



## Examen

# Reseña: N1-metil-pseudouridina (m1): Amigo o enemigo del cáncer?

Autor enlaza abierta panel de superposición

”””  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131427> Obtenga derechos y contenido

## Resumen

Debido a la emergencia sanitaria creada por el SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad COVID-19, era necesaria la rápida implementación de una nueva tecnología de vacunas. Las vacunas contra el ARNm, siendo una de las nuevas tecnologías de vanguardia, atrajeron un interés significativo y ofrecieron mucha esperanza. El potencial de estas vacunas para prevenir el ingreso en hospitales y enfermedades graves en personas con comorbilidades ha sido cuestionado recientemente debido a la inmunidad rápidamente menguada de las vacunas. La evidencia de montaje indica que estas vacunas, como muchas otras, no generan inmunidad esterilizante, dejando a las personas vulnerables a infecciones recurrentes.

Además, se ha descubierto que las vacunas contra el ARNm inhiben las vías inmunológicas esenciales, perjudicando así la señalización temprana de interferón. En el marco de la vacunación COVID-19, esta inhibición asegura una síntesis adecuada de proteínas de pico y una activación inmune reducida. Se proporciona evidencia que la adición de 100 % de N1-metil-pseudouridina (m1) a la vacuna de ARNm en un modelo de melanoma estimula el crecimiento del cáncer y la metástasis, mientras que las vacunas no modificadas sobre el ARNm indujeron resultados opuestos, lo que sugiere que las vacunas COVID-19 mRNA podrían ayudar al desarrollo del cáncer. Sobre la base de esta evidencia convincente, sugerimos que los futuros ensayos clínicos para cánceres o enfermedades infecciosas no deben usar vacunas contra ARNm con una modificación de 100 % m1, sino más bien aquellas con el menor porcentaje de modificación de m1 para evitar la supresión inmune.

# Introducción

Cuando estalló la pandemia COVID-19 a principios de 2020, había una necesidad inmediata de vacunas COVID-19. La creación de nuevas tecnologías de vacunación era necesaria para aumentar la eficacia de la vacuna y disminuir el tiempo de producción [1]. Las vacunas de ARNm, una de las nuevas tecnologías de vanguardia, atrajeron mucho interés y ofrecieron mucha esperanza [2,3]. El desarrollo rápido y las velocidades de fabricación fueron posibles gracias a esta técnica, que eran capacidades cruciales que podían emplearse con éxito en escenarios biotecnológicos y terapéuticos [4]. La fabricación de vacunas contra el ARNm puede completarse en cuestión de días o semanas, en lugar de meses o años necesarios para la fabricación de, por ejemplo, virus atenuados o inactivados [5]. Es posible lograrlo mediante la transcripción in vitro del ARNm, en la que casi cualquier secuencia de ARNm puede ser generada a partir de una plantilla de ADN [6,7]. Además, una vacuna contra el ARNm daría instrucciones específicas para usar la traducción citoplasmática para crear una proteína inmunogénica deseada [8]. El desarrollo de terapias de ARNm, como otros métodos de tratamiento basados en ácidos nucleicos, se ha visto obstaculizado por varios desafíos de entrega. Antes de llegar a los ribosomas, una molécula de ARN, por ejemplo, puede ser destruida por ribonucleasas o capturada por endosomas [9]. Otro obstáculo en el suministro de ARNm está relacionado con el ARN que cruza las membranas biológicas debido a su columna trastorna de fosfodiéster cargada negativamente [10].

