

¿Hacia una inmunidad sobrehumana contra el SARS-CoV-2?

Dennis R. Burton ^{1,2} and Eric J. Topol ^{1,3}

1The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA.

2Ragon Institute of MGH, Harvard and MIT, Cambridge, MA, USA. 3Scripps Translational Research Institute, La Jolla, CA, USA

NATURE, Nota al Editor, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01180-x>, 30 de noviembre, 2020.

Si se les pregunta, muchos científicos probablemente estarían de acuerdo con la declaración "La infección natural proporciona una mejor inmunidad que la vacunación". De hecho, si uno sobrevive a la infección, ciertamente hay muchos patógenos para los cuales la infección natural induce respuestas inmunes más fuertes e inmunidad más duradera que la vacunación. El sarampión es un prototipo de esto.¹ Si bien existía un riesgo claro, después de la infección, de muerte, encefalitis y neumonía antes de que hubiera una vacuna, los supervivientes ganaban inmunidad de por vida. La vacunación contra el sarampión, por otro lado, requiere de dos inyecciones y puede no ofrecen protección completa de por vida pero ha demostrado ser lo suficientemente buena para mantener la enfermedad bajo control cuando se implementa ampliamente.

En contraste con el virus del sarampión, hay una serie de patógenos para los cuales la vacunación genera una respuesta del sistema inmunológico más fuerte y una protección más eficaz contra la enfermedad que la infección natural. En estos casos, la vacuna hecha por el hombre es "sobrehumana"; es decir, le da a los humanos respuestas inmunes superiores a las generadas en respuesta a la infección. La bacteria que causa el tétanos es un ejemplo de esto. La infección por este patógeno resulta en la producción de la altamente potente toxina tetánica, en pequeñas cantidades, que son lo suficiente como para causar una enfermedad grave, pero no lo suficiente como para generar un sistema inmunológico fuerte, particularmente la respuesta de anticuerpos. Por otro lado, la vacunación con una forma inactivada de la toxina (toxoides tetánico) genera una respuesta de anticuerpos suficiente como para proporcionar protección contra la toxina durante una década y probablemente más.² Por lo tanto, la vacunación se recomienda incluso para aquellos que han sufrido la infección con la bacteria que causa el tétanos y han mostrado síntomas clínicos, así como aquellos que han sido meramente potencialmente expuesto.

Otro ejemplo del mundo de las bacterias es el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). El Hib causa una variedad de afecciones graves, incluyendo meningitis, neumonía y septicemia. La superficie de la bacteria está protegida por una capa de azúcares, que típicamente inducen respuestas de anticuerpos bastante pobres. Sin embargo, las respuestas pueden ser enormemente mejoradas por el enlace de los azúcares a una proteína en una vacuna en preparaciones conocidas como "glicoconjugados"³. Las respuestas típicas a la vacunación son por tanto mucho mejores en relación con las respuestas a infección natural. La vacuna ahora se administra a niños menores de 2 años en muchos países desarrollados en particular y ha reducido en gran medida la incidencia de meningitis debido a Hib.

Entre los virus, dos casos clásicos en los que las vacunas generan una inmunidad superior a la generadas por una infección natural son el virus varicela zoster, que puede provocar herpes zóster, y el virus del papiloma humano (VPH), algunas cepas de las cuales causan diversas neoplasias, incluyendo cáncer cervical, peneano y orofaríngeo. El virus de la varicela zóster generalmente causa varicela en niños y adultos jóvenes y se resuelve, pero queda latente, para que cuando se reactiva en la vida posterior, puede conducir al herpes. La inmunidad derivada de la infección primaria no previene la enfermedad en aquellos que desarrollan herpes zóster. Sin embargo, las vacunas desarrolladas recientemente Zostavax y Shingrix ofrecen protección contra los herpes. Shingrix protege alrededor del 90% de los vacunados en todos los grupos de edad, y se sugiere para un período de tiempo extendido.⁴ La protección parece estar basada en anticuerpos, pero con importantes contribuciones de las células T CD4 +.

El ejemplo por excelencia de inmunidad superior al inducido por la infección es el de la vacuna contra el VPH. Las cepas de VPH que causa que los cánceres genitales ingresen al cuerpo a través superficies de la mucosa genital y las respuestas de anticuerpos inducidas son bajas y toman mucho tiempo para desarrollarse: más de 8 meses en un estudio.⁵ En contraste, dos o tres inyecciones intramusculares secuenciales de una de las vacunas contra el VPH inducen potentes respuestas de anticuerpos neutralizantes, que ha mostrado directamente en un modelo animal evitar la entrada del virus en las células blanco y así el establecimiento de la infección.⁶ Las vacunas contra el VPH se basan en la incorporación de una sola proteína de la superficie viral en partículas similares a virus. Ellas tienen ha demostrado ofrecer una protección completa contra el cáncer de cuello uterino.

