 5.486 especies de mamíferos, existirían al menos 320.000 virus sólo en mamíferos (Anthony SJ, 2013). A estos habría que añadir los que infectan a las 18.000 especies de aves que existen y las de otros vertebrados, como los reptiles (10.000 especies), etc. Se conocen unas 220 especies de virus que pueden infectar a la especie humana, pero ¿cuántos más pueden dar de manera más o menos inmediata un salto de especie desde otros animales amenazando nuestra salud? Es difícil de prever, pero es obvio que nuestra relación con la biodiversidad no es óptima y que los riesgos que conlleva nuestro comportamiento son elevados, tal como nos alertan los expertos en Salud Global. Los denominados mercados húmedos, en los que se comercializan sin garantías de higiene animales vivos y muertos de origen salvaje o doméstico de diversos orígenes en un contexto de hacinamiento es un paradigma de situación de riesgo extremo.

En el caso del SARS-CoV-2, su génesis ha sido motivo de debate, teorías de la conspiración y serias confrontaciones geopolíticas en el plano dialéctico entre las grandes potencias, lo que acentúa la importancia de obtener evidencias científicas que soporten una hipótesis sólida sobre su origen. El análisis genómico del virus muestra que es fruto de diversos eventos de recombinación. La secuencia zoonótica más cercana corresponde al coronavirus RaTG13, precisamente aislado de murciélagos, en este caso del género *Rhinolopus*. Una de las hipótesis que se manejan es que el virus de murciélagos recombinase con un virus procedente de pangolines en un hospedador intermedio que desconocemos, quizás una civeta o un mapache, dando lugar a un virus capaz de saltar a la especie humana. Estos animales son comunes en los mercados húmedos de Oriente, como el de Huanan, en Wuhan, donde oficialmente se inició el brote. La comunidad científica favorece casi unánimemente esta hipótesis, o la de un salto de especie directo desde murciélagos, incluso en ausencia de pruebas definitivas: el origen natural no solo es el mecanismo probado más común de aparición de virus emergentes sino que resulta una tesis pedagógica para la instauración, como medida de prevención, de políticas de respeto al medio ambiente y gestión sostenible de los recursos naturales de cara a la conservación de la biodiversidad y, por extensión, de la salud del planeta. Dicho esto, el escape de un virus de laboratorio por una praxis deficiente en la observación de las medidas de bioseguridad no es imposible. De hecho, la gripe estacional H1N1 que circula en nuestros inviernos desde 1977, descendiente del virus del 1918, resurgió tras su extinción en 1957 (desplazada por el virus H3N2 surgido por salto antigénico ese año) y la teoría más aceptada es que pudo escapar de un laboratorio en la URSS, aunque las circunstancias concretas jamás se han aclarado de forma satisfactoria. Si bien es cierto que las medidas de bioseguridad de 1977 no son comparables a las de 2019, es cierto que recientemente se han desarrollado potentes herramientas de edición genómica que podrían utilizarse para generar recombinantes o mutantes de ganancia de

función, útiles en estudios de virulencia, sin que queden huellas en el genoma del virus distintas a las que hubiera dejado la naturaleza. Sin embargo, tampoco hay evidencias de que el SARS-CoV-2 proceda del Instituto de Virología de Wuhan, donde científicos muy competentes trabajaban con este tipo de virus. A pesar de que la escasa transparencia de las autoridades chinas en el esclarecimiento de este asunto alienta a los defensores de esta hipótesis, en la actualidad se considera como más probable, como he apuntado, un origen natural, como el unánimemente adscrito a su predecesor, el SARS-CoV-1 de 2003. Muchos virólogos consideran que es muy posible que el virus o una versión menos virulenta de éste circulara durante meses desapercibido entre la población humana antes de producir contagios masivos y ser detectado en diciembre de 2019.

A nivel molecular, la clave del salto de especie reside en la capacidad de las espículas del virus (esas protuberancias de naturaleza glicoproteica que forman la “corona”) para reconocer un receptor compatible en las células del nuevo hospedador. Ese receptor en nuestras células es ACE2, una proteína implicada en funciones fisiológicas en nuestro sistema renina-angiotensina que se presenta en la superficie de las células en la mayoría de nuestros tejidos. Diversos estudios moleculares prueban que los posibles precursores del SARS-CoV-2, como el virus RaTG13 aislado en murciélagos, ya tenían la capacidad latente de unir el receptor humano, probablemente desde hace décadas. ¿Qué aporta la hipotética recombinación con un virus de pangolín para consolidar el salto de especie? ¿Cuál es la principal diferencia entre la espícula de SARS-CoV-1, que utiliza el mismo receptor, y la de SARS-CoV-2? La respuesta a ambas preguntas es la presencia en el SARS-CoV-2 de un sitio de procesamiento por furina.

