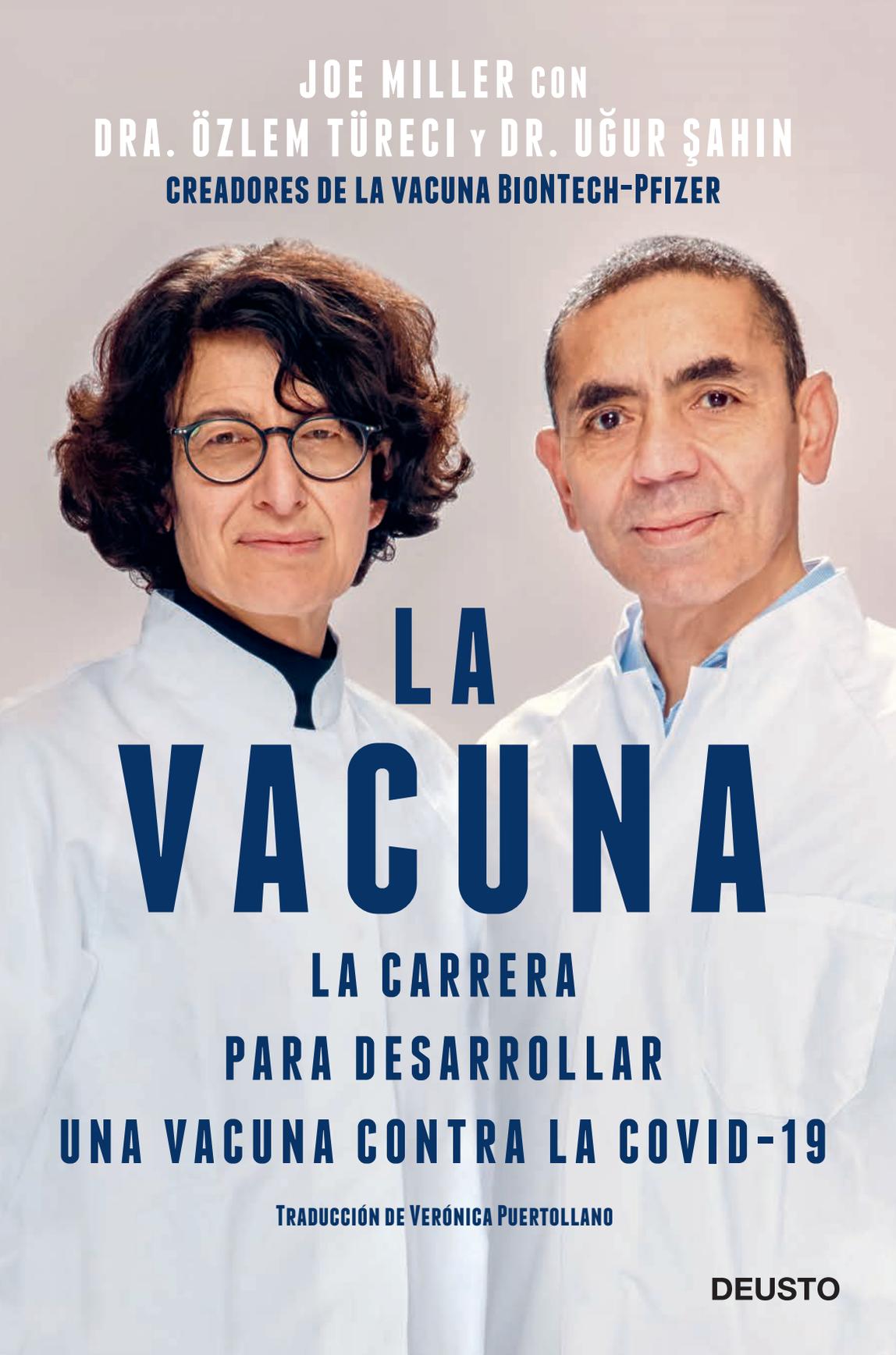


**JOE MILLER CON
DRA. ÖZLEM TÜRECI Y DR. UĞUR ŞAHİN
CREADORES DE LA VACUNA BIONTECH-PFIZER**

A photograph of two men, Joe Miller and Dr. Özlem Türeci, wearing white lab coats. Joe Miller is on the left, with dark curly hair and glasses. Dr. Özlem Türeci is on the right, with short dark hair. They are both looking directly at the camera with neutral expressions.

**LA
VACUNA**

**LA CARRERA
PARA DESARROLLAR
UNA VACUNA CONTRA LA COVID-19**

TRADUCCIÓN DE VERÓNICA PUERTOLLANO

DEUSTO

La vacuna

La carrera para desarrollar una vacuna
contra la COVID-19

Dra. Özlem Türeci y Dr. Uğur Şahin
con la colaboración de Joe Miller

Traducción de Verónica Puertollano



EDICIONES DEUSTO

Título original: *The vaccine*

© by Joe Miller, Uğur Şahin and Özlem Türeci, 2021

© de la traducción: Verónica Puertollano, 2022

© Centro de Libros PAPP, SLU., 2022

Deusto es un sello editorial de Centro de Libros PAPP, SLU.

Av. Diagonal, 662-664

08034 Barcelona

www.planetadelibros.com

ISBN: 978-84-234-3329-2

Depósito legal: B. 52-2022

Primera edición: febrero de 2022

Preimpresión: Realización Planeta

Impreso por Romanyà Valls, S. A.

Impreso en España - *Printed in Spain*

El papel utilizado para la impresión de este libro está calificado como papel ecológico y procede de bosques gestionados de manera sostenible.

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal).

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puede contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Sumario

Nota de Joe Miller	9
Prólogo: El milagro de Coventry	11
1. El brote	15
2. El proyecto Lightspeed	47
3. Las incógnitas	83
4. Los <i>biohackers</i> del ARNm	111
5. Las pruebas	143
6. Las alianzas	167
7. Primero en humanos	203
8. Solos	227
9. ¡Funciona!	265
10. La nueva normalidad	291
Epílogo	311
Apéndice	315
Agradecimientos	317

El brote

Por primera vez en semanas, la agenda de Uğur Şahin estaba despejada. Era un viernes por la mañana, y el apartamento de dos habitaciones que compartía con su esposa, Özlem Türeçci, y su hija adolescente estaba inusualmente vacío. En medio del silencio, repasó su biblioteca de Spotify y se decidió por una trillada lista de reproducción. Se sentó delante de su ordenador con una humeante taza de té *oolong* en la mano mientras el relajante sonido grabado del canto de unos pájaros llenaba la oficina improvisada del inmunólogo de origen turco.

La bandeja de entrada de Uğur estaba a rebosar, y apenas había empezado a revisar los trabajos de sus alumnos de doctorado cuando Özlem y su hija, que habían vuelto del trabajo y de la escuela, asomaron la cabeza por la puerta para recordarle que eran las cuatro: la hora del *phở* y el *bánh mì* en su restaurante vietnamita favorito. La familia rara vez se saltaba ese ritual, sobre todo si alguno de ellos había estado fuera recientemente. Al final de la tarde ya estaban todos de vuelta en casa, y Uğur pudo volver a su escritorio para entregarse a su único pasatiempo: ponerse al día con sus lecturas.

Éste era el concepto de relax del profesor, cuya mente estaba siempre activa. El desdén por la ociosidad era uno de los muchos rasgos que compartía con Özlem, a la que conoció casi treinta

años antes, en sus rotaciones en una sala oncológica. Él era un joven médico y ella cursaba su último año en la Facultad de Medicina. La pareja, hoy cómplices en la ciencia, los negocios y la vida, nunca ha tenido televisor y se ha mantenido apartada de las redes sociales; han preferido confiar en las selectas publicaciones online que han considerado dignas de su atención. La oficina doméstica de Uğur —consistente en dos grandes pantallas que no desentonarían en la sala de mercados de un banco de inversiones— era su portal al resto del mundo.

Tras abrir su navegador de internet, Uğur recorrió metódicamente su lista de páginas favoritas. Era 24 de enero, y el año 2020 empezaba con calma en Alemania. Los medios de comunicación locales de Maguncia, su ciudad adoptiva, informaban de una manifestación en defensa del medioambiente; los estudiantes habían bloqueado el tráfico a lo largo de varios kilómetros. *Der Spiegel*, una de las revistas más respetadas de Alemania, encabezaba su portada digital con un reportaje sobre el auge —y la cuestionable ética— del *gangsta rap* alemán. La edición electrónica del semanario incluía varios artículos en los que se conjeturaba acerca de si las luchas internas del Partido Demócrata podrían facilitar la reelección de Donald Trump y se analizaba la ciberguerra librada por Arabia Saudí, acusada de piratear el teléfono del fundador de Amazon, Jeff Bezos. Escondida en la sección de ciencia, había una noticia desde la megaciudad china de Wuhan, asolada por una nueva enfermedad respiratoria.

Al parecer, el origen de los aproximadamente cincuenta casos vigilados por las autoridades fue localizado en el «mercado húmedo» mayorista de Huanan, donde se vendía marisco, aves de corral vivas, murciélagos, serpientes y marmotas que, a veces, eran sacrificados *in situ*. Aunque era demasiado pronto para extraer conclusiones, los indicios apuntaban a una evolución de los acontecimientos que hizo sentir escalofríos a los epidemiólogos: la llamada «transmisión entre especies». Es decir: era probable que un virus hubiese saltado de los animales a los seres humanos, totalmente desprevenidos. Se había iniciado una carrera armamentista evolutiva entre este nuevo y aterrador enemigo y las fuerzas conjuntas del sistema inmune humano.

