

# RNA mezularia, txerto berrien funtsa

Ana Galarraga Aiestaran · Elhuyar Zientzia

COVID-19tik babesteko Sendagaien Europako Agentziak baimendutako lehen bi txertoak RNA mezularian oinarritzen dira. Dituzten ezaugarriek esker, txerto klasikoek baino azkarrago frogatu dute eraginkorrak eta seguruak direla. Dena dela, haien garapena ez da gelditu, eta RNA mezularia oinarri duten bestelako txertoak ere bidean dira; tartean, Isabel Sola Gurpegi eta kideak ikertzen ari direna, Espainiako Bioteknologia Zentroan.

COVID-19ari aurre egiteko estrategian, txertoak giltzarri dira. Haiei esker, txertoa jaso dutenek immunitate-sistema trebatuta dute, SARS-CoV-2az infektatuz gero, birusa ugaltzea eta gaitza eragitea eragozteko.

Txerto klasikoek patogenoa, ahulduta zein inaktibatuta, barneratuz lortzen dute hori; horrelakoak dira, esaterako, txerto hirukoitz birikoa eta poliomielitisarena. Beste batzuek, A eta B hepatitisarenak, adibidez, patogenoaren proteina jakin batzuk daramatzate proteina antigenikoak, hau da, erantzun immunitarioa eragiten dutenak.

Horiez gain, badira ingeniari-tza genetikoaren erabil-tzen dutenak, [kalterik eragiten ez duten birusak \(adenobirusak, kasurako\) eraldatzeko](#), proteina antigenikoak ekoizteko informazio genetikoaren barnera dezaten. Mota horretakoak dira ebolarena eta zikarena.

Estrategia horiek guztiak lantzen ari dira, munduko hainbat laborategitan, COVID-19ari erantzuteko. European jartzen hasi diren lehenak, ordea, ez dira

aurretik aipatutako motatakoak. Are gehiago, laborategietatik kanpo, guztiz berriak dira. Eta orain bi baimendu dituzte, beste motatakoek aurre hartuta, gainera. RNA mezularian oinarritutako txertoak dira (mRNA-txertoak).

## Urteetako garapena

Zientzialariek urteak daramatzate mRNA-txertoe-tan ikertzen, eta batzuk dagoeneko pertsonetan probatzen ari dira, hala nola, GIBaren aurkakoa edo amorrutuarena. Koronabirusen kasuan, 2000. urtean SARS-CoV-1arekin eta gero MERS-CoVarekin ere egin zituzten ikerketak, eta orduan lortutako emaitzek iradoki zuten teknologia hori baliagarria izan zitekeela.

Guztiak dute oinarri bera: proteina antigenikoak ekoizteko jarraibideak kodetzen dituen mRNA molekula dute lehengaitzat. mRNA hori zelule-tan barneratzen denean, zelulen erribosometan proteina antigenikoa ekoizten da, eta, proteina hori zelulen azalean agertzen denean, immunitate-sistemak erreakzionatu, eta haren aurka-ko antigorputzak eta erantzun zelularra sortzen



ARG.: OME.

ditu. Horren bidez, txertoa jaso duen pertsona babestuta geratzen da.

*“Txerto klasikoek baino azkarrago frogatu dute eraginkorrak eta seguruak direla”*

SARSarekin eta MERSarekin izandako esperientzian, baieztatu zuten koronabirusen bilgarrian dagoen S proteina (*spike*, espikula) dela gakoa. Hain justu, haren bidez sartzen da birusa infektatzen dituen zeluletara. Horrenbestez, COVID-19aren mRNA-txertoek S proteina ekoizteko jarraibideak daramatzate.

Hala ere, zailtasun batzuk gainditu behar izan dituzte. Batetik, mRNAk neurritz kanpoko erreakzio inflamatorioa eragiteko arriskua du; beraz, sekuentzia aldatu egin behar izan diote, ez dadin halakorik gertatu. Aldaketa nagusietako bat da uridina nu-

kleosidoa pseudouridinaz ordezkatzea: informazio genetikoak ez da aldatzen, baina ez du inflamazioa sortzeko arriskurik.

Bestetik, erraz desegiten denez, beste aldaketa batzuk egin dizkiote, egonkortzeko. Eta sorrarazten duen erantzun immunitarioa are sendoagoa izan dadin ere moldatu dute. Azkenik, gorputzeko zeluletan barneratzeko, eta entzimek ez ditzaten berehala degradatu, biltzeko eta babesteko metodoak garatu dituzte.

Zehazki, nanokapsula lipidikoak sortu dituzte. mRNA molekulak babesteaz gain, zeluletara sartzen ere laguntzen diete, zelulen gainazalarekin fusionatuz. Neurri batean, erantzun immunitarioa ere indartzen dute. Kasu bakan batzuetan, erreakzio alergiko larria eragin dezakete (anafilaxia); horrenbestez, arrisku hori duten pertsonen ezin zaie jarri mRNA-txertorik.