La furina es una enzima de nuestras células con actividad endoproteasa. Trabaja en la ruta secretora celular, en el aparato de Golgi, procesando algunas de nuestras proteínas para su maduración, entre ellas la hormona paratiroidea, la albúmina, factores de crecimiento, etc. Pero también es utilizada por microorganismos patógenos en su favor. La toxina del ántrax requiere un procesamiento por furina; los virus del papiloma, el dengue, el ébola o el VIH, así como algunos tipos del virus de la gripe (en concreto la temida gripe aviar H5N1), la utilizan en su maduración. En el caso del SARS-CoV-2, las espículas pre-procesadas por furina tienen más plasticidad a la hora de reconocer el receptor y, por tanto, aumentan su capacidad infectiva. Si bien el linaje de coronavirus zoonóticos de los que deriva el SARS-CoV-2 carece de una diana de furina en la estructura de su espícula, esta característica es común en otros coronavirus, como el MERS o el anteriormente mencionado HCoV-OC43. La introducción de esta modificación mediante recombinación en una espícula que ya tenía de manera intrínseca una alta afinidad por el receptor humano puede haber sido el fenómeno crítico que favoreció el salto de especie.

El evento concreto de recombinación incorpora 12 bases nucleotídicas al genoma en la región “bisagra” del gen S (Spike), que codifica la espícula: CCUCGGCGGGCA. Este cambio inserta cuatro aminoácidos nuevos en esa región: prolina(P)-arginina(R)-arginina(R)-alanina(A). La primera de esas argininas genera en la secuencia de la espícula el patrón RxxR que la furina reconoce y procesa. De ahí que tras la primera caracterización molecular del virus en plena alerta pandémica los divulgadores hablaran de “las doce letras que cambiaron el mundo”. El propio Monod apuntaba que el principio de incertidumbre no era fácilmente aceptado por la ciencia moderna: *Einstein decía no poder admitir que «Dios juegue a los dados»*. Los eventos genéticos son azarosos, pero podemos aún actuar sobre el contexto en que se producen a fin de evitar la selección de las mutaciones que constituyan una amenaza. Actuando sobre el ambiente, evitando situaciones de riesgo desde el conocimiento científico, podemos tener un margen para la prevención de la aparición de nuevas pandemias.

2.2.- La entrada y expansión del SARS-CoV-2 en España

Cuando escribo estas líneas, tras casi tres años de pandemia, se contabilizan oficialmente casi 7 millones de fallecimientos a nivel global por causa de la COVID-19, 115.000 de ellos en España. Una comisión de expertos ha estimado recientemente que la mortalidad acumulada global de la infección podría superar los 17 millones de víctimas (Sachs JD, 2022). Desde el 28 de marzo de 2022 en España se considera superada la fase aguda de la pandemia, a pesar de que nuevas variantes del virus continúan sucediéndose en ondas epidémicas consecutivas. El virus apenas ha moderado su patogenicidad. Por el contrario, ha aumentado de manera considerable su potencial de transmisión respecto al virus original que en 2020 puso en jaque a la humanidad. Sin embargo, ya no se encuentra con una población inmunológicamente “naïve”. La memoria inmunitaria producida por la vacunación y/o por el contacto previo con el virus nos protege en gran medida de desarrollar la enfermedad neumónica grave y el shock inflamatorio responsables de la elevada mortalidad de la primera onda epidémica. La población ha normalizado su relación con el virus, conoce las medidas de prevención y en consecuencia actúa individualmente según su conciencia. Los equipos médicos se han sobrepuesto a la presión inicial y dominan los protocolos clínicos para gestionar los pacientes COVID, asumiendo que, en función de la incidencia poblacional generada en cada nuevo embate del virus, deberán contar con más o menos ingresos en planta y en unidades de cuidados intensivos con un cuadro de neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2. Superado el trauma psicosociológico, asumidas las pérdidas humanas y económicas, vivimos simplemente con un virus respiratorio más. El HIV marcó las pautas de comportamiento de una generación. Ahora la COVID-19 condiciona a la de sus hijos, aunque el trauma del pánico y la incertidumbre de los primeros meses, e incluso el shock post-traumático ya se han desvanecido. Es necesario viajar en el tiempo para hacer unas reflexiones sobre el grado de preparación que teníamos frente a este tipo de crisis.

Ocho de marzo de 2020. Han pasado apenas tres meses desde que China informara oficialmente del primer fallecimiento por un nuevo virus neumónico. La sombra de lo que ocurrió 15 años antes con el SARS planea sobre los expertos en salud pública y los sistemas de vigilancia epidemiológica se ponen en alerta. A pesar de la menor letalidad de este nuevo coronavirus respecto al anterior, desde el 30 de enero la OMS lo ha declarado “emergencia de salud pública”. China ha construido un enorme hospital de emergencia en Wuhan en tiempo record, Italia aísla a 16 millones de personas en el Norte del país para frenar la catástrofe sanitaria. En España, el debate político-epidemiológico se centra en la pertinencia de celebrar eventos multitudinarios, como las manifestaciones del Día de la Mujer, mezclando cuestiones sanitarias con cuestiones ideológicas, ignorantes de la debacle que se avecina. Tres días después la OMS declararí la pandemia y el día 15 se decreta el confinamiento y el estado de alarma, con las consecuencias políticas, jurídicas, económicas y sociales derivadas. El confinamiento se mantendría 99 días. Juzgar si se hizo lo correcto, con los criterios y garantías adecuadas, y si se hizo a tiempo para evitar una catástrofe mayor, requiere un análisis en el que la perspectiva adoptada condicionará indefectiblemente las conclusiones. Sin duda, desde el punto de vista sanitario, la falta de previsión en los primeros momentos de la crisis pandémica fue manifiesta.