La noticia despertó cierto interés en Uğur, ya que había dedicado su vida adulta a entender el modo en que los mariscales del sistema inmune organizaban a sus dispares tropas para combatir las enfermedades. La empresa que había fundado con Özlem once años antes, BioNTech, se había embarcado en varios proyectos para desarrollar vacunas contra la gripe, el VIH y la tuberculosis. En cambio, los virus, que eran un incordio, sólo preocupaban ligeramente a este médico de cincuenta y cuatro años. Apenas doce de los más de mil empleados de la plantilla de Uğur estaban desarrollando fármacos para combatir infecciones transmisibles; el resto estaba concentrado en la misión central de la pareja: curar el cáncer. Y, por fin, estaban a las puertas de lograr un gran avance.

Fue este mensaje —que podría haber una cura para ciertos tipos de cáncer— el que Uğur llevó a un escenario que conocía bien, en San Francisco. Hacía más de una década que su año laboral empezaba en algunos de los salones de baile sin ventanas del hotel Westin St. Francis de la ciudad, donde presentaba minuciosamente su plan para desarrollar tratamientos de nueva generación contra el cáncer en la feria más importante del sector biotecnológico, el Congreso sobre la Atención a la Salud de J. P. Morgan.

Este evento se había convertido en un peregrinaje anual para el mundo farmacéutico, en un circo corporativo que atraía a decenas de miles de científicos, emprendedores e inversores. Cientos de empresas emergentes desembolsaban más de mil dólares por habitaciones en hoteles del centro de la ciudad con la esperanza de poder ofrecer sus productos a gestores de fondos con mucho dinero.⁶ Uğur, un abstemio de voz suave que odiaba las exageraciones y era casi alérgico a hacer contactos —una parte esencial del simposio de cuatro días—, no era precisamente el centro de atención. En este propicio evento para los negocios, el revuelo me-

6. Ron Leuty, «Biotech's Big JMP Healthcare Conference will Go Virtual in January», *San Francisco Business Times*, 10 de septiembre de 2020, <<https://www.bizjournals.com/sanfrancisco/news/2020/09/10/jpm21-jpmorgan-healthcare-conference-virtual-jpm.html>>.

diático se centraba en los favoritos de Silicon Valley, que afirmaban tener la fórmula del crecimiento exponencial. Las charlas de BioNTech, basadas en datos, solían dirigirse a un público compuesto por unas pocas decenas de ejecutivos de nivel medio e inversores de capital riesgo, algunos con cara de haber entrado distraídamente en el salón equivocado.

Sin embargo, este enero la recepción había sido distinta. Cuando Uğur se dirigió al estrado —tras haber cambiado su habitual uniforme de camisetas de colores lisos por un traje y una camisa—, casi doscientas personas dirigieron su atención a la pantalla del proyector, por encima de su cabeza rapada.

Había subido sus presentaciones a internet —tal como exigían los reguladores del mercado— sólo unos momentos antes, debido a las atípicas rutinas de Uğur. Odiaba perder días enteros a causa del desfase horario, y en los viajes cortos trataba de mantenerse con la hora alemana. Tras un viaje de dieciséis horas de Maguncia a California, se fue directo a dormir sin terminar sus diapositivas, y se levantó a las dos de la madrugada del día del gran discurso para trabajar en ellas. A Uğur le costó condensar todo lo que quería comunicar en una charla de veinte minutos; cuando sus colegas aparecieron unas horas más tarde, se encontraron a su jefe, rodeado de café y restos de *brownies* de Starbucks que se había llevado desde casa, dándole los últimos retoques a su precioso PowerPoint.

Uğur no tenía por qué preocuparse tanto. Las acciones de BioNTech estaban en racha y su valor se había triplicado con creces en los meses posteriores a su decepcionante debut en el mercado de valores Nasdaq de Nueva York. La empresa estaba a punto de iniciar siete ensayos clínicos de fármacos para tratar tumores sólidos como el melanoma avanzado. En el estrado, Uğur repasó con detalle estos logros, resistiendo el impulso de profundizar en la ciencia, que le apasionaba mucho más que los hitos comerciales. El público, compuesto en su mayoría por especialistas del sector, parecía fascinado. Uğur afirmó ante la multitud que ese año, 2020, sería el año en que BioNTech demostraría a los escépticos que se equivocaban.

No había tiempo que perder. Poco después de acabar su pre-

sentación, Uğur se subió a un avión con destino a Seattle, donde se reunió con un equipo de la Bill and Melinda Gates Foundation, la cual había firmado poco antes un acuerdo con BioNTech por valor de 100 millones de dólares para desarrollar numerosos medicamentos nuevos. Horas más tarde, se desplazó a Boston para visitar una pequeña empresa de inmunoterapia contra el cáncer que BioNTech estaba a punto de comprar por 65 millones de dólares. La finalidad de esta visita era tranquilizar al personal y decirles que él, científico como ellos, tenía interés en promover sus innovaciones, y que no era un buitre disfrazado con una bata de laboratorio que iba a destripar la empresa y a recortar su plantilla. En aquel momento, Uğur aún era bastante ajeno a los sucesos de Wuhan. Se paseó por el vestíbulo de la empresa biotecnológica y se presentó a decenas de futuros empleados, estrechándoles enérgicamente la mano.

En sus viajes de un aeropuerto a otro, y de un país a otro, Uğur volvió a oír hablar del brote de China y charló un poco con amigos y colegas sobre la nueva enfermedad. Sin embargo, el tema no le despertaba mucha curiosidad. Los patógenos que habían traspasado la barrera de las especies, conocidos como «virus zoonóticos», no eran infrecuentes, y la probabilidad de que un pequeño cúmulo de contagios derivara en una crisis de salud pública era mínima. Uğur, un hombre muy ocupado que tenía por delante una quincena muy ajetreada, no pensó mucho en ello.

Es decir: hasta aquel viernes por la noche, ya de vuelta en Maguncia, con el estómago saciado por el *phở* y su agenda más despejada que nunca. Al desplazarse cuidadosamente por las pestañas guardadas, Uğur se concentró en su material favorito: revistas académicas tan destacadas como *Nature* y *Science* —en las que a veces colaboraba el equipo que dirigía con Özlem— y la portada digital de *The Lancet*, una de las publicaciones médicas más veteranas y respetadas del mundo. Allí, su mirada se detuvo en un trabajo presentado por más de veinte investigadores de Hong Kong, en el que se analizaba «un brote de casos de neumonía relacionados con el nuevo coronavirus de 2019». Fue la segunda parte del título lo que llevó a Uğur a clicar en él: «... que indican un contagio interpersonal».

En el estudio, de diez páginas, se analizaba de manera sucinta la propagación de una nueva enfermedad entre cinco miembros de una familia que habían regresado recientemente a su casa en Shenzhen, la capital tecnológica de China, tras un viaje de una semana a Wuhan. Los autores se enteraron de los casos cuando el quinteto ingresó en un enorme hospital dirigido por la Universidad de Hong Kong con síntomas como fiebre, diarrea y tos intensa. Los médicos, intrigados, realizaron radiografías torácicas, les tomaron muestras de sangre, orina y heces y las analizaron para detectar desde un resfriado común o una gripe hasta una infección bacteriana como la clamidia, pero todos los resultados fueron negativos.

Desconcertados, los investigadores recogieron muestras nasales y de saliva a la familia contagiada para extraer y analizar la secuencia genética de esta misteriosa dolencia. Descubrieron una estrecha relación con varios coronavirus, en particular con un subconjunto que los científicos creían limitado a los murciélagos. Este patógeno tenía todas las características de la nueva enfermedad recién descubierta en Wuhan. Pero cuando les preguntaron, los cinco insistieron en que en ningún momento se acercaron a los mercados húmedos de la ciudad durante su visita, ni habían tocado ningún animal, vivo o muerto. No habían probado las delicias de carne de caza en los restaurantes locales; de hecho, se alimentaron durante toda su estancia con la comida casera de sus tres tías en la ciudad.

Sin embargo, dos miembros de la familia —la madre y la hija— habían visitado a unos parientes que estaban siendo tratados por una neumonía febril en un hospital de Wuhan. Enfermaron poco después, al igual que el padre, el yerno y el nieto. Sorprendentemente, cuando los cinco regresaron a su casa en Shenzhen, otro familiar —que no había viajado con ellos— empezó a sufrir dolores de espalda y a sentirse débil; después tuvo fiebre y tos seca, y fue hospitalizado.

Esta última revelación sobresaltó a Uğur. Se apartó con la silla del escritorio y, contemplando por la ventana las lejanas agujas de la milenaria catedral de Maguncia, empezó a procesar lo que esa información conllevaba. Le hizo pensar que el contac-

to con los animales era sólo el origen de la enfermedad, que ahora se había desatado entre los seres humanos y se estaba extendiendo como la pólvora de persona a persona e infectando a la población general de China. Esto ya era por sí solo motivo de alarma, pero había otro detalle en la noticia que a Uğur le pareció aún más aterrador. Un sexto miembro de la familia también había viajado a Wuhan: la nieta, de siete años. Ella se encontraba perfectamente, pero los médicos le hicieron la prueba de todos modos y dio positivo en el nuevo coronavirus. Esto indicaba que, a diferencia del brote de SARS-CoV de 2002, éste era un patógeno que podía viajar sin ser detectado entre personas completamente sanas.⁷ Era, en efecto, un asesino silencioso.