Este problema se resolvió envolviendo el ARN envuelto en un envoltorio hecho de nanopartículas lipídicas (LNP) y guiándolo a los ribosomas. Estos lípidos fueron explorados como sistemas de entrega de ARN a células de mamíferos hace décadas [[11], [12] [13]]. Además de las dificultades de parto antes mencionadas, el ARNm terapéutico se enfrentaba al menos a otros dos obstáculos significativos: Cuando se administró a animales, el ARNm transcrito in vitro (IVT) sería: 1) ser susceptible a la descomunidad de nucleasa; y 2) inducir inmunogenicidad innata comparable a la experimentada cuando se infecta por un patógeno [14]. Pseudouridine (o), una alteración de ARN ampliamente reconocida que se puede utilizar para sustituir la uridina en el ARNm IVT, proporcionó una solución a estos problemas. Se ha demostrado que la inclusión aumenta la estabilidad del ARN mientras que al mismo tiempo amortigua la respuesta inmune anti-AR [15,16]. Dado que se demostró que la modificación de la enfermedad podía ayudar al ARNm para evitar las respuestas inmunes innatas [16], se llevó a cabo una búsqueda de derivados con las características mejoradas. Como resultado, se descubrió que N1-metil-o (m1o) disminuía la funcionalidad de los sensores inmunes innatos, y se realizaba correctamente (e incluso mejor) cuando se probaba en varias células humanas básicas. En ratones, m1o mejoró la eficiencia traslacional y bajó la citotoxicidad del ARNm modificado entregado por vía intramuscular y a través de la piel [17].

## Snippets de sección

### El papel de los receptores de reconocimiento de patrones en el cáncer

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) fueron descubiertos en 1990 [18], y sus papeles en estimular las células del sistema inmune innato y adaptativo han estado en el centro de atención de muchos investigadores desde entonces [19]. Por este trabajo,

Jules A. Hoffman y Bruce A. Beutler fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2011, junto con el reconocimiento de las contribuciones de Ruslan Medzhitov y Charles A. Janeway Jr. Los receptores codificados con genlina, o PRRs, son esenciales para ambos

## **La vacunación con ARNm perjudica la vía de señalización RIG-I: implicaciones para el desarrollo del cáncer**

Los PRR citoplasmicos conocidos como RLR son capaces de identificar ARNs de doble cadena interna y viral. El helicases de la caja DEXH RIG-I, el gen disociado por diferenciación de melanoma 5 (MDA5), y el receptor similar a RIG-I LGP2 (también conocido como helicase RNA dependiente de ATP DHX58) son los tres miembros de la familia RLRs que han sido descubiertos en este punto [20]. A través de sus Dominios de Activación y Contratación de Caspase (CARD), inician un proceso de señalización. Infelos tipo I (IFN) y proinflamatorios

### **uso en vacunas COVID-19 mRNA**

M1o se añadió en 2020 a la vacuna candidata COVID-19 mRNA de Pfizer-BioNTech (Comirnaty o BNT162b2), que codifica para toda la proteína transmembrana de la proteína SARS-CoV-2 [36]. Una cantidad significativa de m1-modificado de m1-codificado en el aRNm de púas SARS-CoV-2 (COVID-19) fue generada por una amplia T IVT. Después de demostrar un historial de seguridad favorable y una protección del 95 por ciento contra la enfermedad después de un protocolo de dos inoculación (inyección intramuscular), la vacuna Pfizer se convirtió en la primera vacuna contra ARNm en estar totalmente licenciada

### **Es m1 un amigo o enemigo del cáncer?**

Los creadores de las vacunas contra el ARNm contra SARS-CoV-2 sólo han enfatizado los aspectos positivos relacionados con la adición de m1: fue fundamental disminuir la desintegración de este ARNm sintetizado, así como su inmunogenicidad para evitar una respuesta inmune demasiado agresiva. Sin embargo, importantes investigaciones realizadas durante esta pandemia han demostrado que las vacunas basadas en ARNm e inactivadas perturban temporalmente la señalización de IFN [[46], [47], [48], [49]]. Es importante revelar aquí que en

### **Traducción imperfecta de m1 mRNA que conduce a la síntesis de diferentes proteínas en lugar de la producción uniforme de la proteína de pico**

Sorprendentemente poco se sabe acerca de cómo la alteración de ribonucleotida influye en la síntesis de proteínas, especialmente para la traducción de ARNm de IVT terapéuticos, considerando su uso generalizado. Una nueva investigación encontró que durante la traducción de mRNA, m1 aumenta dramáticamente el cambio de fotogramas ribosomal [90]. El proceso de traducción de mRNA es un método estrictamente regulado y fuertemente conservado de síntesis de proteínas. Incluso con sofisticados mecanismos de control de la calidad de las proteínas, deficiencia de aminoácidos en