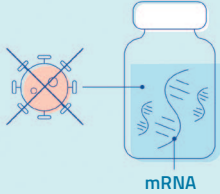
### **Seguruak eta eraginkorrak**

Oztopo horiek gaindituta, erraz eta azkar ekoizten dira, ez baitute hazkuntzarik behar arrautzetan edo

## Nola funtzionatzen dute?

mRNA-txertoek COVID-19 gaitzetik babesten zaituzte, birusarekin kontaktuan jarri gabe.

Ez daukate birusik.

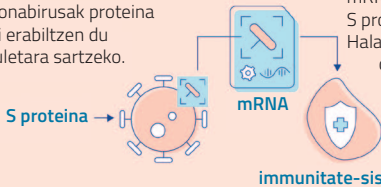


Horren ordez, informazio genetikoa dute (mRNA), koronabirusaren S proteinaren kopia sortzeko.

mRNA

Zergatik sortu behar ditu gorputzak S proteinak?

Koronabirusak proteina hori erabiltzen du zeluletara sartzeko.

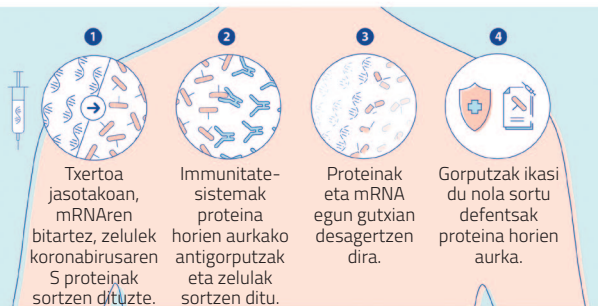


mRNAren bidez, zelulak S proteinak sortzen ditu. Hala, immunitate-sistemak detektatu egiten ditu, eta haren aurkako defentsak sortzen ditu.

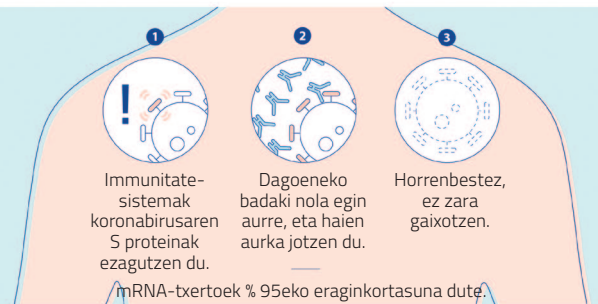
immunitate-sistema

Bere kabuz, S proteinak ezin du inolako kalterik egin.

## Zer gertatzen da mRNA-txerto bat hartutakoan?



## Txertatuta bazaude, nola erantzuten du gorputzak, infektatuz gero?



zeluletan, beste txerto batzuek bezala. Hala, Txinako ikertzaileek SARS-CoV-2aren genoma argitaratu eta 66. egunera, Modernak garatutako txerto esperimentalaren lehenbiziko ziztada jaso zuten AEBko aurreneko boluntarioek. [Maiatzean eman zuten lehen emaitzen berri](#), eta segidan etorri ziren Pfizer-Biontechena saioak.

*“mRNA-txerto hauen milioika dosi jarri dira dagoeneko hainbat herrialdetan; tartean, Euskal Herrian”*

Saio klinikoan III faseko emaitzak espero baino are hobea izan ziren bietan: % 95 inguruko eraginkortasuna erakutsi dute biek, eta Modernakoa Pfizer-Biontechena baino are hobea da sintoma larrietatik babesten.

Gainerakoan ere, antzeko ezaugarriak dituzte. Adibidez, biek behar dituzte bi dosi: Modernarenak 100 mikrogramokoak, 28 eguneko tartearrekin, eta Pfizer-Biontekenak 30 mikrogramokoak, 21 egunekoarekin.

Biak gorde behar dira hotzean, baina baten eta bestearen bilgarri lipidikoak ez dira berdina. Hala, Pfizer-Biontechenak -70 °C behar ditu, eta 5 egun baino ez ditu irauten hozkailuan. Aldiz, Modernarena nahikoa da -20 °C-tan gordetzea, eta hozkailuan 30 egun irauten ditu. Horrek logistika errazten du; bereziki, baliabide gehiegi ez duten lekuetan.

