

Inmunidad híbrida

Las respuestas a las vacunas COVID-19 proporcionan información sobre cómo el sistema inmunológico percibe las amenazas

Shane Crotty, Center for Infectious Disease and Vaccine Research, La Jolla Institute for Immunology (LJI), Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Global Public Health, University of California, San Diego (UCSD), La Jolla, CA, USA.

Financiación: National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Science, DOI: [10.1126/science.abj2258](https://doi.org/10.1126/science.abj2258), 25 de junio, 2021

La inmunidad a la infección por SARS-CoV-2 es un problema vital para la sociedad global. La determinación de la calidad y duración de esa inmunidad es, por lo tanto, clave. Pero el sistema inmunológico adaptativo es complejo y estos factores pueden diferir entre la inmunidad natural (obtenido por una infección) y la inmunidad generada por la vacuna (1). Además, hay una cuestión con la combinación: ¿qué tipo de inmunidad se desarrolla en las personas con inmunidad que se vacunan posteriormente? Esta "inmunidad híbrida" es particularmente interesante debido al notable hallazgo de que las personas con antecedente de una infección previa por SARS-CoV-2 montan respuestas inmunes inusualmente potentes frente a las vacunas COVID-19 (2). Esto se ejemplifica en 2 estudios en este número, en las páginas 1413 y 1418 de Stamatatos et al. (3) y de Reynolds y col. (4), respectivamente, que también destacan la respuesta inmune natural y la inducida por las vacunas, contra las variantes.

La memoria inmunológica es la fuente de inmunidad protectora. La inmunidad natural, y la generada por la vacuna al SARS-CoV-2, son 2 caminos diferentes hacia la protección. El sistema inmune adaptativo consiste en 3 ramas principales: células B (la fuente de anticuerpos), células T CD4 + y células T CD8 +. Para la inmunidad natural, la memoria inmunológica al SARS-CoV-2 ha sido observada durante más de 8 meses para células T CD4 +, células T CD8 +, células B de memoria y anticuerpos (5), con un declive relativamente gradual que parece estabilizarse parcialmente dentro de un año (5-7). Se pueden colocar niveles de inmunidad en un espectro, y la inmunidad natural contra la infección sintomática (COVID-19) ha sido encontrada entre un 93 y 100% en 7 a 8 meses en estudios grandes, incluidos en locaciones donde la variante de preocupación del SARS-CoV-2 (VOC) B.1.1.7 (alfa) estaba muy extendida.

La inmunidad natural contra las variantes con cambios que reducen sustancialmente el reconocimiento por los anticuerpos [por ejemplo, B.1.351 (beta), P.1 (gamma), B.1.526 (iota) y B.1.617] es menos clara; hay evidencia de más reinfecciones con tales variantes (8). La actividad de los anticuerpos neutralizantes contra la mayoría de las variantes de preocupación se reduce para la inmunidad natural y la generada por vacunas. Que la mayoría de las variantes de preocupación tengan mutaciones que generen un escape parcial de anticuerpos, es evidencia de una presión de selección para evadir la inmunidad natural. La relevancia biológica de las reducciones en la potencia de los anticuerpos neutralizantes contra las variantes es más evidente y clara a partir de los ensayos clínicos y estudios observacionales. Entre las vacunas COVID-19 en uso en la actualidad, la eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) contra los casos sintomáticos disminuyó del 75% al 11% frente a B.1.351 (9). Por el contrario,