Me basaré en resultados del excelente trabajo del grupo liderado por el investigador Iñaki Comas, basado en la comparación de la secuencia de genomas completos del virus de muestras aisladas antes y después del 15 de marzo de 2020, cuando se hizo efectivo el confinamiento (López MG, 2021). De esta manera es posible seguir la microevolución del virus y dar respuesta a preguntas como cuántos eventos de introducción del virus en España hubo entre enero y marzo de 2020. Este detalle es importante. Las herramientas para detectar el virus mediante pruebas moleculares (PCR) estaban disponibles desde la publicación del protocolo por la OMS el 15 de enero. Con un número pequeño de introducciones podría plantearse la contención de manera eficaz de la progresión de la epidemia, lo que hubiera requerido un sistema bien organizado de detección precoz y rastreo y confinamiento de contactos, siempre que el personal sanitario estuviera bien protegido e instruido para evitar el contagio. Si, por el contrario, el número de eventos de introducción fuese muy grande, la hipotética capacidad de contención de brotes del sistema de Salud Pública se vería drásticamente reducida. Lo que revela el análisis *a posteriori* es que se subestimó el número de introducciones. El 15 de marzo de 2020 el recuento oficial de fallecidos por COVID-19 en España era de 289 personas, con la alarmante tendencia al alza que ahora conocemos. Lejos de revelar un único “caso índice” o “paciente cero” en España, el análisis y comparación de 2170 secuencias de muestras de virus tomadas antes del 15 de marzo muestra que hubo al menos 519 eventos distintos de introducción del virus en el país. De haber analizado más secuencias, se hubieran determinado incluso más eventos. Comparando con secuencias víricas del mismo periodo en otros países se concluye que la mayoría de las introducciones

tuvieron lugar desde Italia, aunque un número muy significativo provenían de Holanda, Reino Unido y Austria. En la segunda mitad de febrero de 2020 se produjo una media de 11.000 entradas diarias de pasajeros por vía aérea en España procedentes de Italia, donde la situación epidemiológica comenzaba a ser crítica. El partido de fútbol de la Liga de Campeones entre los clubes de Atalanta de Bérgamo y Valencia, celebrado en Milán, al que viajaron 2.500 aficionados españoles, fue probablemente fuente de múltiples introducciones del virus. El trabajo de Comas y colaboradores, además de corroborar la implicación de estos casos importados en el origen de brotes, detecta otros eventos de “supercontagio”, como un funeral multitudinario en Vitoria-Gasteiz. De manera independiente a la introducción múltiple, dos linajes concretos eran ya responsables del 44% de las transmisiones en marzo de 2020 y se hallaban distribuidos por varias comunidades autónomas, lo que indica una implantación muy temprana de estos linajes, probablemente en enero, seguida de una diseminación muy importante del virus por el territorio nacional. De haberse conocido estos datos a tiempo real, habríamos sabido que la contención mediante detección precoz y control de brotes era ya inútil y, lógicamente, es probable que se hubiera adelantado el cierre de fronteras con regiones de alta incidencia, más allá del mero control de temperatura que se implementó en los aeropuertos.

¿Cómo de eficaz fue el confinamiento impuesto el 15 de marzo en el control de la transmisión? Hay muchas maneras de enfrentarse a una crisis pandémica de estas características. En un extremo está la política “COVID cero”, la más cercana a las recomendaciones de la OMS para controlar la enfermedad, basada en el control exhaustivo de brotes mediante diagnóstico precoz y seguimiento de casos y contactos. China es el paradigma de esta política, que dicta confinamientos estrictos ante la aparición de brotes regionales y antepone la política de Salud Pública a la economía o a la libertad individual. Esta política no es sostenible en regímenes no autoritarios y el coste económico de la estrategia de prevención es muy elevado. El otro extremo, adoptado en un primer momento por mandatarios de naciones como el Reino Unido y Brasil consiste en lograr cuanto antes la “inmunidad de grupo”: dejar circular el virus aceptando el coste en vidas humanas a fin de evitar frenar la actividad productiva y perjudicar la economía. Algunos de estos líderes reconocerían más tarde o más temprano su error al constatar que, más allá de cuestiones éticas, el coste provocado por la presión hospitalaria en el sistema sanitario ante tal escenario pandémico resulta inasumible. Entre estos dos escenarios extremos hay múltiples posibilidades, que integran estrategias de vigilancia epidemiológica mediante aplicaciones móviles, uso de mascarillas, campañas de educación de la población, confinamientos parciales, prohibición de reuniones masivas, instrucciones de distanciamiento social, etc. Los expertos las han catalogado en dos categorías intermedias: estrategias “de mitigación” o “aplanamiento de la curva”, menos drásticas, y estrategias “de supresión”, más restrictivas (Sachs JD, 2022). El 15 de marzo de 2020, el Gobierno de España adoptó la medida extrema