## **Debate**

El impacto de la pandemia COVID-19 causó un nivel sin precedentes de participación comunitaria en investigación biomédica, lo que hizo posible el proceso de producción de vacunas más rápido de la historia [36]. El uso de vacunas mRNA tiene una serie de beneficios sobre otras plataformas. Esta plataforma combina la composición y la seguridad bien definidas de las vacunas muertas o subunitarias con las propiedades inmunológicas de las vacunas vivas atenuadas, incluyendo la expresión endógena del antígeno y la inducción de células T [126]. En el período provisional

## **Glosario**

AEBP1

Adipocito Enhancer-Binding Protein

ApoE

Apolipoproteína E

CARD

Dominios de Activación y Contratación Caspase

CHIC1

Cysteine Rich Dominio Hydrophobic Dominio 1

CLR

Receptores de lectina tipo C

TTCLs

linfocitos T citotóxicos

CXCL

ligand de chemokine

DAMPs

patrones moleculares asociados al daño

CC.

células dendríticas

FDG

fluorodeoxiglucosa

HMGB1

Caja de grupo de alta movilidad 1

HSPs

proteínas de choque de calor

IFN.

interferón beta

IFN-.

interferón gamma

IL-10

interleucina 10

IRF

Factor regulador del interferón

ISG

Genes estimulados por interferón

LDLR

lipoproteína de baja densidad

## **Financiación**

Esta investigación no recibió financiación externa.

## **Declaración de la Junta de Revisión Institucional**

No aplicable.

## Declaración de consentimiento informado

No aplicable.

## Declaración de contribución de autoría de CRediT

**Alberto Rubio-Casillas:** Redacción y Edición, Redacción de borrador original, Visualización, Validación, Supervisión, Investigación, Análisis Formal, Curación de Datos, Conceptualización. **David Cowley:** Redacción y revisión y edición, Redacción, redacción, redacción, redacción, validación, investigación, análisis formal, conceptualización. **Mikolaj Raszek:** Redacción y edición, Redacción, Redacción, Validación, Investigación, Análisis formal. **Vladimir N. Uversky:** Redacción y edición, Redacción y Escrito

## Declaración de interés en competencia

Los autores declaran que no tienen conocidos intereses financieros o relaciones personales que pudieran haber parecido influir en el trabajo reporte en este trabajo.

## Referencias (151)

- K. Karikó *et al.*

[La incorporación de la pseudouridina en el ARNm produce un vector no inmunogénico superior con mayor capacidad traslacional y estabilidad biológica](#)

**Mol. Ther.**

(2008)

- K. Karikó *et al.*

[Supresión del reconocimiento del ARN por receptores similares al peonado: el impacto de la modificación de nucleósidos y el origen evolutivo del ARN](#)

**Inmunidad**

(2005)

- O. Andries *et al.*

[N1-metilpseudouridine-incorporated mA supera a los ARNm de pseudouridina incorporados por pseudouridina al proporcionar una expresión proteína mejorada y una menor inmunogenicidad en líneas celulares de mamíferos y ratones](#)

## **J. Control. Suelta**

(2015)

- T. Shekarian y *otros*.

### **Receptores de reconocimiento de patrones: dianas inmunes para mejorar la inmunoterapia contra el cáncer**

#### **Ann. Oncol.**

(2017)

- O. Takeuchi *et al.*

### **Receptores de reconocimiento de patrones e inflamación**

#### **Células**

(2010)

- J.G. van den Boorn y *otros*.