**Isabel Sola Gurpegi**  
Birologoa  
Espainiako Bioteknologiako  
Zentro Nazionala (CNB-CSIC)



mRNA-txerto hauen milioika dosi jarri dira dagoe-neko hainbat herrialdetan, tartean, Euskal Herrian, eta gehiago ere etorriko dira. Haietako bat izan daiteke Curevac farmazia-konpainia alemaniarrek garatutakoa. Biodonostiak eta Biocrucesek parte hartzen dute saio klinikoen III. fasean, eta, aurrekoak bezala, S proteinaren mRNA du oinarri. Dena dela, besteen aldean, abantaila batzuk dituela aurreratu dute: ez dute hain tenperatura baxua behar gordetzeko, Europan ekoizten da, eta Euskal Herrian eta inguruko herrietan dosi gehien banatzeko konpromisoa hartu duenetako bat da.

### **Autorreplikatioa eta esterilizatzailea**

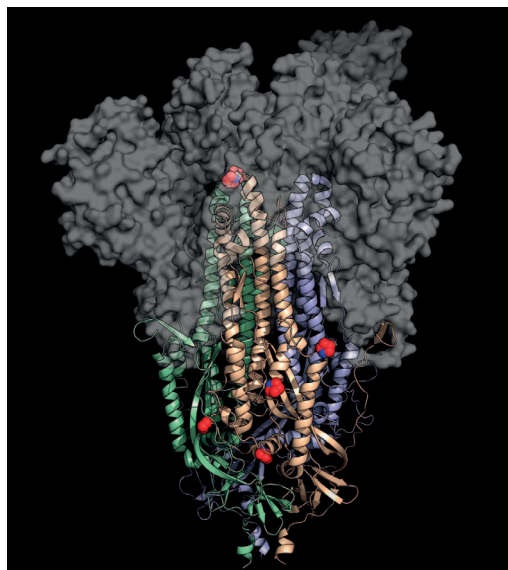
S proteinaren mRNA oinarritutako txertoek gain, mRNA-txerto konplexuagoak ere garatzen ari dira, esaterako, Espainiako Bioteknologia Zentroan (CNB-CSIC). Hango koronabirusen laborategiko zuzendarikide da Isabel Sola Gurpegi, eta, haren esanean, garatzen ari diren txertoaren ezaugarri nagusia da autoerreplikatu egiten dela.

Txertoa autorreplikatioa izateak alde on nabarmen bat du: sartzen den molekularen hainbat kopia sortzen ditu. Horri esker, txertoaren dosi askoz ere txikiagoak behar dira, eta, ondorioz, ekoizpena ere merkeagoa da.

Horrez gain, mRNAk daraman informazioa askoz ere osoagoa da. Aurreko txertoek S proteina ekoizteko informazioa baino ez dute; Solaren laborategian ikertzen ari direnak, berriz, beste proteina batzuen ere badarama. "Izan ere, ikusi dugu proteina horiek ere erantzun immunitario esanguratsua sorrarazten dutela. Hala, gure txertoak eragiten duen immunitatea besteekin lortzen dena baino

osoagoa, ahaltsuagoa eta orekatuagoa da, eta baliteke iraunkorragoa ere izatea", argitu du Solak.

Bestalde, beste txertoek frogatu dute, txertoa jaso duen pertsona infektatuz gero, gaixotzea eragozten dutela. Ez dakite, ordea, birusa erreplikatzeko ere eragozten ote duten; horrenbestez, txertatuta egon arren, baliteke birusa besteei kutsatzeko arriskua egotea. Immunitate esterilizatzailea lortzeko, hau da, birusa erreplikatzeko eragozteko gai dena, sortzen den erantzunak oso ahaltsua izan beharko luke.



S proteinaren egitura. ARG.: Texasko Unibertsitatea.

Halaber, emateko moduak ere eragiten du ahalmen esterilizatzailean. Solak zehaztu duenez, oraingo txertaketak muskulu barnekoak dira, eta hori da erakunde arautzaileak lehenesten ari direna, klasi-

## “Espainiako Bioteknologia Zentroan garatzen ari diren txertoa autorreplikatiboa eta esterilizatzailea da”

koena baita. “Guk, berriz, bi bide probatuko ditugu: muskulu barnekoa eta sudur barnekoa. Zergatik? Bada, sudur barnekoak immunitate esterilizatzailea lortzea errazten duelako”.



mRNA-txertoak klasikoak baino errazago eta azkarrago ekoizten dira. ARG.: Biontech.

Hain zuzen, SARS-CoV-2a sudurreko eta faringeko mintzetan zehar sartzen da gorputzera, eta, hortik aurrera, arnas-aparatuan behera egiten du, bronkio eta biriketara. “Txertoa sudur barnetik emanez gero, spray baten bidez, esaterako, arnas mintzan eragingo du immunitatea, hau da, birusak sartzeko darabilen atean. Birusa arnastuko bagenu, lekuko immunitate horrek berehala erantzungo luke, IgA antigorputzen bidez, eta horrek bidea itxiko lioke birusari. Immunitatea esterilizatzailea izango litzateke, hortaz”, azaldu du.