El cerebro de Uğur empezó a acelerarse. No era experto en enfermedades infecciosas, pero había vivido el brote de SARS-CoV y el de su sucesor, surgido en Arabia Saudí una década después y conocido como síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés) y, por curiosidad, había estudiado el modelado de datos que predijo su rápida propagación. Si este nuevo virus podía circular de incógnito, imposibilitando a las autoridades sanitarias identificar quién podría ser contagioso, se volvería incontrolable en cuestión de días. Uğur fue consciente enseguida de la nefasta pero lógica consecuencia: que todo contacto humano sería peligroso, lo que causaría desgarros en las familias, las sociedades y la economía mundial. Esta extraordinaria revelación, que cualquier observador casual habría rechazado de plano en ese momento, demostró ser profética sólo meses después.

La pregunta fundamental era: ¿cuánto daño había causado ya? Los autores del estudio parecían convencidos de estar presenciando una «etapa temprana de la epidemia», e instaban a las autoridades a «aislar a los pacientes y rastrear y poner en cuarentena a sus contactos cuanto antes». Uğur tuvo el palpito de que estaban subestimando la amenaza, pero necesitaba más da-

7. James D. Cherry y Paul Krogstad, «SARS: The First Pandemic of the 21st Century», *Nature (Pediatric Research)*, vol. 56 (2004): 1-5, <<https://www.nature.com/articles/pr2004163>>.

tos. Como apenas había oído hablar de Wuhan antes de leer la noticia, pensó que quizá era una ciudad pequeña. Que a menudo se señalara que se encontraba en la provincia de Hubei le daba a la metrópolis cierto aire provincial. Una búsqueda rápida en Google esclareció las cosas. Wuhan tenía al menos once millones de habitantes, lo que significaba que estaba más poblada que Londres, Nueva York y París. En un vídeo de YouTube se presumía de su moderna y amplia red de metro. Después consultó las conexiones por avión y tren desde la ciudad. De haber sido un hombre acostumbrado a los improprios, sus averiguaciones le habrían hecho soltar unos cuantos. Había 2.300 vuelos semanales programados, con origen y destino en toda China y en centros mundiales como Nueva York, Londres y Tokio. Los horarios de los trenes estaban casi todos en mandarín y eran difíciles de descifrar, pero era obvio que en Wuhan había tres grandes intercambiadores con conexiones regulares con toda la región. Para empeorar las cosas, Uğur descubrió que en ese momento se estaba celebrando el Chunyun, la temporada del festival de primavera, durante el cual los trabajadores que se habían mudado a las megaciudades de China regresaban a casa para visitar a sus amigos y familiares en las áreas rurales. Se realizarían alrededor de tres mil millones de viajes durante ese período, una de las mayores migraciones humanas del planeta.

Uğur vio que se estaba revelando un panorama escalofriante, del que había oído hablar a otros colegas pendientes de esos asuntos. Hacía tiempo que la globalización facilitaba mucho las cosas a las enfermedades infecciosas, que durante siglos sólo pudieron propagarse tan rápido y tan lejos como pudieran andar las personas, galopar los caballos y navegar los barcos.⁸ Los brotes eran ahora mucho más comunes y se convertían en epidemias con alarmante frecuencia. La aparición de un nuevo patógeno que personas completamente sanas podían propagar sin saberlo en una de las ciudades más conectadas y pobladas de la

8. A. J. Tatem, D. J. Rogers y S. I. Hay, «Global Transport Networks and Infectious Disease Spread», *Advances in Parasitology*, 62 (2006): 293-343, <[https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(05\)62009-X](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)62009-X)>.

tierra proporcionaba una plataforma casi perfecta para una pandemia.

Las primeras medidas de contención local, como impedir que las personas con fiebre viajaran en el transporte público, fueron lamentablemente insuficientes. Uğur no encontró estadísticas fiables sobre el aumento de los viajes a nivel mundial desde el brote de SARS-CoV, pero su estimación fue que el número de pasajeros que iban y venían de China y viajaban dentro del país se había multiplicado por diez desde 2003. Suponiendo que toda la población humana era susceptible a este nuevo coronavirus, Uğur estimó una tasa de transmisión de entre 2 y 7, lo que significaba que cada persona portadora de la enfermedad la transmitiría a un mínimo de dos personas, y posiblemente más. A pesar de los escasos datos disponibles sobre las muertes a causa de la nueva enfermedad, averiguó que la tasa de mortalidad se situaba entre el 0,3 y el 10 por ciento, aproximadamente, de las personas infectadas, y que el porcentaje más alto de esa macabra escala correspondía a los mayores. En el mejor de los casos, esto equivaldría a dos millones de muertes en todo el mundo, una cifra muy superior a las de otras epidemias recientes.

Según esta proyección, Uğur y su familia podían correr tanto peligro como los habitantes de Wuhan. Sin embargo, sus reflejos fueron rígidamente científicos. Como médico en ejercicio, ya se había expuesto antes a las enfermedades y no era hipocondríaco. Lo que le interesaba era la aritmética. Uğur le dijo a un amigo poco después: «Entendí al instante que nos íbamos a enfrentar a dos posibles situaciones: o a una pandemia muy rápida que mataría a millones de personas en un par de meses, o a una epidemia que se prolongaría durante los próximos dieciséis o dieciocho meses». Él esperaba que fuese «lo segundo», para que los científicos tuvieran una oportunidad de dar la batalla.

Uğur se apartó una vez más de su ordenador y se preguntó si se había dejado llevar por la imaginación. Incluso en un mundo donde se puede viajar a larga distancia de forma relativamente barata y frecuente, las pandemias eran raras. Los dos últimos coronavirus nuevos —los que causan el SARS y el MERS— habían enloquecido a los redactores de titulares y a las organizacio-

nes sanitarias. Si bien el control de su propagación no fue un asunto baladí, las epidemias se extinguieron casi tan rápido como habían aparecido, tras algunos confinamientos selectivos y el uso obligatorio de mascarillas. Uğur, aunque no era epidemiólogo, sí era un gran aficionado a las matemáticas. A finales de la década de 1980 incluso hizo hueco a un curso de matemáticas por correspondencia mientras estudiaba Medicina, y no perdió interés en la materia. «Leía libros de matemáticas complejos como otros leen novelas», dice Helma Heinen, asistente de la pareja durante más de dos décadas. La situación que conoció Uğur en enero de 2020 se prestaba a unos cálculos relativamente sencillos. Tenía todos los ingredientes para que ocurriese algo grave: una clase de virus conocida que ya había producido dos brotes mortales —el SARS mató a más de 770 personas⁹ y el MERS a más de 850—,¹⁰ ausencia de inmunidad preexistente en la sociedad, contagio interpersonal rápido y asintomático, y pacientes infectados que probablemente ya estuvieran sentados en aviones que volaban por todo el mundo.

Mientras leía, las autoridades francesas le brindaron una validación de su hipótesis en el mundo real: anunciaron que tres personas recién llegadas de China, hospitalizadas en París y Burdeos, habían dado positivo en el nuevo coronavirus, lo que los convertía en los primeros casos confirmados en Europa. Aún más cerca de casa, el Hospital Universitario de Maguncia, donde Uğur y Özlem daban clase, anunció que había establecido unos protocolos para tratar a los pacientes con coronavirus,¹¹ dada su

9. «Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003», Organización Mundial de la Salud, 24 de julio de 2015, <<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>>.

10. «Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)», Organización Mundial de la Salud, <https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1>.

11. «Mainzer Unimedizin bereitet sich auf Coronavirus vor», *T-online*, 24 de enero de 2020, <https://www.t-online.de/region/mainz/news/id_87212460/mainz-unimedizin-bereitet-sich-auf-coronavirus-vor.html>.

proximidad al aeropuerto de Frankfurt, que aún recibía 190.000 pasajeros diarios.¹²

A modo tentativo, Uğur escribió un correo electrónico al presidente de BioNTech, Helmut Jегgle, que dirigía los asuntos de los multimillonarios que patrocinaban la compañía. Solían hablar los fines de semana y agendaron una llamada para el día siguiente. Tras su deslucida OPV, las arcas de la empresa no estaban demasiado llenas, y Uğur sabía que tendría que preparar el terreno para lidiar con esta amenaza. «Hay un nuevo tipo de virus por ahí que se contagia de persona a persona. Es sumamente impredecible», escribió. Pensó en añadir más detalles sobre sus hallazgos, pero, conociendo a Helmut, decidió que era mejor esperar hasta que hablaran por teléfono. Al filo de la medianoche, Uğur hizo clic en «enviar».

A la mañana siguiente, tras una noche de sueño agitado, Uğur entró en la cocina y vio a Özlem y a su hija preparando el desayuno, tras volver del mercado de los agricultores de la zona con abundante pan recién hecho y huevos. Mientras les echaba una mano friendo verduras y tortillas, Uğur empezó a bombardear a su familia con sus averiguaciones. Esto no tenía nada de raro: el viernes, el sábado y el domingo eran los «días de la ciencia» en casa («Nunca hablamos de otra cosa, en realidad», dice bromeando su hija), durante los cuales, la pareja, sin las distracciones de reuniones o correos electrónicos, intentaba concentrarse en ponerse al día y charlar sobre la investigación más reciente en sus campos.