### **Convirtiendo los tumores en vacunas: cooptando el sistema inmunitario innato**

#### **Inmunidad**

(2013)

- M.B. Fuertes y *otros*

### **Respuesta de interferón tipo I y innata detección inmunitaria del cáncer**

#### **Tendencias Immunol.**

(2013)

- D. Goubau *et al.*

### **Sensación ictosólica de virus**

#### **Inmunidad**

(2013)

- - S. Seneff *et al.*

**Supresión innata por SARS-CoV-2 mRNA vacunas: el papel de los escuadrupleos G, exosomas y MicroRNAs**

**Comida Chem. - Toxicol.**

(2022)

- C.S. Benn y *otros*.

**Un pequeño efecto grande: inmunomodulación inespecífica mediante vacunas**

**Tendencias Immunol.**

(2013)

- P. Aaby *et al.*

**Desarrollo del concepto de efecto beneficioso no específico de las vacunas vivas con estudios epidemiológicos**

**Clin. Microbiol. Infectar.**

(2019)

- E.N. Ivanova y *otros*.

**la vacuna COVID-19 de la mRNA provoca una potente respuesta inmune adaptativa sin la inflamación aguda de la infección SARS-CoV-2**

**iScience**

(2023)

- K. Fáhse *et al.*

**El impacto de la vacuna BNT162b2 mRNA en las respuestas inmunes adaptativas e innatas**

**Clin. Immunol.**

(2023)

- C. Pollard *et al.*

**El tipo I IFN contrarresta la inducción de las respuestas inmunes específicas de antígeno mediante la entrega a base de lípidos de vacunas contra el ARNm**

**Mol. Ther.**

(2013)

- C.G. Kim *et al.*

**Cambios dinámicos en los linfocitos T circulantes de PD-1- CD8-T para predecir la respuesta del tratamiento al bloqueo de la PD-1 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas**

**Eur. J. Cáncer**

(2021)

- A. García-Díaz y *otros.*

**Vías de señalización de receptores de interferencia que regulan la expresión PD-L1 y PD-L2**

**Diputación de celda.**

(2017)

- P.R. Taylor *et al.*

**La heterogeneidad monocitaria y la inmunidad innata**

**Inmunidad**

(2003)

- A. Sica y *al.*

**Los macrófagos asociados a los tumores son una población polarizada distinta de M2 que promueve la progresión tumoral: posibles objetivos de la terapia contra el cáncer**

**Eur. J. Cáncer**

(2006)

- M.L. Novak *et al.*

**Transiciones fenotípicas de macrófagos orquestan la reparación de tejidos**

**- Sí. J. - Tranilla.**

(2013)

- M. Francois y *otros*.

**La supresión de MSC humano se correlaciona con la inducción de citoquina de indoleamina 2, 3-dioxigenasa y transeúntes**  
**Diferenciación de macrófagos M2**

**Mol. Ther.**

(2012)

- K. Kessenbrock y *otros*.

**Matrix metalloproteinases: reguladores del microambiente tumoral**

**Células**

(2010)

- R. Yuan y *otros*.

**Revertir la polarización de macrófagos asociados a tumores inhibe metástasis tumoral**

**Int. Immunopharmacol.**

(2017)

- W. El y *al.*

**La señalización TLR4 promueve la fuga inmune de las células del cáncer de pulmón humano induciendo citocinas inmunosupresoras y resistencia a la apoptosis**

**Mol. Immunol.**

(2007)

- M. Fukata *et al.*

**El receptor similar al peonado-4 promueve el desarrollo de tumores colorrectos asociados a la colitis**

## **Gastroenterología**

(2007)

- X. Wang *et al.*

**Las respuestas inflamatorias inducidas por el receptor 4o inducida por el peaje contribuyen a la formación e infiltración de macrófagos asociados al tumor en pacientes con linfoma de células B grandes difusos**

**Ann. Diagn. - Trango.**

(2015)

- A. Schoenemeyer *et al.*

**El factor regulador del interferón, IRF5, es un mediador central de la señalización de los receptores similares al pequeñamiento 7**

**J. Biol. Chem.**

(2005)

- A. fiscal. Chistiakov y *otros*

**El impacto de los factores de regulación de interferón a la diferenciación y polarización de la macrófago en M1 y M2**

## **Immunobiología**

(2018)