de confinamiento total, si bien no como estrategia preventiva, en línea con la política “COVID cero”, sino paliativa, en línea con las estrategias ahora catalogadas como “de supresión”. La medida fue adoptada, con diversos matices respecto a la mayor o menor aplicación de restricciones, por la práctica totalidad de las naciones occidentales. La transmisión comunitaria cayó radicalmente desde el 15 de marzo en España. El balance oficial de fallecimientos por COVID en la primera onda epidémica en España (marzo-junio 2020) ronda las 30.000 personas, cifra que probablemente es optimista respecto a una realidad que puede rondar las 45.000 víctimas. De no haber tomado estas medidas drásticas, las estimaciones de mortalidad hubieran multiplicado por 10 este balance solo en el primer pico epidémico (Flaxman S, 2020). En definitiva, el confinamiento salvó cientos de miles de vidas como solución de emergencia ante una situación epidemiológica que las naciones del mundo occidental, incluida España, carentes de planes de emergencia pandémica eficaces, no supieron dimensionar a tiempo. No obstante, la política de confinamiento estricto fue tan eficaz que los linajes que circularon en España hasta ese momento se habrían extinguido totalmente en junio de 2020 (López MG, 2021). Fueron nuevos linajes, introducidos en el verano de 2020 tras la apertura de fronteras, los responsables de la segunda onda epidémica en verano-otoño de 2020 (Hodcroft EB, 2021), cuya mortalidad resultó también considerable, al no disponer aún de vacunas. Afortunadamente, la solución llegaría pronto: en el año 2021 fuimos testigos de una campaña de vacunación sin precedentes en la historia.

3.- LA VACUNA: UNA CARRERA CONTRA EL VIRUS

3.1.- La vacunación como paradigma del control de la enfermedad infecciosa

En la primera década del s. XX, la España de la generación del 98, uno de los signos de la *decadencia* denunciada por Ortega y Gasset era la elevada mortalidad infantil. El 18% de los bebés fallecía en el nacimiento o durante el primer año de vida y, de los supervivientes, otro 15% moría antes de cumplir los 5 años. La tuberculosis, la difteria, la viruela, la polio, la meningitis, el tifus, el sarampión y una larga lista de enfermedades ya casi olvidadas acababan con la vida de uno de cada tres niños incluso en situaciones normales, en ausencia de emergencia pandémica. Sin duda, en el invierno de 1918 a estos datos escalofriantes se sumaría un exceso de mortalidad que afectaría también a personas jóvenes, de entre 20 y 40 años. Los testimonios de la tremenda mortalidad infantil son innumerables. En un reciente viaje a Portugal, por ejemplo, aprendí que dos de los tres niños protagonistas del milagro de Fátima enfermaron de neumonía en fechas compatibles con el pico epidémico de la “gripe española” y dos de ellos fallecieron. Más adelante, en la década de 1930, la Dirección General de Sanidad de la República Española lanzó una campaña para el fomento de la salud infantil. Uno de sus lemas era “*la madre sana comunica a sus hijos la alegría de vivir*”. En ausencia de

vacunas eficaces para prevenir las enfermedades infecciosas y de antibióticos para tratarlas, poco más se podía hacer para combatir infecciones potencialmente mortales que promover un estilo de vida higiénico y saludable. Pero, por una parte, la aparición de la penicilina de Fleming en los últimos años de la II Guerra Mundial, seguida de la estreptomina de Waksman y otros antibióticos; y, por otra parte, el paulatino desarrollo de vacunas frente a las principales infecciones infantiles en la segunda mitad del siglo daría lugar a un descenso vertiginoso en la mortalidad infantil. A finales del s. XX, la mortalidad en el primer año de vida se habría reducido en España a la centésima parte.

Es curioso constatar que la vacunación, paradójicamente, sea una práctica profiláctica médica que precede en más de un siglo a las disciplinas científicas que la fundamentan: la inmunología y la virología. La introducción de la vacuna frente a la viruela por Jenner en 1798 es un ejemplo de ciencia empírica y se produjo más de un siglo antes que la caracterización de los primeros virus y el descubrimiento de los anticuerpos. Más allá de su implementación pionera, la inmunización frente a la terrible viruela se considera un paradigma en el campo de la vacunología, especialmente porque la disponibilidad de una vacuna histórica eficaz permitiría abordar una campaña de erradicación global coordinada por la OMS que culminó en 1979 con la declaración en Somalia del último caso de viruela humana. Además, la Real Expedición Filantrópica acometida durante el reinado de Carlos IV por Balmis y Salvany (acompañados por Isabel Zendal a cargo de los 22 huérfanos reservorios del virus) para llevar la vacuna de Jenner a Latinoamérica y Filipinas fue la primera campaña de salud global que registra la historia. Etimológicamente, la palabra “vacuna” procede del hecho de que eran las lesiones producidas por la viruela vacuna el origen de este fármaco pionero. El éxito se debe a la fortuna de que el virus de la viruela vacuna, inofensivo para las personas más allá de las lesiones cutáneas en el lugar de inoculación por escarificación, indujese una inmunidad eficaz frente al letal virus de la viruela humana. A esto hay que añadir el hecho de que no exista reservorio animal para el virus de la viruela humana, lo que permitió que su erradicación de la población humana supusiera su extinción. Con otros virus zoonóticos o más proclives al salto de especie la erradicación no es una tarea abordable. En cualquier caso, las vacunas son nuestra principal herramienta para el control de las infecciones de etiología vírica. Por orden cronológico de aparición, la rabia, la polio, la gripe, el sarampión, la rubéola, la parotiditis, la fiebre amarilla, las hepatitis A y B, encefalitis endémicas, la varicela y el zóster, los tumores de cérvix causados por papilomavirus, las gastroenteritis por rotavirus y la COVID-19, así como múltiples infecciones de interés veterinario importantes para nuestra alimentación son, hoy en día, afortunadamente, mitigadas y controladas mediante vacunación.