Tampoco tenía nada de sorprendente la audacia del pronóstico de Uğur: que el mundo estaba ya en medio de una pandemia, pero que todavía no lo sabía. Incluso en sus primeras citas con Özlem, a principios de la década de 1990, el joven médico se refería textualmente a las nuevas publicaciones científicas y ex-

12. «Frankfurt Airport Air Traffic Statistics 2019», Aeropuerto de Frankfurt, <https://www.fraport.com/content/dam/fraport-company/documents/investoren/eng/aviation-statistics/Air_Traffic_Statistics_2019.pdf/_jcr_content/renditions/original.media_file.download_attachment.file/Air_Traffic_Statistics_2019.pdf>.

traía grandes conclusiones sobre las innovaciones que moldearían el futuro de la medicina. Al principio, a Özlem —médica y científica también— le molestaba la tendencia de Uğur a hacer tales predicciones. Sin embargo, en los años siguientes —durante los cuales la pareja fue autora de cientos de artículos académicos, registraron cientos de patentes, fundaron dos organizaciones sin ánimo de lucro y dos empresas valoradas en 2.000 millones de euros, ante el escepticismo de gran parte del *establishment* médico—, habían desarrollado un mutuo y profundo respeto por sus respectivos instintos. «Tiene una tasa de aciertos muy alta cuando se trata de predecir resultados basados en datos o situaciones complejas, así que me lo tomé muy en serio», dice Özlem.

A su manera reflexiva y minuciosa, Uğur explicó lo que sucedería a continuación. El virus, dijo, se propagaría en las áreas densamente pobladas a tal velocidad que los confinamientos serían inevitables. «Lo más probable es que para abril ya estén cerrados los colegios», advirtió a la familia. Al mismo tiempo, con un total de cinco casos confirmados fuera de Asia, dos de ellos en Estados Unidos, parecía una afirmación absurda. «Los expertos con profundos conocimientos sobre los brotes previos parecían bastante seguros de que éste vendría y desaparecería. Pero yo le dije a Özlem: “Esta vez es diferente”», recuerda Uğur. Frente a este virus, pensaba, la humanidad quedaría pronto a merced de las herramientas primitivas del siglo XVIII para contener las pandemias: cuarentenas, distancia social, medidas de higiene básicas y restricciones a la circulación.

A menos, por supuesto, que hubiera una vacuna.

Respecto a la conversación telefónica que iba a mantener con Helmut unas horas más tarde, Uğur sabía que aún tendría que esforzarse para convencerlo. La empresa no andaba sobrada de dinero —de hecho, quedaban poco más de 600 millones de dólares en la caja, lo cual no es mucho en el sector biotecnológico—, y BioNTech ya estaba estudiando la asignación de sus limitados recursos para un año que se presentaba muy ajetreado. Sin embargo, desde que se estrecharon la mano en un retiro cerca de Frankfurt, doce años atrás, cuando los jefes de Helmut accedieron a invertir 150 millones de euros en financiar BioNTech, ha-

bían desarrollado un vínculo poco común. Helmut, impresionado por la ciencia de Uğur y Özlem, rara vez descartaba sus extravagantes ideas sin pensárselo dos veces. Sólo un año antes, poco después del congreso de J. P. Morgan, Uğur había convencido a Helmut de que BioNTech debía comprar una pequeña empresa de San Diego especializada en anticuerpos y que acababa de declararse en bancarrota, a pesar de que sus productos guardaban poca relación con los desarrollados en Maguncia. Uğur sabía que esta petición era de mucha mayor magnitud, así que empezó con una sugerencia tentativa: «Creo que podemos crear algo para combatir esto».

A Helmut, economista de formación, le sorprendió que Uğur se tomase tan en serio el nuevo virus. Desde que recibió su correo electrónico la noche anterior, había hecho algunas indagaciones básicas sobre el brote de Wuhan, y no detectó mucha alarma entre los Gobiernos más allá de las costas chinas. Pero Uğur fue tajante: este brote tenía el potencial de ser tan dañino como la pandemia de gripe asiática que sacudió al mundo a finales de la década de 1950. «Es más que una premonición», insistió Uğur. Su especialidad, destilada hasta la esencia, era identificar patrones y unir puntos. «Un patrón nunca miente», dijo con tono terminante. Helmut colgó y buscó de inmediato información sobre la pandemia de gripe asiática en Wikipedia. Le asombró la cifra de muertos: alcanzaba los cuatro millones. Convencido de que había algún error, envió un mensaje a Uğur para preguntarle si de verdad estaba prediciendo tal calamidad, a pesar de los enormes avances de la medicina y la atención médica logrados en las décadas transcurridas desde entonces. «Sí. Podría ser incluso peor», respondió Uğur al cabo de unos minutos.

Sin que Helmut lo supiera, Uğur ya había pasado a la acción. Antes de sentarse a ver una película de Marvel con la familia —otro ritual semanal—, había enviado la secuencia del nuevo virus a algunos especialistas de BioNTech, diciéndoles que se prepararan para hablar de ello a fondo el lunes siguiente a primera hora de la mañana.

Al echar la vista atrás, mientras escribo esto en el verano de 2021, se daba casi por hecho que con una vacuna se podría controlar el nuevo virus. Pero Uğur y Özlem, sentados en los sofás de su emarullado salón, rodeados por librerías desde el suelo hasta el techo, sabían que cualquiera que intentara diseñar una vacuna eficaz iba a necesitar mucho más que excelencia científica para lograrlo. También necesitaría una extraordinaria cantidad de buena suerte.

Para empezar, nunca había habido garantía alguna de que una vacuna pudiera atacar cualquier nuevo virus. Los intentos de producir un profiláctico para el VIH/sida, por ejemplo, no sólo habían fracasado, sino que en algunos casos agravaron la enfermedad. En segundo lugar, no se sabía prácticamente nada sobre el nuevo coronavirus. Nadie tenía ni idea de qué partes del complejo sistema inmune humano se necesitaban para combatir la infección natural, o si los que se recuperaban de la enfermedad que ésta causaba adquirirían una inmunidad duradera. No se había desarrollado con éxito ninguna vacuna contra otros coronavirus estrechamente relacionados que pudiera ayudar a Uğur y Özlem a calibrar las probabilidades de victoria contra el descubierto en Wuhan. Los científicos se habían apresurado a desarrollar vacunas para los brotes anteriores de SARS y MERS, pero ambas enfermedades desaparecieron de la vista antes de que se pudiera realizar una prueba clínica de la vacuna. No había un plano, una hoja de ruta o unas instrucciones para combatir este patógeno.

Uğur y Özlem también sabían que los intentos previos de diseñar vacunas desde cero —y obtener la aprobación para su uso en caso de emergencia— habían tardado una eternidad. En 1967, el microbiólogo estadounidense Maurice Hilleman batió el récord moderno al producir una vacuna autorizada contra las paperas cinco años después de saber que su hija había contraído la enfermedad. Más recientemente, también se tardó cinco años en desarrollar una vacuna para el ébola, a pesar de que el proyecto contó con el poderío del mayor y más experimentado fabricante de vacunas del mundo, Merck, con una inversión de cientos de millones de dólares y un proceso regulatorio por la vía de urgencia.

Incluso modificar fármacos consolidados era un proceso lento. Durante el brote de gripe porcina de 2009, los fabricantes, a instancias de la Administración Obama, modificaron rápidamente las vacunas contra la gripe, con un método con décadas de antigüedad basado en el uso de huevos de gallina fertilizados. Recibieron la aprobación de urgencia al cabo de seis meses, pero esto supuso llegar tarde a la segunda ola en Estados Unidos. A finales de octubre sólo había treinta millones de dosis en Estados Unidos,¹³ a pesar de que los científicos se enfrentaban a una familia de virus muy estudiada por los vacunólogos y habían aprovechado una tecnología de vacunas muy extendida. Se estima que el brote provocó unas 12.500 muertes. Según los cálculos del Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos, la vacuna sólo logró salvar trescientas vidas.¹⁴

A diferencia de los gigantes farmacéuticos que desarrollaron esas vacunas, Uğur y Özlem tenían un as bajo la manga, por el que habían apostado su prestigio profesional. Con él esperaban revolucionar el modo de tratar los cánceres, como explicó Uğur en San Francisco. Creían que, si se aprovechaba correctamente, podría incluso parar brotes de enfermedades infecciosas y, además, en un tiempo récord. Su gran baza era una microscópica e impopular molécula conocida como ARNm.

El primer encuentro de la pareja con esta forma de ARN, que significa «ácido ribonucleico», fue casi tan fortuito como el suyo propio. Uğur y Özlem nacieron en la década de 1960 y sus padres fueron algunos de los turcos que marcharon a Alemania Occidental después de que el Gobierno firmara un acuerdo de inmigración con Ankara para impulsar su dilapidada fuerza laboral

13. Maggie Fox, «Kids Will Need Two Doses of H1N1 Flu Vaccine», Reuters, 3 de noviembre de 2009, <<https://www.reuters.com/article/us-flu-vaccine-usa/kids-will-need-two-doses-of-h1n1-flu-vaccine-idUSTRE5A14UK20091103>>.