- J. Champagne *et al.*

**Deslización de dependiente del oncogeno en la traducción de mRNA**

**Mol. Células**

(2021)

- J. Champagne *et al.*

**Traducción deslizante: una historia de cambio de marco programado e inducido-ribosomal**

**Tendencias de la genética**

(2022)

- A. Akinc *et al.*

**Entrega dirigida de terapias de ARNi con mecanismos endógenos y exógenos basados en ligandos**

**Mol. Ther.**

(2010)

- V.K. Nagarajan *et al.*

**XRN 5o 3o exoribonucleases: estructura, mecanismos y funciones**

**Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Mecanismos Reguladoras**

(2013)

- P. Morais *et al.*

**La contribución crítica de las vacunas pseudouridina a mRNA COVID-19**

**Fronteras en Biología Celular y del Desarrollo**

(2021)

- - S. Pascolo

**Vaacnas basadas en ARN de Messenger**

**Experto. Opina. Biol. Ther.**

(2004)

- J. Probst *et al.*

**La captación celular espontánea del ARN mensajero exógeno in vivo es específica del ácido nucleico, saturable e iónico dependiente**

**Gene Ther.**

(2007)

- N.A. Jackson y *otros.*

**La promesa de las vacunas mRNA: una perspectiva biotecnológica e industrial**

**npj Vaccines**

(2020)

- - S. Pascolo

**Vacunas sintéticas basadas en el ARN: del desprecio al bombo**

**Virus**

(2021)

- P.A. Krieg *et al.*

**Los ARN de mensajeros funcionales son producidos por SP6 transcripción in vitro de CDNA clonados**

**Ácidos Nucleicos Res.**

(1984)

- D. Melton *y otros.*

**síntesis in vitro eficiente de las sondas de hibridación de ARN biológicamente activo y ARN de plásmidos que contienen un promotor de Ecrófago SP6**

**Ácidos Nucleicos Res.**

(1984)

- J.A. Wolff *et al.*

**Transferencia directa de genes en el músculo del ratón in vivo**

**Ciencia**

-

- A. Wadhwa *y otros.*

**Oportunidades y retos en la entrega de vacunas basadas en el ARNm**

**Farmacéutica**

(2020)

- S.F. Dowdy

**Superar las barreras celulares para la terapia de ARN**

**Nat. Biotechnol.**

(2017)

- G.J. Dimitriadis

**Traducción de mRNA de conejo globina introducido por los liposomas en linfocitos de ratón**

**Naturaleza**

(1978)

- M.J. Ostro *et al.*

**Evidencia de traducción de conejo globin mRNA después de la inserción liposomemediada en una línea celular humana**

**Naturaleza**

(1978)

- R.W. Malone y *otros.*

**Transfección de ARN de lipooma cationic mediada por lipooma**

**Proc. Natl. Acad. Sci.**

(1989)

- F. Martinon *et al.*

**Inducción de linfocitos T citotóxicos específicos para el virus in vivo por ARNm en entrada de lipooma**

**Eur. J. Immunol.**

(1993)

- C.A. Janeway

**Acercándose al asintoto? Evolución y revolución en inmunología**

- A. Iwasaki y *otros*.

**Regulación de la inmunidad adaptativa por el sistema inmunitario innata**

**Ciencia**

(2010)

- C. Termeer y *otros*

**Oligosacáridos de hiluronan activan células dendríticas a través de receptores similares a los de pecar 4**

**J. Explo. - Med.**

(2002)

- L.-J. Jiang *et al.*

**La inducción génica-I inducible de RA aumenta la activación de STAT1 para inhibir la proliferación de células de leucemia**

**Proc. Natl. Acad. Sci.**

(2011)

- M.B. Fuertes y *otros*

**Se requieren señales de anfitrión I IFN para respuestas antitumorales CD8 de células T a través de células dendríticas CD8**

**J. Explo. - Med.**

(2011)

**REFERENCIA PAGINA WEB:**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813024022323?via%3Dihub>