3.2.- Vacunas frente a la COVID-19: variantes y evasión de la inmunidad

La crisis de la COVID-19 ha planteado desafíos sin precedentes. Nunca en la historia se había desarrollado una vacuna frente a un virus emergente durante una crisis pandémica a tiempo real. El tiempo que transcurre desde que una estrategia vacunal inicia su andadura en la fase preclínica, mediante ensayos preliminares *in vitro* o en animales de experimentación, hasta que se aprueba por las agencias de medicamentos en función de una exhaustiva evaluación de su seguridad y eficacia determinada por las fases I-III de ensayos clínicos y finalmente se distribuye a la población (la llamada fase IV o de farmacovigilancia) suele ser de 10 años por término medio. En 2020-21, en tan solo un año, se desarrollaron y aprobaron no solo una, sino varias vacunas frente al SARS-CoV-2. La situación de excepcionalidad contribuyó a la inusual aceleración del proceso, alimentada por diversos factores: (1) El coste socioeconómico de las medidas preventivas drásticas (cierre de fronteras y confinamientos severos con consecuencias en la actividad productiva y el comercio) podría mitigarse con una inversión extraordinaria en investigación y desarrollo en este campo. O, dicho de otra manera, en referencia a los escenarios de gestión de la pandemia arriba expuestos, lograr la “inmunidad de grupo” mediante vacunación universal sería la solución ideal para la crisis, sin el coste de vidas humanas y la presión hospitalaria que supondría conseguirla de manera natural. Desde el punto de vista socioeconómico, en definitiva, el pronto desarrollo de la vacuna era una inversión en la que las instituciones y empresas no debían escatimar recursos. (2) Un aspecto clave para entender el desarrollo “relámpago” de estas vacunas es que en realidad no se parte de cero. Durante los 15 años previos, la crisis del SARS había catalizado, junto con importantes avances en el campo de la virología, el conocimiento suficiente para abordar el desarrollo de estrategias vacunales. Por otra parte, las tecnologías triunfantes en esta crisis, los vectores adenovirales recombinantes (Janssen, Astra Zeneca, Gamaleya) y la formulación de ARN en nanopartículas lipídicas (Moderna, Pfizer-BioNtech), se habían gestado tras décadas de desarrollo y esperaban una oportunidad para demostrar su utilidad. (3) Fue capital asimismo la relajación de los estrictos plazos y protocolos necesarios para aprobación de estos fármacos por agencias como la FDA norteamericana o la EMA, enfrentadas a duras críticas en ciertos momentos de la crisis, especialmente por cuestiones de seguridad por parte de los colectivos más reticentes de la sociedad. Por primera vez se solaparon de manera sistemática ensayos en fase I, fase II y fase III, que se fueron revisando y evaluando a tiempo real por las agencias, lo que supuso una aceleración frenética y sin precedentes de los estrictos trámites burocráticos. Excepcionalmente, las multinacionales comenzaron a producir millones de dosis antes de completar la fase II de ensayos clínicos, es decir, en cuanto existía una evidencia medianamente sólida de que las nuevas estrategias vacunales podían ser eficaces y carentes de efectos secundarios importantes.

La carrera por las vacunas frente a la COVID-19 comenzó siendo una carrera de velocidad y ha ido evolucionando hacia una carrera de resistencia. En los primeros momentos se necesitaba una vacuna eficaz de manera urgente. Aquellas estrategias que combinaban una buena eficacia con un fácil escalado en producción industrial para disponer con celeridad de millones de dosis se llevaron el gato al agua. La evolución de la pandemia, ante la rápida aparición de variantes del virus que burlan la inmunidad generada por variantes anteriores, exige ahora el desarrollo de vacunas que (más allá de prevenir en gran medida la enfermedad grave, reto conseguido con las ya disponibles) (1) impidan la transmisión, (2) sean lo más eficaces posible antes las nuevas variantes que indefectiblemente circularán en lo sucesivo, y (3) permitan, en función de su coste de producción y facilidad de conservación y transporte, llegar a países en vías de desarrollo. En verano de 2022 se contabilizaban 356 candidatos vacunales, de los cuales 34 estaban ya en uso en distintas partes del globo y 138 se hallaban en ensayos clínicos: 39 en fase I, 32 en fase I/II, 18 en fase II y 40 en fase III [fuente, base de datos según Shrotri *et al.* (2021)]. Solo aquellas que demuestren una clara ventaja sobre las ya aprobadas tendrán una eventual salida al mercado y, probablemente, los plazos para su aprobación no sean comparables en su brevedad a los que hemos vivido en la fiebre del primer año pandémico.