14. Rebekah H. Borse, Sundar S. Shrestha, Anthony E. Fiore, Charisma Y. Atkins, James A. Singleton, Carolyn Furlow y Martin I. Meltzer, «Effects of Vaccine Program against Pandemic Influenza A(H1N1) Virus, United States, 2009–2010», *Emerging Infectious Diseases*, 19 (3) (2013): 439-448, <<https://doi.org/10.3201/eid1903.120394>>.

de la posguerra. Crecieron a 240 kilómetros el uno del otro, y siguieron unos caminos notablemente similares que acabarían convergiendo como en un cuento de hadas.

Mientras su padre trabajaba en la fábrica de automóviles de Ford en Colonia, Uğur, el mayor de dos hermanos, devoraba documentales de divulgación científica en televisión, presentados por Hoimar von Ditfurth, el equivalente alemán de Brian Cox. «Todos los niños *nerd* los veían», dice Özlem, incluida ella. Uğur también leía revistas en inglés como *Scientific American* y, desde los once años, le impresionaban la belleza y la complejidad del sistema inmune. Deseaba saber más sobre él, pero no era una tarea fácil. «No teníamos Google, así que cada vez que mi madre y yo íbamos a la ciudad, me pasaba por la librería.» El joven Uğur, además, tenía una buena relación con un amable bibliotecario que encargaba para él libros nuevos de ciencia y matemáticas y se los apartaba para cuando fuera.

«También quise siempre ser médico», dice Uğur. Recuerda que una tía suya de Turquía padecía cáncer de mama y que la enfermedad lo desconcertaba. «Ya incluso de pequeño me costaba entender que las personas con cáncer pareciesen sanas a pesar de padecer una enfermedad terminal.» Los adultos parecían resignarse a esta realidad, pero a Uğur le provocaba un sentido de urgencia. Sin duda, algo se podría hacer.

A tres horas en coche al norte de Colonia, el padre de Özlem, un cirujano entusiasmado por la tecnología y la ciencia, desempeñó un papel más directo en la educación médica temprana de su progenie. Había ido a Alemania dos años antes del nacimiento de Özlem para evitar que su Gobierno lo enviara a ejercer de médico en la región turca de mayoría kurda, donde las tensiones sectarias iban en aumento. Como no se había formado en el país, su destino dependía del capricho de las *Ärztekammern* [Colegios de Médicos] de Alemania. En consecuencia, la familia de Özlem fue a parar a Lastrup, una pequeña localidad de la Baja Sajonia rodeada de granjas, donde su padre era el único médico del hospital local. Esta institución, que antes había sido un convento católico, estaba atendida exclusivamente por monjas. «Mi padre era el único hombre, el único médico, turco y musulmán», recuerda Özlem.

Al estar él solo en una región rural, el padre de Özlem se convirtió enseguida en un maestro de todas las disciplinas, en un médico general *de facto*, capaz de ocuparse de las heridas de los lugareños corneados por los toros y de hacer a veces incluso de veterinario, llevando a cabo también procedimientos invasivos. Desde muy pequeña, Özlem seguía a su padre mientras hacía las rondas —el hospital estaba enfrente de su casa—, incluso hasta el quirófano. Con seis años —era la mayor de dos hermanas— vio su primera apendicectomía. Esa sangrienta visión no hizo mella en su entusiasmo por la profesión y, a medida que creció, su ambición fue hacer un trabajo similar al de las monjas. Las observó desempeñar todas las funciones asumidas hoy por el personal del hospital, las enfermeras y los médicos residentes —desde preparar la comida de los pacientes hasta escayolar brazos y ayudar en las operaciones quirúrgicas—, y deseaba ser parte de ello.

En una sociedad que aún trataba a los inmigrantes con cierta suspicacia, y en especial a los de etnia diferente, Uğur y Özlem sobresalieron en la escuela. «Para mis padres era muy importante que yo estudiara —dice Uğur—. Trabajaban todos los días, se levantaban a las cuatro y media todas las mañanas y después se iban a trabajar porque soñaban con que sus hijos pudieran llegar a ser algo mejor.»¹⁵ Ese sueño se cumplió en cierto modo en 1984, cuando Uğur terminó el primero de su clase en el instituto que hoy se llama Erich-Kästner Gymnasium, en Colonia, convirtiéndose en el primer hijo de un *Gastarbeiter* [trabajador invitado] en obtener el *Abitur* [la versión alemana del título de bachillerato] en sus dieciocho años de historia. Özlem, cuya adolescencia se dividió entre las escuelas de las ciudades balneario de Bad Driburg y después las de Bad Harzburg —ambas albergan a menos de veinte mil habitantes—, se educó en un entorno similar, donde ella era la única hija de inmigrantes entre sus compañeros. Ni siquiera había una comunidad turca propiamente dicha en la región; la mayoría

15. «Meine Eltern standen jeden Tag um 4.30 Uhr auf», *Bild*, 22 de diciembre de 2020, <<https://www.bild.de/video/clip/news/biontech-chef-hat-tuerkische-wurzeln-meine-eltern-standen-jeden-tag-um-4-30-uhr-74570942-74572298.bild.html>>.

de los compatriotas de su padre se habían dirigido a los centros de la industria pesada alemana, como el valle del Ruhr. Özlem, una estudiante introvertida y diligente, se mantuvo ocupada con las actividades extraescolares, incluido, naturalmente, el club de ciencias.

Aunque Uğur era un futbolista hábil —se describe a sí mismo como un «centrocampista incansable»—, había pocas dudas sobre qué le deparaba el futuro. Uno de sus compañeros de clase recuerda que, en su fiesta de graduación, había un corro de personas que habían aceptado unos cigarrillos, y que alguien dijo bromeando: «¿Para qué vamos a dejar de fumar? Uğur va a hacer Medicina, de todos modos».¹⁶ Pero ya desde adolescente Uğur sabía que quería combinar la investigación con la experiencia de la vida real. En la Universidad de Colonia, cuyos orígenes se remontan al Sacro Imperio Romano Germánico, Uğur siguió ese mismo camino académico, y combinó una licenciatura en Medicina con un doctorado en Inmunoterapia.

Dos años más tarde, cuando Özlem se graduó en el instituto, tomó un camino casi idéntico en la Universidad del Sarre, en el estado más pequeño de Alemania, donde estudió para doctorarse en Medicina mientras hacía prácticas de biología molecular en el laboratorio.

Por casualidad, Uğur también fue pronto a parar al Sarre, donde trabajó como interino en el Hospital Universitario de Homburgo, una pequeña ciudad a sólo 32 kilómetros de la frontera francesa. En 1991, en medio de trayectos frenéticos entre conferencias, salas de hospital y laboratorios de investigación, se conocieron en una «escena de película», como lo describe Özlem, aunque estaba lejos de ser el más romántico de los escenarios. Ella estaba en rotación en una unidad de pacientes con cáncer hematológico, donde Uğur era médico residente y su supervisor/tutor. La mayoría de sus pacientes estaban en la última fase del

16. «Stolz an Kölner Schule Irrer Lebensweg: Ex-Abiturient wird in Corona-Zeit zum Weltstar», *Express*, 11 de noviembre de 2020, <<https://www.express.de/koeln/ugur-sahin-biontech-chef-ging-auf-koelner-gymnasium-23446?cb=1631826414089>>.

proceso, y a menudo la pareja tuvo que decirles a quienes estaban bajo su cuidado que se habían agotado todas las opciones terapéuticas disponibles. Todos los días veían a personas sucumbir a esta enfermedad implacable, muchas veces sin siquiera una mano amiga que apretar en sus últimos momentos. Fue en medio de este horror, mientras hacían las rondas de tarde, cuando se fijaron el uno en el otro.

Los jóvenes amantes descubrieron pronto que tenían mucho más en común que sus orígenes. Ambos estaban frustrados por las limitadas herramientas con que contaban para tratar a unos pacientes que llevaban mucho tiempo sufriendo. Los médicos sólo podían elegir entre los instrumentos romos de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, lo que en su profesión se llamaba crudamente «cortar, envenenar y quemar». Entretanto, en el laboratorio, Uğur y Özlem vislumbraron las tecnologías de vanguardia que podrían revolucionar la medicina oncológica. La divergencia entre la teoría científica y la práctica clínica en este campo de vida o muerte los carcomía. No contentos con tratar los síntomas de la enfermedad, deseaban implicarse en su prevención y encontrar curas. Este enfoque, que consiste en llevar el trabajo de laboratorio a la clínica (*bench-to bedside*), tenía como objetivo llevar nuevos medicamentos a los pacientes lo antes posible, y sería conocido años más tarde como «medicina traslacional». Con ella, surgiría una disciplina completamente nueva. Sin embargo, en aquel entonces, a principios de la década de 1990, la pareja no habría podido definirlo con unos términos tan grandilocuentes. Lo único que sabían era que querían hacer ciencia, pero no como un fin en sí misma. En el fondo, Uğur seguía siendo ese niño asombrado por la facilidad con que los adultos aceptaban un diagnóstico terminal. Özlem seguía siendo esa niña que anhelaba emular a su padre, el sanador todoterreno. Se comprometieron el uno con el otro, y a trabajar juntos para combatir la cruel enfermedad que consumía a quienes los rodeaban.