¿Dónde se coloca el coronavirus el SARS-CoV-2, en el espectro de la eficacia de la protección inducida por la infección natural versus la eficacia inducida por la vacuna? La respuesta a esta pregunta se conocerá a medida que se recopilen los datos se recopilen del estudio de las infecciones y de las vacunas; los resultados iniciales de los análisis intermedios de las vacunas de ARNm contra el SAR-CoV-2 de Pfizer/ BioNTech y Moderna muestran una reducción de las infecciones muy alentadora, de alrededor del 95%.⁷ Hay un número de otros signos prometedores para las vacunas. La protección contra las infecciones y las enfermedades se ha asociado con los anticuerpos neutralizantes en ambos estudios de vacunas y en estudios de transferencia pasiva de anticuerpos en modelos animales.⁸ Además, los anticuerpos pasivos parecen tener efectos beneficiosos sobre la infección temprana establecida por el SARS-CoV-2 en humanos, lo que sugiere que pueden contribuir a la protección.⁹ Muchas de vacunas actuales en ensayos clínicos¹⁰ inducen altos niveles de anticuerpos neutralizantes que los estudios de modelos animales predicen que proporcionarían protección. Además, incluso si los niveles alcanzados no proporcionan esterilización completa de la inmunidad y son insuficientes para prevenir la los síntomas típicos del tracto respiratorio superior del resfriado común, pueden prevenir la enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores. La desventaja de tal resultado es que la vacuna probablemente no evitaría la transmisión a partir de un vacunado infectado. En contraste con muchas de las vacunas, la infección natural induce niveles muy variables de anticuerpos neutralizantes, una proporción en que puede no proporcionar inmunidad. A nivel del paciente, hay informes aislados de reinfección con SARS-CoV-2 asociados con una respuesta de anticuerpos inicial insuficiente. Un segundo contribuyente probable a la protección contra el SARS-CoV-2 es la inmunidad celular,¹¹ aunque los datos sobre su importancia aún no están claros.

Se espera que las vacunas induzcan respuestas inmunes celulares. Un importante factor desconocido en el contexto de ambas, tanto la infección natural y como la vacunación es la durabilidad de las

respuestas inmunes. Múltiples estudios de cohortes longitudinales de niveles de anticuerpos posteriores al COVID-19 han demostrado que son variables, y algunas muestran durabilidad durante varios meses y otros mostrando alguna "caída". Es probable que la durabilidad de las respuestas de anticuerpos se puedan "modificar" mediante la elección acertada de vacunas. En general, estudios moleculares de SARS-CoV-2 extensos y de las respuestas de anticuerpos neutralizantes serán de necesarios para generar vacunas óptimas.¹²

En general, somos optimistas, dado el número de plataformas que se están investigando y los enormes esfuerzos en curso, que una vacuna (o vacunas) contra COVID-19 con una respuesta inmune y protección superior a esa lograda a través de una infección natural es una meta alcanzable.

Referencias

1. Amanna, I. J. & Slifka, M. K. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **428**, 1–30 (2020).
2. Hammarlund, E. et al. *Clin. Infect. Dis.* **62**, 1111–1118 (2016).
3. Rappuoli, R., De Gregorio, E. & Costantino, P. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **116**, 14–16 (2019).
4. Cunningham, A. L. et al. *J. Infect. Dis.* **217**, 1750–1760 (2018).
5. Carter, J. J. et al. *J. Infect. Dis.* **174**, 927–936 (1996).
6. Day, P. M. et al. *Cell Host Microbe* **8**, 260–270 (2010).
7. Cohen, J. *Science* <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/just-beautiful-another-covid-19-vaccine-newcomer-moderna-succeeds-large-scale-trial> (2020).
8. Klasse, P. J., Nixon, D. F. & Moore, J. P. *Preprints* **2020**, 2020090166 (2020).
9. DeFrancesco, L. *Nat. Biotechnol.* **38**, 1242–1252 (2020).
10. Krammer, F. *Nature* **586**, 516–527 (2020).
11. Lipsitch, M., Grad, Y. H., Sette, A. & Crotty, S. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 709–713 (2020).
12. Burton, D. R. & Walker, L. M. *Cell Host Microbe* **27**, 695–698 (2020).