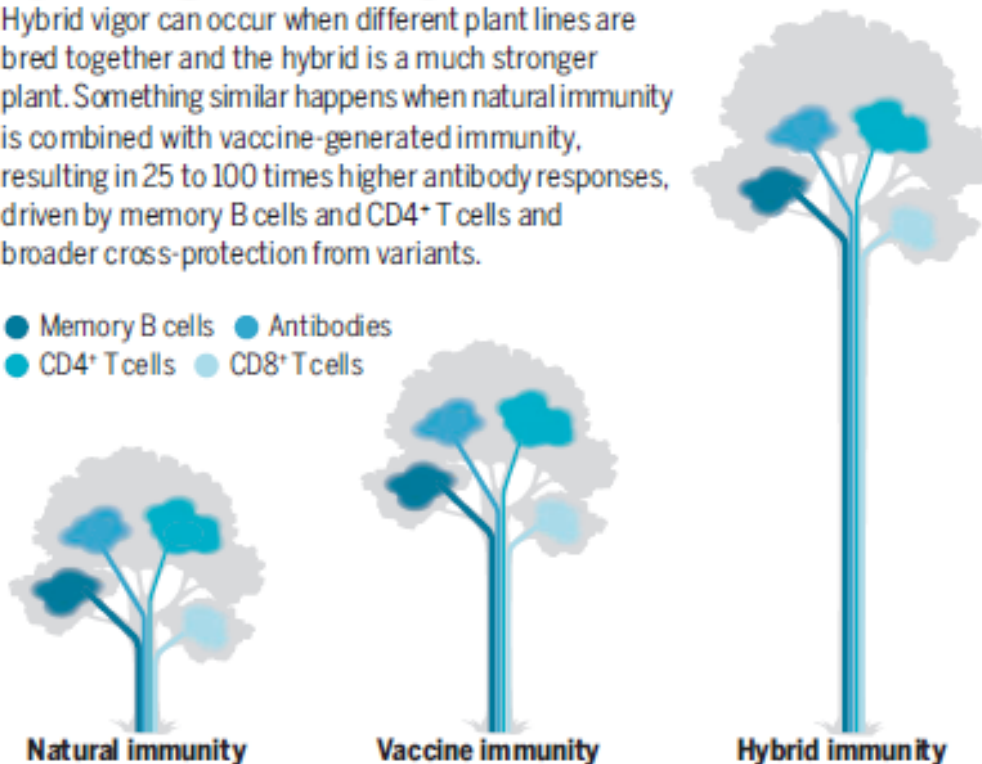
la eficacia de la vacuna BNT162b2 (Pfizer / BioNTech) contra casos sintomáticos se redujo de aproximadamente de 95% a 75% frente a B.1.351, y la protección contra enfermedades graves permaneció al 97% (10). Los informes iniciales sugieren que ambas vacunas conservan la mayor parte de su eficacia contra B.1.617.2 (delta).

¿Qué sucede cuando las personas previamente infectadas se vacunan? Las observaciones en varios estudios, incluidos los de Stamatatos et al. y Reynolds et al., son que se produce una sinergia impresionante, una vigorosa "inmunidad híbrida" resultante de una combinación de la inmunidad natural y la inmunidad generada por las vacunas (ver **figura**). Cuando la inmunidad natural al SARS-CoV-2 se combina con la inmunidad generada por la vacuna, surge una respuesta inmune mayor a la esperada.

Hybrid vigor immunity with COVID-19 vaccines

Hybrid vigor can occur when different plant lines are bred together and the hybrid is a much stronger plant. Something similar happens when natural immunity is combined with vaccine-generated immunity, resulting in 25 to 100 times higher antibody responses, driven by memory B cells and CD4⁺ T cells and broader cross-protection from variants.

- Memory B cells
- Antibodies
- CD4⁺ T cells
- CD8⁺ T cells



Parece haber ambos componentes celulares, B y T en la inmunidad híbrida. Una importante pregunta sobre la inmunidad mediada por anticuerpos contra las variantes de preocupación ha sido si las reducciones de los anticuerpos neutralizantes se deben a una antigenicidad intrínsecamente baja de las mismas. Es decir, ¿es intrínsecamente desafiante para las células B reconocer a las variantes mutadas de la proteína de pico? La respuesta es no. Estudios sobre la infección natural con B.1.351 mostraron que las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron robustas contra esa variante y la cepa ancestral (11). Además, los anticuerpos neutralizantes contra B.1.351 después de la vacunación de los individuos previamente infectado con no B.1.351 SARS-CoV-2 fueron aproximadamente 100 veces mayores que solo después de la infección, y 25 veces más que después de la vacunación sola, aunque ni la vacuna ni la infección involucraron la proteína de pico de B.1.351. Esta neutralización mejorada y amplificada se informó por primera vez por Stamatatos et al. y entonces fue

confirmada por varios grupos (4, 12). En general, la fuerza y la amplitud de las respuestas de anticuerpos después de la vacunación de las personas previamente infectadas por SARS-CoV-2 personas fue inesperada.