El cáncer, notoriamente apodado «el emperador de todos los males» por el oncólogo Siddhartha Mukherjee, presentaba un desafío único. A diferencia de los virus o las bacterias, que invaden el cuerpo después de cobrar vida en otro lugar, las células

cancerosas son producidas a una vertiginosa velocidad por células sanas que mutan aleatoriamente con el tiempo y, en algún momento, empiezan a crecer de manera descontrolada. Su objetivo es causar el máximo daño a sus huéspedes. Por tanto, son en esencia un traidor entre nuestras filas, un enemigo disfrazado con el uniforme de un amigo, al que el sistema inmune no percibe como una amenaza.

Desde hace más de dos siglos, los científicos creen que se puede entrenar al cuerpo humano para que detecte a un enemigo externo, como una enfermedad infecciosa, y enseñarle a prepararse para cualquier futuro encuentro con un agresor similar. Fue esta percepción la que condujo al desarrollo de las vacunas, que han salvado cientos de millones de vidas. Lo que una pequeña comunidad de inmunólogos de todo el mundo empezó a entender a principios de la década de 1990 fue que también se podía enseñar al sistema inmune a reconocer y combatir amenazas internas, y que esto podría allanar el camino a una nueva clase de medicina oncológica. Pero, en ese momento, la inmunoterapia, como se llamaba este campo emergente, se limitaba en gran parte a los campus universitarios, lejos del radar de la industria farmacéutica.

Uğur y Özlem eran miembros de este club especializado. Creían que los pacientes que morían bajo su vigilancia ya tenían armas corriendo por sus venas para combatir los tumores. Sólo tenían que encontrar una forma de aprovechar estos poderes y liberarlos contra esta sofisticada enfermedad.

El sistema inmune es un ejército con unas unidades altamente organizadas y especializadas. Cada una de estas unidades recibe sus órdenes de forma distinta, lleva un uniforme diferente y emplea unas técnicas de combate características. Pero cuando un enemigo es identificado de forma inequívoca, las distintas unidades se movilizan al unísono para lanzar un contraataque masivo, múltiple y coordinado.

Lo maravilloso del sistema inmune, cuando funciona como debe, es que combina la precisión con la potencia. Con armas como los anticuerpos y las células T —los francotiradores del ejército inmunitario—, ataca con gran fuerza una vez que identi-

fica una molécula específica como objetivo. Lo que los científicos empezaban a descubrir, a medida que Uğur y Özlem dedicaron más atención al cáncer, era que los tumores están cuajados de moléculas distintivas no presentes en las células sanas. Si se pudiera enseñar al sistema inmune a reconocerlas, los francotiradores podrían poner en su punto de mira a las células cancerosas y abrir fuego.

Después de que Özlem abandonara su formación médica en 1994 para dedicarse a la investigación —una obsesión que los llevó, como dice ella, con una sonrisa burlona, a «susurrar al oído del sistema inmune»—, la pareja se pasó años a la caza de estas moléculas distintivas, conocidas como «antígenos». Su objetivo era reproducirlos en un laboratorio e introducirlos en los pacientes, a modo de carteles de «Se busca»: una clara orden de capturar y atacar cualquier cosa que se pareciese al enemigo. Con suerte, el cuerpo le echaría una buena mirada a este malhechor, generaría una respuesta inmunitaria integral y, tras identificar la semejanza entre el antígeno y los tumores, también trataría esas células como enemigas.

En principio, había varias formas de introducir un antígeno en el cuerpo, y la pareja las probó todas. «Éramos los típicos *nerds* —admite enseguida Özlem, que de vez en cuando luce con orgullo una camiseta que lleva estampada una versión ilustrada de la paradoja del gato de Schrödinger—. Teníamos un gran interés en muchas tecnologías diferentes, y ninguna de ellas era aceptada.» Pronto descubrieron que métodos como los péptidos sintéticos, las proteínas recombinantes, el ADN o los vectores virales (que más tarde utilizarían Oxford y AstraZeneca para su vacuna de la COVID-19) tenían sus limitaciones; o bien necesitaban producir cultivos celulares en placas de Petri —un proceso complicado y largo—, o no podían provocar una respuesta inmunitaria fuerte y sostenible.

Más tarde, a mediados de la década de 1990, Uğur y Özlem dieron con la plataforma más especializada de todas, la baza que jugarían décadas después para desarrollar una vacuna contra el coronavirus. Se basaba en el ARN.

Considerado por algunos como la biomolécula original desde

la que evolucionó el resto de la vida, el ARN tiene un extraordinario conjunto de habilidades. Fue descubierto en el siglo XIX y, como su primo más célebre, el ADN, puede almacenar información genética. Pero el ARN actúa además como «catalizador», como lo llaman los científicos, lo que significa que puede hacer copias de sí mismo sin la ayuda de otras moléculas.¹⁷ Dice la teoría que, en la noche de los tiempos, la molécula de ARN llevaba consigo un modelo celular y creó las reacciones químicas necesarias para poder construir algo con él. Fue tanto la primera gallina como el primer huevo.

Sin embargo, a Uğur y Özlem les interesaba una función mucho más prosaica del ARN, esbozada por primera vez por un grupo de académicos apiñados sobre una mesa auxiliar en medio de una estruendosa fiesta a principios de los *Swinging Sixties*¹⁸ en Cambridge (Reino Unido).¹⁹ Habían descubierto que una versión de la molécula, presente en las células de todos los seres humanos y animales, era en esencia el equivalente biológico de un mensajero con un código: transportaba una serie de instrucciones desde el ADN de una célula a la «fábrica» de ésta, donde el código se utilizaba para crear las proteínas básicas que forman y controlan los órganos y tejidos del cuerpo. Una vez completada esta misión, la estructura monocatenaria en forma de cinta era destruida, a menudo en cuestión de minutos. En el otoño de 1960 se le puso nombre: ARN mensajero. Abreviado enseguida como ARNm, la molécula siguió siendo objeto de fascinación entre aquellos interesados en entender mejor el mundo natural, pero fue ignorada en gran medida por los investigadores clínicos. Nadie ganó un Premio Nobel por los descubrimientos sobre el ARNm, y las

17. David Boczkowski, «The RNAissance Period», *Discovery Medicine*, 22(119)(2016): 67-72, <<https://www.discoverymedicine.com/David-Boczkowski/2016/08/the-rnaissance-period/>>.

18. Los *Swinging Sixties* hacen referencia a los movimientos en torno a la cultura y la moda que se dieron en Reino Unido en la década de 1960. (*N. del e.*)

19. Matthew Cobb, «Who Discovered Messenger RNA?», *Current Biology*, 25 (13) (2015): R526-R532, <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982215006065>>.

grandes farmacéuticas apenas le echaron un segundo vistazo. En los congresos científicos se ignoraban o ridiculizaban las menciones a los fármacos basados en el ARNm, y no del todo sin motivo.

En primer lugar, la molécula era notoriamente inestable en un entorno de laboratorio. El ARN desnudo, fuera de las células, se degradaba en cuestión de segundos, debido a las enzimas ubicuas en el aire y las superficies, que son como criptonita para el organismo. Un solo tosido, por ejemplo, podría matarlo. Aun cuando se mantenía vivo en una «sala blanca», nadie logró averiguar cómo evitar que el ARNm se desintegrara al instante una vez introducido en el cuerpo, ni cómo podría sobrevivir lo suficiente para entrar en una célula donde pudiera traducirse en una proteína. En segundo lugar, una vez que el ARN entraba en la célula, la cantidad de proteínas que las células podían producir era demasiado baja.

Los científicos empezaron a referirse coloquialmente a la molécula con un elocuente calificativo: ARN «molesto». Muchos de los que persistieron con el ARNm fueron condenados al olvido académico. Haciendo caso omiso del consenso, Uğur y Özlem vieron un extraordinario potencial en este patito feo.

«Se hizo evidente que el ARNm tenía unas características muy específicas que podíamos aprovechar», dice Özlem. Puesto que un fármaco de ARNm sólo contendría líneas de código genético, se podría diseñar y producir en cuestión de semanas en vez de meses. La relativa simplicidad de la tecnología hacía más fácil aislar los antígenos, o incluso minúsculos componentes de éstos (los epítomos) y copiar su código genético en una plantilla de ARNm sintético. Una vez que se introdujera la cadena en el cuerpo del paciente, sus células harían el resto del trabajo.

Si podían encontrar una forma —lo cual era muy dudoso— de llevar el ARNm a las células inmunitarias correctas del cuerpo humano y mantenerlo activo el tiempo suficiente, las posibilidades eran casi infinitas. Poder reemplazar las instrucciones que transportaba una cadena de ARNm por unos comandos personalizados significaba poder interceptar un mecanismo natural y producir un código que permitiera al paciente producir su propio medicamento. No habría necesidad de introducir fármacos

potencialmente peligrosos en el cuerpo humano. El objetivo de la pareja era hacerse con el código que producía las moléculas distintivas en las células cancerosas y llevarlas sin más a los cuarteles del ejército del sistema inmune. El cuerpo usaría después la información para imprimirse su propio cartel de «Se busca» para los francotiradores del sistema inmune.

La mayor parte de la comunidad científica no compartía la pasión de Uğur y Özlem. El ARNm parecía destinado a pasar muchos años en el desierto de la ciencia. Las posibilidades de que cualquier regulador respetado permitiera la realización de ensayos clínicos con un fármaco de ARNm eran escasas, sobre todo porque la mayoría de los expertos en farmacología carecían de un conocimiento profundo del funcionamiento de la molécula.

