

Respuesta inmune frente al SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 birusarekiko erantzun immunea

F. Borrego Rabasco

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia.

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) es la causa de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Los lugares de entrada del SARS-CoV-2 son normalmente células de la cavidad nasal y de las vías respiratorias altas y bajas. Tras unirse la proteína S del virus a su receptor celular ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), se internaliza y el ARN viral es reconocido por PRRs (*pattern recognition receptors*), lo cual da lugar a diversas cascadas de señalización que tienen como resultado final la producción de citoquinas proinflamatorias y una respuesta antiviral, cuyo exponente principal es la producción de IFN-I (interferón tipo I). Este último, al unirse a su receptor, hace que las células produzcan los denominados ISG (*interferon-stimulated genes*). Diversas proteínas virales son capaces de interactuar con componentes celulares y modular las cascadas de señalización. Por ejemplo, las proteínas virales ORF3b y ORF6 inhiben la cascada del IFN-I.

Tras la activación de la respuesta inmune innata y de las células dendríticas, se pone en marcha una respuesta inmune adaptativa que da lugar a la aparición de células B productoras de anticuerpos específicos, primero de tipo IgM y después IgG e IgA. También se produce una respuesta específica de células T, tanto CD4 como CD8. En la mayoría de los casos, la infección por SARS-CoV-2 se resuelve y permanece un *pool* de células T y células B memoria por un periodo largo de tiempo, las cuales son las responsables de una respuesta más rápida y eficaz tras encontrarse una segunda vez con el virus. La duración de la memoria inmunológica específica no se conoce con exactitud, pero algunos estudios han demostrado que aproximadamente el 95% de los pacientes mantienen una memoria específica al menos 6 meses tras la infección. Es importante señalar que solo los test serológicos para la detección de anticuerpos no reflejan la riqueza, complejidad y durabilidad de la memoria inmunológica. Por ejemplo, mientras que los niveles de anticuerpos tipo IgG frente a la proteína S permanecen estables durante 6 meses, la frecuencia de células B memoria específicas es más alta a los seis meses que tras un mes de la infección. Mientras tanto, los linfocitos T CD4

y CD8 memoria suelen tener una vida media de 3 a 5 meses.

En un porcentaje significativo de casos, COVID-19 se manifiesta como una enfermedad severa que se caracteriza por un síndrome de distrés respiratorio agudo caracterizado por una respuesta inflamatoria agresiva y fallo multiorgánico, y en muchos pacientes las complicaciones tromboembólicas son muy importantes. El COVID-19 severo no es solo debido a los efectos directos del SARS-CoV-2, sino también a una respuesta alterada y desregulada del huésped. Por tanto, es muy importante definir las alteraciones inmunológicas que se correlacionan con una enfermedad severa, ya que esto puede ayudar a estratificar mejor a los pacientes. Entre ellas, se han descrito por ejemplo que en el 5-10% de los pacientes con COVID-19 severo se encuentran en el suero anticuerpos neutralizantes frente al IFN-I, lo cual favorecería una replicación incontrolada del virus. Otros autores han observado la presencia de anticuerpos capaces de bloquear la acción del IFN-I en monocitos. Estudios ómicos han revelado la presencia de alteraciones en los niveles de citoquinas inflamatorias y ciertos metabolitos en el suero de pacientes con enfermedad grave, así como el incremento en la frecuencia de ciertas poblaciones celulares como por ejemplo células T CD4 citotóxicas, monocitos inmaduros y células T exhaustas. En nuestro laboratorio hemos analizado una cohorte de pacientes entre 40 y 80 años con COVID-19. Nuestros resultados han puesto de manifiesto que aquellos pacientes con un COVID-19 severo, en comparación con aquellos con una enfermedad moderada o leve, se caracterizan por un *pool* de células T muy activadas, una alta expresión de gránulos citotóxicos en células T y células NK, una expansión de células NK adaptativas y la acumulación de monocitos inmaduros, activados y disfuncionales, que se caracterizan por un cambio brusco en la expresión de las moléculas CD300.

Por último, y en relación a las vacunas, se ha observado que en individuos que previamente han pasado la enfermedad, la respuesta a la primera dosis de vacunas da lugar a una respuesta rápida de anticuerpos con activi-

dad neutralizante a unos niveles similares a los observados tras una segunda dosis en aquellos individuos que previamente no han pasado la enfermedad. Por tanto, la segunda dosis de vacunas en individuos que han pasado la enfermedad podría espaciarse en el tiempo sin ningún problema. La repercusión de la aparición de variantes se está estudian-

do en la actualidad con mucha atención. Por ejemplo, se ha visto que anticuerpos generados tras la vacunación tienen en algunos casos una capacidad neutralizante significativamente disminuida frente a las variantes 501Y.V2 (B.1.351, sudafricana) y 501Y.V3 (P1, brasileña). También se ha descrito la crosreactividad de anticuerpos neutralizantes generados en

respuesta a la infección por la variante 501Y.V2. No obstante, es muy importante tener en cuenta que el impacto de las variantes en la respuesta celular T CD4 y CD8 en personas que han pasado la enfermedad o que han sido vacunados parece ser insignificante. Sin duda, más estudios en relación a las variantes son necesarios.