¿Por qué ocurre esta pronunciada amplificación de la neutralización? Las células B de memoria son una razón. Tienen 2 grandes funciones: una es producir anticuerpos idénticos tras la reinfección con el mismo virus, y la otra es codificar una biblioteca de mutaciones de anticuerpos, una reserva de variantes inmunológicas. Estas diversas células B de memoria, creado en respuesta a la infección original, parece ser una prevención del sistema inmune en cuanto a qué variantes virales pueden surgir en el futuro. Esta brillante estrategia evolutiva se observa claramente para la inmunidad al SARS-CoV-2: una proporción sustancial de las células B de memoria codifican anticuerpos que son capaces de unir o neutralizar a las variantes de preocupación, y la calidad de estas células B de memoria aumenta con el tiempo (7). Por lo tanto, el aumento en los anticuerpos neutralizantes contra las variantes después de la vacunación, en las personas previamente infectadas por SARS-CoV-2, refleja el recuerdo de células B de memoria distintas y de alta calidad, generadas después de la infección original (7, 12).

Las células T son necesarias para la generación de diversas células B de memoria. La evolución de las células B en respuesta a una infección o vacunación, está alimentada por unas estructuras microanatómicas inmunológicas llamadas centros germinales, que dependen de las células T, instruidas por las células T CD 4 + helper foliculares (T_{FH}). Por lo tanto, las células T y las células B funcionan juntas para generar amplitud de anticuerpos contra variantes. Además, las células T parecen ser importante en la etapa de recuperación. Las células B de memoria no producen activamente anticuerpos; son células quiescentes que solo sintetizan anticuerpos tras la reinfección o vacunación posterior. Las células B de memoria aumentan de 5 a 10 veces en la inmunidad híbrida en comparación con la infección natural o con la vacunación sola (3, 12). Las células T CD4 + específicas del virus y las células T_{FH} parecen ser un impulso clave de la retirada y de la expansión de las células B de memoria contra SARS-CoV-2 y de los impresionantes títulos de anticuerpos observados (13, 14).

Los anticuerpos están claramente involucrados en la protección contra la reinfección por SARS-CoV-2, pero la evidencia también apunta a las contribuciones de las células T (1). Las respuestas de las células T contra la infección natural por el SARS-CoV-2 son bastante amplias (1), y la mayoría de los epítomos de las células T no están mutados en las variantes de preocupación, lo que indica que las contribuciones de las células T a la inmunidad protectora probablemente se mantengan (4, 15). La mayor parte de las vacunas COVID-19 en uso consisten en un solo antígeno, la proteína pico, mientras que 25 proteínas virales diferentes están presentes en el SARS-CoV-2. Por lo tanto, la amplitud de epítomos de las respuestas inmunes celulares de células T CD4 + y CD8 + están más restringidas en las vacunas COVID-19 actuales que en la infección natural (1), mientras que la inmunidad híbrida consiste en células T de memoria, tanto contra proteína pico, como contra proteínas no pico.

Notablemente, las vacunas de ARN mensajero (ARNm) COVID-19, Pfizer / BioNTech y Moderna pueden aumentar sustancialmente las respuestas de las células T CD4 + en las personas previamente infectadas, después una inmunización (3, 4, 13, 14). Las diferencias en las respuestas de las células T después de 2 dosis de la vacuna, son más variables en esos individuos (3, 13).