Aunque nunca desistieron de la tecnología de ARNm, Uğur, Özlem y su equipo de investigación académica trabajaron en numerosos enfoques inmunoterapéuticos, algunos muy prometedores, al menos a corto plazo. En uno de ellos se basó su primera empresa, Ganymed Pharmaceuticals, dedicada al desarrollo de anticuerpos monoclonales que se pudieran utilizar para orquestar un ataque preciso contra las células cancerosas. La empresa tuvo un éxito extraordinario y acabó siendo vendida por 1.400 millones de dólares en la mayor transacción de la historia de la biotecnología alemana.

Sin embargo, incluso los que habían invertido en Ganymed y habían visto cómo la pareja hacía frente a todos los obstáculos, sintieron recelos hacia sus ambiciones con el ARNm. En 2005, cuando hablaron de su plan de dedicarse a las terapias con ARNm al inversor de capital riesgo Matthias Kromayer, este exmicrobiólogo pensó que la pareja había perdido el norte. «Fui el primero en decirle a Uğur que era una locura. Lo consideraré ciencia ficción», recuerda Kromayer, que también había investigado el ARNm.

Pero los doctores y un pequeño grupo de investigadores que habían reunido en la Universidad Johannes Gutenberg de Maguncia nunca se rindieron con el ARNm, ni tampoco otros pocos microbiólogos de todo el mundo, similarmente denostados.

En octubre de 2018, cuando Uğur entró en el auditorio de lo que había sido un cine en el Berlín Oriental, las burlas de la co-

munidad científica disminuyeron.²⁰ BioNTech, la empresa que había fundado con Özlem una década antes, había tratado a más de cuatrocientos pacientes de cáncer con tecnología de ARNm, y se habían iniciado varios ensayos clínicos en Alemania, Estados Unidos, Reino Unido y otros lugares. Estos resultados llamaron la atención de Lynda Stuart, inmunóloga y directora de la Bill and Melinda Gates Foundation. «Estaban recopilando un conjunto de distintos enfoques, reuniendo un juego de herramientas muy interesante para las terapias contra el cáncer», dice Stuart. Deseosa de saber más, la organización invitó a Uğur, en el último momento, a pronunciar una conferencia plenaria en su cumbre anual Grandes Desafíos, un evento concebido para ayudar a resolver los problemas globales de salud y desarrollo, al que asisten mandatarios como la canciller Angela Merkel.

A Uğur le sorprendió un poco recibir la invitación. BioNTech no se dedicaba al campo de las enfermedades infecciosas, y lo único que podía presentar eran datos sobre el uso de la compañía del ARNm para provocar una fuerte respuesta inmunitaria frente a las células cancerosas. Sin embargo, el equipo de Stuart explicó que la fundación solía tener en cuenta disciplinas científicas «adyacentes» cuyas innovaciones pudieran ayudar a combatir las enfermedades infecciosas, y en especial la inmunología, que empezaba a generar expectación. Gates había invertido recientemente en un programa contra el VIH que acabó ayudando a combatir el cáncer. Ahora quizá el cáncer podría devolver el favor y ayudar al mundo a librarse de un par de virus. «Estábamos explorando a fondo el horizonte para ver cuáles eran las tendencias, qué estaba cambiando, quiénes eran las personas más innovadoras, y ahí surgió con claridad BioNTech», dice Stuart.

Con un traje gris oscuro y una camisa celeste de cuello abierto, Uğur empezó su discurso en la cumbre de Berlín recordando lo mucho que le había dolido, como médico, decirles a los pacientes de cáncer que su tiempo casi se había acabado. «¿Por qué

20. Grand Challenges, «Innovation to Address Global Health and Development: Achieving the Sustainable Development Goals», YouTube, 18 de octubre de 2018, <<https://www.youtube.com/watch?v=s4CMQJ75FWs&t=282s>>.

cada año se invierten miles de millones de dólares en la investigación del cáncer y, sin embargo, para la mayoría de los pacientes la cura es la excepción y no la norma?», preguntó, mientras Özlem veía desde casa la retransmisión en directo. Tras una elocuente pausa, remató: «La respuesta es que los medicamentos contra el cáncer no abordan la causa originaria del fracaso del cáncer». Cada paciente, explicó «tiene un cáncer distinto, [...] compuesto por miles de millones de células diferentes. Los medicamentos que ofrecemos hoy a los pacientes ignoran esta complejidad, ignoran la plasticidad de la enfermedad».

La forma de resolver esto, continuó Uğur, consiste en reemplazar unos fármacos en gran medida ineficaces y estandarizados por medicinas hechas a medida, de modo que puedan apuntar a las mutaciones específicas de cada paciente de cáncer. Un ensayo clínico inicial, donde se probó por primera vez la vacuna personalizada de BioNTech con pacientes de cáncer de piel, había resultado muy prometedor, dijo en la conferencia. Después, al final de su presentación de doce minutos, Uğur ofreció un adelanto.

Cada una de las vacunas de ARN individualizadas que su compañía estaba fabricando era una carrera contra el tumor del paciente, que crece con rapidez. «Las vacunas tienen que ser producidas en pocas semanas», dijo en su inglés con acento, y BioNTech había desarrollado la tecnología para hacerlo. Algún día, esta técnica podría ser «útil para tratar las enfermedades de rápida propagación, para poder producir una vacuna a tiempo». El ARNm contenía la clave para producir unos fármacos más simples, seguros y rápidos que se podrían implantar contra un nuevo virus a los pocos días de su descubrimiento.

En el coloquio posterior, Tedros Adhanom Ghebreyesus, el jefe con gafas de la Organización Mundial de la Salud, que se convertiría en una destacada figura en la lucha contra la COVID-19, dedicó efusivos elogios a BioNTech por su «muy alentador» avance contra el cáncer. «Incluso le dije a Bill [Gates] que esto podría ser el siguiente Premio Nobel», señaló.²¹ El milmillio-

21. Grand Challenges, «Innovation to Address Global Health and Development: Achieving the Sustainable Development Goals».

nario respondió aclamando a otra gran empresa de ARNm alemana, CureVac, en la que su fundación ya había invertido, calificándola de «inmensa pionera». Sin embargo, unas horas más tarde, Uğur estaba en una sofocante habitación de hotel exponiéndole su caso, cara a cara, al mayor filántropo del mundo.

Más de dos años después, durante aquel fin de semana de finales de enero de 2020, mientras hacía los cálculos y se daba cuenta de que el nuevo y mortífero virus se estaba propagando rápidamente por todo el mundo, Uğur pensó una y otra vez en la conversación que mantuvo con Gates.

El fundador de Microsoft —que, irónicamente, detesta las presentaciones de PowerPoint en lo que él llama «sesiones de aprendizaje»— había pedido que le adelantaran algunos documentos informativos en los que Uğur explicaba cómo BioNTech había acumulado un arsenal de herramientas, todas bajo un mismo techo, que se podían utilizar combinadas para estimular varias partes del sistema inmune y ser útiles en la lucha contra enfermedades infecciosas complejas, como el VIH y la tuberculosis. Sin duda, Gates había leído los documentos con atención. Sorprendió gratamente a Uğur, ya sin chaqueta, con una batería de preguntas que evidenciaron su profundo conocimiento sobre el tema.

«Fue bastante técnico. Bill siempre disfruta con lo técnico», dice Stuart, que estaba en la habitación. En un determinado momento, al intentar explicar un principio celular, Uğur se levantó, cruzó la habitación hasta un rotafolio que había en un rincón y «dibujó algo sobre puertas “AND” y “NOT”, una fórmula de la lógica digital. Tenía que ver con cómo se puede orientar algo a una célula utilizando código binario», recuerda Stuart. Ese ejercicio apelaba a la experiencia en software de Gates. Le enseñó que el sistema inmune también podía ser *hackeado*, y uno de los mejores *biohackers* del mundo estaba justo delante de él.

Después charlaron durante una hora sobre las diferentes tecnologías de BioNTech. Gates, que acababa de perder a un viejo amigo a causa del cáncer, parecía impresionado. Dijo que, de haber sabido antes de las terapias experimentales de Uğur, lo habría llamado. Le preguntó a Uğur cómo podía BioNTech realizar ensa-

yos clínicos de fármacos contra el cáncer, dado lo pequeño que era el conjunto de personas en una fase concreta de la enfermedad, en un lugar concreto. Pero la pregunta más acuciante del millonario era si el equipo de Uğur había pensado a fondo en las enfermedades infecciosas. ¿Había potencial para desarrollar fármacos basados en el ARNm, a velocidad récord, durante una pandemia?, se preguntó en voz alta. Tal vez Uğur podría considerar preparar una solución rápida y fácil para ese momento, dijo Gates, como un asunto de urgencia.

Tras esa motivadora charla, BioNTech amplió su cartera de enfermedades infecciosas, y colaboró con Pfizer en una vacuna antigripal, con la Universidad de Pensilvania en varios patógenos y con la fundación de Gates en dos de las «tres grandes» enfermedades infecciosas que asolan al mundo en desarrollo: el VIH y la tuberculosis (la tercera es la malaria).