Las formulaciones vacunales que fueron aprobadas tan pronto como el 21 de diciembre de 2020 y el 6 de enero de 2021 por la EMA fueron las basadas en ARN, propuestas por BioNTech/Pfizer y Moderna, respectivamente. A ellas siguieron inmediatamente las basadas en vectores adenovirales recombinantes, propuestas por Astra Zeneca y Janssen. Pasaría un año desde la aprobación de la primera vacuna para que se diera luz verde a una quinta, producida por Novavax y basada en proteína recombinante formulada en nanopartículas, el 20 de diciembre de 2021. En todos los casos, el antígeno es la espícula del SARS-CoV-2, es decir, la proteína S, bien completa o bien reducida a sus dominios más expuestos. Al igual que en otros virus, la espícula constituye el entorno molecular más visible de la partícula viral para nuestro sistema inmunitario y, por tanto, la más inmunogénica. Sin embargo, también es la que está más sometida a variación por eventos de mutación y recombinación, como he expuesto al comentar el origen del virus. La novedad de estas vacunas es que no se formulan directamente con el antígeno, como todas las que se habían utilizado hasta la fecha. Lo que se inyecta es la información genética que codifica la espícula para que nuestras propias células produzcan el antígeno y se lo presenten al sistema inmunitario. El vehículo de esta información genética puede ser ARN mensajero (ARNm), lo que había supuesto un enorme desafío técnico hasta la fecha, que se ha superado gracias al empleo de tecnología basada en nanopartículas lipídicas que protegen al ácido nucleico de la degradación y lo transportan al interior celular para que exprese su información. De fácil producción, requieren mantener la cadena del frío hasta su administración. En el caso de BioNTech/Pfizer se requieren temperaturas de ultracongelación (-80 °C), lo que dificulta su distribución en países con

escasos recursos o zonas aisladas. En el caso de las vacunas basadas en adenovirus no replicativos recombinantes, el gen que codifica la espícula de SARS-CoV-2 se suministra en forma de ADN encapsidado en partículas adenovirales modificadas para este uso. Esta estrategia se había utilizado en investigación de vacunas frente al VIH, pero fracasó en ensayos clínicos por su baja eficacia. En el caso de la COVID-19, la eficacia de las vacunas adenovirales resultó menor en comparación con las vacunas de ARNm. La monodosis de Janssen y las dos dosis de AstraZeneca protegían un 66% y un 76% respectivamente, mientras que las vacunas de ARNm mostraban un 95% de eficacia en ensayos clínicos, si bien en todos los casos la inmunidad se atenúa con el paso de los meses, lo que obliga a la aplicación de dosis de refuerzo. La protección de la vacuna de Novavax, de formulación clásica, basada en antígeno recombinante, se estima en un 90%. Todas ellas tienen un nivel aceptable de seguridad. Es probable que, a pesar de la escasa competitividad en el mercado con las vacunas de RNAm, otras formulaciones se aprueben a corto plazo. Sin embargo, la investigación debe apuntar a una nueva generación de vacunas que superen en ventajas a las ya existentes. Esto implica que, además de una buena seguridad y eficacia, (1) puedan distribuirse a países en vías de desarrollo fácilmente, (2) generen inmunidad contra un amplio rango de las hipotéticas variantes del virus que inevitablemente seguirán surgiendo y, (3) finalmente, que en virtud de su administración tópica, idealmente por inhalación de aerosoles, generen inmunidad en mucosas que, al reforzar en la primera barrera de contacto del virus, impidan no solo la enfermedad, sino también la transmisión. Es decir, el siguiente salto cualitativo implica el desarrollo de vacunas baratas, universales y “esterilizantes”. Sin duda, una de las propuestas más interesantes a nivel global procede del laboratorio del veterano virólogo español Luis Enjuanes, quien ha trabajado en coronavirus durante décadas. La propuesta de Enjuanes se basa en el uso de replicones de ARN obtenidos por eliminación de forma dirigida de ciertos genes del genoma viral. Es lo más parecido a una vacuna atenuada, una estrategia clásica que ha fundamentado las vacunas más eficaces frente a otros virus, si bien obtenida de manera racional. El equipo del Dr. Enjuanes ha demostrado la viabilidad de este diseño con un prototipo de vacuna frente al MERS que resulta muy prometedor en ensayos preclínicos (Gutiérrez-Álvarez J, 2021). Son este tipo de abordajes los que debe considerar la gran industria en sus futuros proyectos de desarrollo para dar una nueva vuelta de tuerca a la prevención de esta enfermedad.

Volviendo al pasado reciente, la campaña de vacunación frente a la COVID-19 en España se desarrolló de manera ejemplar en cuanto las dosis estuvieron disponibles, logrando coberturas más altas y en plazos más reducidos que otros países de la Unión Europea, con la notable excepción de nuestra vecina Portugal. En enero de 2022, un año después del inicio de la campaña, un 80% de la población española tenía la pauta de inmunización completa. Esto se logró gracias a una correcta coordinación en el suministro y administración de dosis por gobierno y comunidades autónomas, así como al escaso calado en la sociedad española,

respecto a la de otras naciones occidentales, de los colectivos “antivacunas”, reticentes a estas estrategias preventivas en razón a sesgos políticos radicales y/o una deficiente cultura científica. Sin embargo, a pesar de que las vacunas demostraron prevenir con casi un 100% de eficacia las formas más graves de COVID neumónico, la hipótesis reinante de que la inmunidad de rebaño inducida por vacunación sería definitiva para frenar la transmisibilidad del SARS-CoV-2 se vino abajo. Un cambio de tendencia en el comportamiento evolutivo del virus tuvo lugar de forma inesperada. Nuevas variantes capaces de transmitirse entre la población inmunizada produjeron en España tres nuevas ondas de la pandemia en 2021, a pesar de la importante cobertura vacunal alcanzada.