Animalietan jada frogatu dute sudur bidez sortutako immunitatea esterilizatzailea dela: babesa % 100ekoa da, eta birusa desagertu egiten da. Gainera, autorreplikatiboa denez, dosi bakarrarekin nahikoa dela ere baieztatu dute.

### Beharrezko geneak baino ez

Autorreplikatiboa izan dadin, birusen berezko ezaugarriaz baliatzen dira. Solak: “Birusak berez dira autorreplikatiboak, eta, horretarako, proteina jakin batzuk dituzte: autoerreplikatzeko makinaria. Guk ibilbide luzea daramagu koronabirusak ikertzen, eta garatu ditugun metodoen artean, alderantzizko genetika-sistema bat dugu, birusaren genoma eraldatzeko. Horren bidez, SARS-CoV-2aren genomatik gene kaltegarri guztiak erauzi ditugu (zelula batetik bestera joaten laguntzen dion genea, hantura eragiten dutenak, eta abar) eta soilik utzi ditugu autoerreplikatzeko behar dituenak eta immunitate-sistemaren erantzuna sustatzen dutenak”.

Hortaz, birusaren berezko makinariak erreplikatzeko txertoaren mRNA, eta antigenoen milaka eta milaka kopia egiten ditu. Horri esker da osoagoa eta ahaltsuagoa sortzen duen babesa, aurrekoekin alderatuta. “Aurrekoek S proteinaren 4.000 nukleotido inguru daramatzate; gureak, berriz, 20.000 ditu, gutxi gorabehera”.

Sortu duten mRNA-txertoaren bi modu probatzen ari dira. Bat, aurrekoak bezala, nanopartikulen bidez, eta, bestea, mRNA bera baliatuta. Horretarako, zelula batzuetan erreplikatzeko dute beren mRNA. Horren bidez, mRNAk bilgarria sortzeko behar duen proteina eskuratzen du. Emaitza: birus-antzeko partikulak (VLP).

VLP horiek SARS-CoV-2aren itxura bera dute kanpotik, eta hura bezala barnatzen dira zeluletan. Barruan daudenean, ordea, ezin dira hedatu beste zeluletar, ez baitaizka horretarako behar dituen



Txertaketak hasi badira ere, oraindik badaude galdera batzuk erantzun gabe; adibidez, zenbat iraungo duen sortzen duten immunitateak, eta zenbateraino diren esterilizatzaileak. ARG.: Biontech.

proteinak ekoizteko geneak. Sistema horri "suizida" deritzo: zelulara sartutakoan, erreplikatu egiten da, baina ezin da beste zeluletara hedatu.

Solak onartu du, laborategian sistema horrekin emaitza onak lortu dituzten arren, zailtasunak izan ditzaketela erakunde arautzaileek onar dezaten, oso berritzailea baita.

### **Mutazioak, epeak eta txertaketak**

Birusaren mutazioek txertoaren eraginkortasunari eragingo ote dioten galdetuta, Solak azaldu du mRNA-txertoek S proteina osoa ekoizten dutela, eta sortzen duten erantzun immunitarioa proteinaren domeinu askoren aurkakoa dela. Hortaz, oso zaila da mutazioek erantzuna indargabetzea: domeinuren bat ezagutzen ez badu ere, gainerakoen aurka erreakzionatuko du. Hala ere, aldaketa kritikoak gertatuko balira, mRNA mezularia aldatu beharko litzateke, teknologia bera erabilita.

Orain sagu humanizatuekin hasiko dituzte probak, gero primateekin, eta, dena ondo bidean, gizakietan saio klinikoak hasiko lituzkete jarraian, CSICen eta Espainiako Osasun Ministerioaren babesare-

kin. Emaitza guztiak aldekoak izanez gero, ez du baztertzeko 2021ean txertatzeko baimena lortzea.

Hala, txerto bat gehiago egongo litzateke emateko moduan. Solak ez du zalantzarik: "Zenbat eta txerto gehiago izan, hobeto. Izan ere, baliteke batzuk besteak baino egokiagoak izatea populazio-talde jakinetarako. Hala, txertaketak neurri batean pertsonalizatzeko aukera egongo litzateke. Bestetik, mundu osoa txertatzeko erronka dugu: txerto-mota desberdinak baditugu, hainbat lekutan ekoizten direnak, batzuk merkeagoak eta besteak garestiagoak eta ezaugarri logistiko desberdinak dituztenak, orduan eta errazago iritsiko dira toki guztietara eta pertsona guztiengana".

Nolanahi ere, zuhurra da, eta gogorarazi du, baimendutako txertoekin ere, oraindik badaudela galdera batzuk erantzun gabe; adibidez, zenbat iraungo duen sortzen duten immunitateak, eta zenbateraino diren esterilizatzaileak: "Horregatik, txertatuta egon arren, funtsezkoa da transmisioa eragozteko prebentzio-neurriak eustea".●