Pero cuando Uğur sopesó la posibilidad de desarrollar una vacuna contra el coronavirus, en enero de 2020, esos proyectos apenas habían empezado y aún faltaba mucho para que estuviesen listos para los ensayos clínicos, y más aún para la aprobación de los reguladores y su lanzamiento. Tal vez los escépticos del ARNm habían suavizado sus burlas, pero las barreras de la medicina prevaleciente para aceptar una clase de fármacos completamente nueva seguían siendo tan altas como siempre.

No obstante, para Uğur fue un llamamiento a la acción. Durante casi treinta años, él, Özlem y su equipo se habían dedicado al desarrollo de fármacos para combatir el cáncer, una amenaza mucho más mortal y compleja que el nuevo coronavirus. Habían estudiado las respuestas inmunitarias, perfeccionadas por la evolución a lo largo de millones de años para combatir los patógenos, incluidos los virus. Habían diseñado plataformas de ARNm para redirigir estas respuestas contra los tumores. Y, ahora, estas herramientas estaban listas para hacer frente a otra amenaza. «En una crisis, son las soluciones no convencionales las que a menudo llaman la atención de quienes toman las decisiones», le dijo Uğur a Helmut, el presidente de BioNTech, aquel fin de semana de enero. En esta emergencia, los fármacos de ARNm podrían acudir al rescate; en particular si, como Uğur

empezaba a creer, el coronavirus resultaba ser un blanco relativamente fácil.

Los virus, por sí solos, son increíblemente inofensivos. Necesitan entrar en una célula para reproducirse, y han desarrollado unas extraordinarias capacidades de engaño molecular para hacerlo con rapidez, esquivando así al sistema inmune. Las vacunas tradicionales han intentado frustrar esto introduciendo en el cuerpo una versión similar o menos severa del patógeno, que el cuerpo identifica como un invasor y recordará repeler cuando se encuentre con el virus de verdad, antes de que éste tenga la oportunidad de prenderse a unas células desprevenidas. Pero desarrollar dichos productos es un proceso delicado y, lo que es más importante, requiere mucho tiempo. En cambio, lo único que una vacuna basada en el ARNm tendría que contener es una sola cadena de código genético, fácilmente sintetizado en un laboratorio con materiales muy disponibles, para provocar que el cuerpo produzca por sí solo una pequeña parte del virus. El sistema inmunitario desplegaría después todo su arsenal contra este enemigo y, con un poco de suerte, estaría preparado para futuras escaramuzas.

Pero antes, Uğur tuvo que hacer un curso intensivo sobre el coronavirus, del que sabía relativamente poco. Los aspectos básicos eran bastante fáciles. Desde la década de 1960, cuando fueron descubiertos los coronavirus humanos, se han observado siete tipos. Los cuatro primeros son estacionales, y causan el resfriado común. Los dos siguientes, el SARS y el MERS, provocaron enfermedades respiratorias cada vez más graves y se cobraron cientos de vidas antes de desaparecer. El último es el nuevo coronavirus, que pronto sería denominado SARS-CoV-2.

Informarse sobre la estructura de los coronavirus ya fue más difícil. Una búsqueda rápida en los portales académicos arrojó varios centenares de artículos sobre el tema, demasiados para consumirlos ese fin de semana. Los términos utilizados para referirse a los coronavirus también variaban, lo que dificultaba hacerse una idea completa de la investigación realizada hasta la fecha. Uğur empezó a escudriñar decenas de los estudios más relevantes; su navegador estaba repleto de una mareante varie-

dad de pestañas. Mientras Özlem revisaba los currículos de posibles fichajes para BioNTech y se preparaba para el discurso que iba a pronunciar en una universidad de los Alpes austriacos, Uğur encontró una gran cantidad de estudios sobre el primer virus SARS, cuya vacuna habían intentado desarrollar varios equipos. Esos esfuerzos se detuvieron cuando el virus desapareció, las empresas farmacéuticas perdieron el interés y la financiación se agotó. Pero los investigadores habían logrado un gran avance: habían facilitado una pista crucial de que la ciencia podría derrotar a la familia del coronavirus. Mejor aún: habían identificado una posible diana para los desarrolladores de vacunas.

Resultó que la pista estaba en el nombre. Los coronavirus son llamados así debido a un conjunto de espículas presentes en su superficie, que se asemejan vagamente a las puntas de una corona. Estas protuberancias proteicas, de unos veinte nanómetros de longitud²² —lo bastante pequeñas para que quepan cincuenta mil en la cabeza de un alfiler—, se convertirían enseguida en una imagen familiar, utilizada en prácticamente todas las representaciones visuales del SARS-CoV-2. Era lo que hacían del virus tamaño amenaza: las espículas del coronavirus podían unirse a un receptor específico de unas células pulmonares sanas e infectarlas; pero también eran el talón de Aquiles del invasor. En teoría, se podría enseñar al sistema inmune a detectar o desfigurar la protuberancia molecular, para interferir así con el proceso de acoplamiento y volver inofensivo el coronavirus.

Para averiguar cuánto tenía este nuevo virus en común con el SARS de 2002, Uğur consultó el código genético del patógeno, secuenciado por un profesor chino con muy buenos reflejos sólo un par de semanas antes y publicado online. Como nunca se fiaba de una sola fuente de información, cotejó la secuencia con las

22. Berend Jan Bosch, Ruurd van der Zee, Cornelis A. M. de Haan y Peter J. M. Rottier, «The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex», *Journal of Virology*, 77 (16) (2020), <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003>>.

versiones actualizadas subidas desde entonces a los servidores públicos. Éstas mostraban que la similitud entre el patógeno de Wuhan y el virus del SARS era de alrededor del 80 por ciento, lo que indica que la proteína espicular seguiría siendo la mejor diana para una vacuna.

Sin embargo, no bastaba con identificar una diana. Uğur sabía que el desarrollo de vacunas dependía de la precisión. Si BioNTech quería diseñar un fármaco que reprodujera la proteína espicular fuera de su contexto natural, tenía que estar perfectamente configurado, ser una copia exacta. De lo contrario, la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna no reconocería al virus de verdad cuando se enfrentara a una infección en el mundo real. El cartel de «Se busca» de la vacuna tenía que retratar al malhechor a la perfección; no serviría un retrato robot o mal dibujado.

En absoluto se daba por sentado que una proteína espicular «artificial», creada en el laboratorio, sin el resto de las partículas del virus que le confieren estabilidad, compartiera cada hendidura y cada marca microscópica con la espícula, tal como se presenta un coronavirus en la naturaleza. Desviarse por menos de un pelo podría no sólo inutilizar la vacuna, sino que además podría poner en peligro a quienes la recibieran.

Consciente de este riesgo, Uğur estudió con detenimiento la secuencia genética y un modelo digital del virus generado rápidamente, buscando puntos precisos de la cadena donde pudiera «empalmar» la proteína, mientras conservaba las suficientes letras alrededor (los aminoácidos) para estabilizarla, de modo que conservase una forma perfecta. La composición química exacta del ADN también era importante. Uğur descubrió que la secuencia estaba llena de apareamientos A U, una constelación que haría difícil el diseño de una vacuna. Dondequiera que mirara, había múltiples incógnitas, le dijo Uğur a Özlem cuando ella volvió de correr.

La pareja sabía que no podía permitirse dedicar su tiempo a otro proyecto predilecto. En la presentación de Uğur en el congreso de J. P. Morgan, celebrado sólo unos días antes, apenas se habían mencionado las enfermedades infecciosas, y los accionis-

tas de BioNTech, cuya paciencia ya había sido puesta a prueba con doce años de pérdidas, estaban esperando ver nuevos avances en la lucha contra el cáncer en los meses siguientes. Ahora, sin saber mucho sobre este nuevo virus, habría que montar un equipo que eligiera qué parte del coronavirus aislar, en qué tipo de material envolver el ARNm y decidir el tamaño de las dosis, y si experimentar con una vacuna monodosis o acompañarla de un refuerzo. Si la vacuna provocaba enfermedades, reacciones alérgicas o inducía una respuesta inmunitaria débil, tendrían que retroceder cada paso y averiguar qué había salido mal durante el proceso de eliminación. Los riesgos eran enormes.

Pero Uğur y Özlem también sabían que la carrera contra el virus ya había empezado y que todas las semanas contarían. No querían quedarse con la duda: «¿Y si...?». El 24 de enero de 2020 había menos de mil casos confirmados de la nueva enfermedad a escala internacional. El 25, Uğur y Özlem se habían comprometido en privado a crear una vacuna. Para la noche del domingo 26, Uğur había diseñado ocho vacunas candidatas distintas y esbozado los planes técnicos para fabricarlas.

El primer caso de SARS-CoV-2 en Alemania se confirmó al día siguiente, cuando el empleado de un proveedor de componentes de automóviles, de treinta y tres años, presentó síntomas similares a los de la gripe en un instituto de medicina de Múnich especializado en enfermedades infecciosas y tropicales.²³ Para entonces, BioNTech ya había empezado un proyecto que requeriría contratar a cientos de empleados y gastar millones de euros para desarrollar una vacuna utilizando una plataforma no probada contra una amenaza aún sin nombre.

23. Alexander Dallmus, «Die Ärztin, auf die keiner hörte», *Tagesschau*, 26 de enero de 2021, <<https://www.tagesschau.de/inland/gesellschaft/rothe-coronavirus-101.html>>.