El origen de las variantes surgidas en 2021 es un enigma. Entre las hipótesis se baraja la amplificación de mutaciones en posibles reservorios animales o la infección de personas con inmunodeficiencia, como pacientes VIH, en los que el virus puede persistir durante meses acumulando cambios genéticos. A lo largo del año 2020 observamos la previsible deriva genética del virus tras cientos de miles de infecciones, en la que se fueron sucediendo ciertas mutaciones concretas en la espícula que favorecían la infectividad, esperables como adaptación al hospedador humano tras un reciente salto de especie. Un ejemplo de mutación de éxito fue el cambio D614G, que se detectó en los primeros meses de la pandemia y acabó siendo dominante. Sin embargo, a finales de ese año se empezaron a detectar versiones del virus que acumulaban un elenco de cambios que superaba lo previsible. La variante B.1.1.7, también conocida como Alfa apareció en invierno en España y se hizo dominante en la primavera de 2021 para ser totalmente desplazada en verano por la B.1.617.2 (Delta). Cada una de estas variantes aumentaba la capacidad de transmisión un 50% respecto a la anterior, en parte porque las mutaciones acumuladas conseguían una mayor afinidad de la espícula por el receptor humano, aumentando la capacidad infectiva y, por tanto, la carga viral de los enfermos, y en parte porque este “cambio de máscara antigénica” implicaba, igual que en el caso de los virus de gripe estacional, que la inmunidad generada frente el virus original, en el que se han basado hasta el otoño de 2022 las vacunas, o frente a otras variantes anteriores, ya no sea eficaz para prevenir la reinfección. El máximo exponente de esta tendencia fue la variante B.1.1.529 (Omicron) aparecida a finales de 2021, que acumula más de 30 mutaciones en la espícula si la comparamos con el SARS-CoV-2 original, lo que ha llevado a algunos virólogos, con buen criterio, a sugerir catalogarla como un nuevo “serotipo” del virus y a algunos clínicos hablar de COVID-22. La variante Omicron, que duplica la transmisibilidad de la Delta, ha dado lugar a incidencias en España durante la llamada “sexta ola”, en los primeros meses de 2022, muy superiores a las registradas en cualquiera de las ondas epidémicas de 2021, a pesar de la extensa cobertura vacunal. Las campañas de inmunización masiva, en efecto, han salvado millones de vidas a nivel global y han contribuido de forma decisiva a acabar con la denominada “fase aguda” de la pandemia, que comprometió seriamente la estructura del sistema de atención sanitaria, pero lejos de acabar con el virus, éste continúa

evolucionando vertiginosamente. En España y Europa, los sublinajes de Omicron BA.1, BA.2 y BA.5 han seguido desplazándose de manera consecutiva y generando olas sucesivas a lo largo de 2022, siguiendo un patrón similar al observado por Alfa, Delta y Omicron en 2021. Si bien las vacunas se han reformulado para incluir a las nuevas variantes, es previsible que la deriva antigénica del virus mantenga esta tendencia y la carrera contra el virus, aun ignorada en gran medida por la opinión pública, mantenga su pulso en el ámbito clínico-epidemiológico, así como en investigación y desarrollo en biomedicina.

4.- LA ERA COVID-19 COMO PUNTO DE INFLEXIÓN EN LA BIOMEDICINA DEL S. XX

De nuevo, transcurrirán unas décadas y, para las generaciones venideras, la pandemia de COVID-19 será una página en la historia, enterrada entre múltiples episodios testimoniales del cambio climático, más o menos catastróficos, crisis energéticas y contiendas bélicas. Lo que la historia de la ciencia reconocerá como un signo inequívoco de nuestro tiempo son los avances tecnológicos en biomedicina. La COVID, aunque siga incomodando a la población en su enésimo avatar con cuadros pseudogripales, pasará a un segundo plano, pero la era COVID merecerá un tributo histórico por el uso pionero de fármacos basados en ARN.

El uso de estrategias terapéuticas y preventivas basadas en ácidos nucleicos, ADN y ARN, ha generado cierta controversia, lo que ha impedido su aprobación por las agencias evaluadoras. Una de las principales preocupaciones, en el caso de fármacos basados en ADN, es la posibilidad de que la cadena de ADN exógena pueda recombinar con los cromosomas de nuestras células generando alteraciones genéticas somáticas, lo cual es altamente improbable si se tiene cuidado en no incluir secuencias homólogas a la secuencia genómica humana en los vectores de ADN utilizados, cosa que es posible ahora abordar en el diseño, ya que conocemos la secuencia de nuestro genoma en su totalidad. Por el contrario, al ARN no puede recombinar con el genoma, con lo que resulta inocuo en este sentido. Hemos sido testigos del potencial de la utilización del ARN para formular vacunas frente al SARS-CoV-2 con éxito. Hemos visto que, tras la vacunación de más de 4.000 millones de personas, la utilización masiva de estos fármacos no cursa con efectos colaterales indeseables o impredecibles. Es por tanto posible y probable que esta estrategia sea trasladable al desarrollo de vacunas frente a otras infecciones a las que las vacunas clásicas no han sabido dar respuesta. Más allá de la infectología, las enfermedades genéticas, incluyendo enfermedades raras, síndromes hereditarios y ciertos tipos de cáncer, se basan en la incapacidad de nuestros genes de producir las proteínas que codifican. Suministrar de manera exógena el ARNm que codifica una versión funcional del gen alterado puede suponer un salto cuantitativo en la terapia de muchos de estos síndromes. Estamos ante un nuevo horizonte en el campo de la terapia génica.