El sistema inmunológico trata cualquier nueva exposición, ya sea infección o vacunación, con un análisis de amenazas de costo-beneficio para la magnitud de la memoria inmunológica, para generarla y mantenerla. Hay decisiones para el compromiso de los recursos: más células y más proteínas en todo el cuerpo, potencialmente durante décadas. Aunque no se entiende todo el cálculo involucrado en estos análisis inmunológicos de costo-beneficio, una regla de oro de larga data es que las exposiciones repetidas se reconocen como una mayor amenaza. De ahí el éxito de que los regímenes de la vacuna se dividen en 2 o 3 inmunizaciones. La mayor respuesta a repetidas exposiciones está claramente en juego en la inmunidad híbrida, pero no es tan simple, porque la magnitud de la respuesta a la segunda exposición (vacunación tras infección) fue mucho más grande que después de la segunda dosis de vacuna en los individuos no infectados. Además, la respuesta a la segunda dosis de vacuna fue mínima para las personas previamente infectadas, indicando una meseta de inmunidad que no es simple de predecir. Además, las personas previamente en algunos ensayos de vacuna contra el SARS-CoV-2 incluyeron casos asintomáticos y sintomáticos de COVID-19. Se observaron respuestas inmunes amplificadas a la vacuna en ambos grupos, lo que indica que la magnitud de la inmunidad híbrida no es directamente proporcional a la gravedad de COVID-19 anterior.

En general, inmunidad híbrida al SARS-CoV-2 parece ser impresionantemente potente. La sinergia se observa principalmente para la respuesta de anticuerpos más que la respuesta de las células T después de la vacunación, aunque la amplificación de la respuesta de anticuerpos depende de las células T de memoria. Esta discordancia necesita ser mejor entendida. ¿Serán los enfoques de inmunidad híbrida natural / vacuna una forma reproducible para mejorar la inmunidad? La vacuna Shingrix para prevenir el herpes zoster, que se le da a personas previamente infectadas con el virus varicela-zóster, es impresionantemente eficaz (aproximadamente 97% de eficacia), y provoca una mayor cantidad de respuestas de anticuerpos que la infección viral sola. Estos principios también se aplican a las modalidades de combinaciones de vacunas. Se ha observado durante mucho tiempo que la combinación de 2 tipos diferentes de vacunas en un régimen heterólogo de estimulación inicial puede provocar una respuesta del sistema inmunológico sustancialmente más fuerte que cualquier modalidad sola, dependiendo en el orden en que se utilizan y sobre qué modalidades de vacuna se combinan, por razones que no se comprenden bien. Esto puede ocurrir con combinaciones de las vacunas COVID-19, como ARNm y de vectores adenovirales, o ARNm y vacunas recombinantes proteicas. Estos hallazgos recientes sobre la inmunología del SARS-CoV-2 son agradables sorpresas y potencialmente se puede aprovechar para generar una mejor inmunidad al COVID-19 y otras enfermedades.

REFERENCIAS

1. A. Sette, S. Crotty, *Cell* 184, 861 (2021).
2. M. Frieman *et al.*, *EBioMedicine* 68, 103401 (2021).
3. L. Stamatatos *et al.*, *Science* 372, 1413 (2021).
4. C. J. Reynolds *et al.*, *Science* 372, 1418 (2021).
5. J. M. Dan *et al.*, *Science* 371, eabf4063 (2021).
6. K. W. Cohen *et al.*, medRxiv 10.1101/2021.04.19.21255739 (2021).
7. Z. Wang *et al.*, bioRxiv 10.1101/2021.05.07.443175 (2021).
8. N. R. Faria *et al.*, *Science* 372, 815 (2021).

9. S. A. Madhi *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 384, 1885 (2021).
10. L. J. Abu-Raddad, H. Chemaitelly, A. A. Butt, *N. Engl. J. Med.* 10.1056/NEJMc2104974 (2021).
11. T. Moyo-Gwete *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 384, 2161 (2021).
12. R. R. Goel *et al.*, *Sci. Immunol.* 6, eabi6950 (2021).
13. M. M. Painter *et al.*, *bioRxiv* 10.1101/2021.04.21.440862 (2021).
14. A. Tauzin *et al.*, *Cell Host Microbe* 10.1016/j.chom.2021.06.001 (2021).
15. A. Grifoni *et al.*, *Cell Host Microbe* 10.1016/j.chom.2021.05.010 (2021).

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)