Como suele ocurrir en otros campos de la ciencia, los grandes saltos requieren un terreno abonado. En 1978, Ostro y colaboradores produjeron globina de conejo en cultivos de células humanas introduciendo el ARNm que codifica dicha proteína en liposomas, es decir, microesferas lipídicas (Ostro MJ, 1978). En 1987, Malone y colaboradores en el Instituto Salk⁵ de San Diego, California, realizaron el siguiente experimento: emulsionaron hebras de ARNm con gotículas de lípidos con carga neta positiva y, tratando cultivos celulares humanos con dicha emulsión, observaron que las células eran capaces de producir las proteínas codificadas en dichos ARNs (Malone RW, 1989). En 1992, un equipo del Instituto Scripps en La Jolla, también en el sur de California, consiguió revertir una patología genética en ratas incapaces de secretar vasopresina inyectando el ARNm que codifica esta proteína, abriendo la posibilidad de utilizar ARNm como terapia génica. Sin embargo, la enorme inestabilidad del ARN ha forzado que sean necesarias décadas para dar una utilidad a estas observaciones. Otro problema en el desarrollo de estas estrategias es que nuestra inmunidad innata reconoce al ARN exógeno como extraño, es decir, la respuesta antiviral de nuestras células se desataba al confundir el ARN terapéutico con un virus invasor, de modo que inyectar ARN exógeno causa una importante reacción inflamatoria. La investigadora Katalin Karikó y colaboradores demostraron que este efecto se podía mitigar modificando químicamente algunos de sus nucleósidos, en concreto sustituyendo la uridina por pseudouridina (Karikó K, 2005). La utilidad de este ARN modificado se demostró por el equipo de Derrick Rossi del Boston Children's Hospital, a la sazón co-fundador de la empresa Moderna, quien fue capaz de reprogramar diversos tipos celulares humanos a células madre pluripotenciales usando el ARNm modificado según la propuesta de Karikó (Warren L, 2010). Por último, el mérito de empresas como CureVac, BioNTech o Moderna en cuanto a desarrollo tecnológico, ha sido implementar estrategias para estabilizar el ARN dentro de nanopartículas lipídicas como un sistema viable de administración. La clave es la inclusión en estas membranas lipídicas, además de los lípidos estructurales, de un lípido ionizable que aumenta la estabilidad de las nanonopartícula lípido-ARNm in vivo. En definitiva, son pequeños avances científicos puntuales lo que sienta las bases de grandes saltos tecnológicos, pero en ausencia de un catalizador, en este caso la crisis pandémica, que permitiese asumir riesgos a la vista de que los beneficios habrían de justificarlos, el desarrollo y, sobre todo, la aceptación de esta tecnología habría tardado años, si no décadas en implementarse. Ahora se abren nuevas vías a las intervenciones preventivas y terapéuticas basadas en ARNm. En palabras de Séneca, *“en la adversidad conviene muchas veces tomar un camino atrevido”*

⁵ El Instituto Salk fue fundado en 1960 por Jonas Salk (1914-1995), quien produjo la primera vacuna contra la poliomielitis, basada en virus cultivados en huevos embrionados e inactivados, aún en los calendarios de vacunación infantil.

BIBLIOGRAFÍA

- ANTHONY SJ, E. J. (2013). A Strategy To Estimate Unknown Viral Diversity in Mammals. *mBio*, doi.org/10.1128/mBio.00598-13.
- BRÜSSOW H, B. L. (2021). Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Appl. Microbiol. Internat.*, Vol. 14, pp 1860-1870.
- FLAXMAN S, M. S. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, Vol. 584, pp 257-261.
- GUTIÉRREZ-ÁLVAREZ J, H. J.-B. (2021). Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccine based on a propagation-defective RNA replicon elicited sterilizing immunity in mice. *Proc Natl Acad USA*, Vol. 118, e2111075118.
- HODCROFT EB, Z. M. (2021). Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *Nature*, Vol. 595, pp 707-712.
- KARIKÓ K, B. M. (2005). Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*, Vol. 23, pp 165-175.
- LÓPEZ MG, C.-O. A. (2021). The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain was associated with early introductions and a fast spread of a dominant genetic variant. *Nature Genet.*, Vol. 53, pp 1405-1414.
- MALONE RW, F. P. (1989). Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 86, pp 6077-81.
- OSTRO MJ, G. D. (1978). Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposome mediated insertion into a human cell line. *Nature*, Vol. 274, pp 921-923.
- P, B. (2022). The enigma of the 1889 Russian flu pandemic: A coronavirus? *Presse Med.*, Vol. 51, 104111. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104111.
- REID HR, F. T. (1999). Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *PNAS*, Vol. 96, pp 1651-1656.
- SACHS JD, A.-K. S. (2022). The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, Vol. 400, pp 1224-1280.
- SHOPE, R. (1936). The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med*, Vol. 63, pp 669-84.
- SHROTI M, S. T. (2021). An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. *The Lancet Global Health*, Vol. 9, pp E590-E592.
- STOUHAL, E. (1996). Traces of a smallpox epidemic in the family of Ramesses V of the XX Egyptian Dynasty. *Anthropologie*, Vol 34. pp 315-319.

TAUBENBERGER JK, M. D. (2006). 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerg Infect Dis.*, Vol. 12, pp 15-22.

TAUBENBERGER, K. R. (1997). Initial Genetic Characterization of the 1918 "Spanish" Influenza flu virus. *Science*, Vol. 275, pp 1793-1796.

WARREN L, M. P. (2010). Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*, Vol. 7, pp 618-30.