

## Las vacunas COVID-19 pueden desencadenar superinmunidad en las personas que tuvieron SARS hace mucho tiempo

Por *Jon Cohen*, escritor de staff de Science.

Science, [doi:10.1126/science.abl9966](https://doi.org/10.1126/science.abl9966), 18 de agosto, 2021.



Una carpa en un hospital de Singapur en diciembre de 2003, donde se examinaban a los pacientes para detectar el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

Casi 20 años antes del SARS-CoV-2, un coronavirus relacionado e incluso más letal, sembró el pánico, matando a casi el 10% de las 8000 personas que se infectaron. Pero el brote de 2003 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) puede haber dejado a algunos sobrevivientes con un regalo. Los pacientes que tuvieron SARS, que han sido vacunados contra el COVID-19, parecen capaces de defenderse de todas las variantes de SARS-CoV-2 en circulación, así como de las que pueden surgir pronto, sugiere un nuevo estudio. Sus formidables anticuerpos pueden incluso proteger contra los coronavirus en otras especies que aún no han dado el salto a los humanos, y pueden contener pistas sobre cómo fabricar la llamada vacuna contra el pancoronavirus, que podría prevenir futuros brotes.

Un equipo dirigido por Linfa Wang, especialista en enfermedades emergentes de la Facultad de Medicina de Duke-NUS, en Singapur, identificó a 8 supervivientes del SARS que recientemente recibieron 2 inyecciones de una vacuna COVID-19 de ARN mensajero. En el tubo de ensayo, los anticuerpos tamizados de su sangre "neutralizaron" una cepa temprana de SARS-CoV-2 así como también SARS-CoV, el virus que causó el SARS, informó Wang con sus colegas, hoy en *The New England Journal of Medicine* (1). El equipo descubrió además que estos anticuerpos neutralizantes funcionaron bien contra las variantes Alfa, Beta y Delta del

SARS-CoV-2, y bloquearon 5 coronavirus relacionados que se encuentran en murciélagos y pangolines, que potencialmente podrían infectar a los humanos.

La demostración de este estudio de inmunidad de amplio espectro contra los *sarbecovirus*, un subconjunto de coronavirus que incluye las causas del SARS y del COVID-19, es "una noticia sorprendente y muy buena", dice Priyamvada Acharya, bióloga estructural de la Universidad de Duke, que trabaja en la investigación de la vacuna contra el pancoronavirus, y no participó en el nuevo estudio. "Este documento proporciona una prueba de principio de que una vacuna contra el *pansarbecovirus* es posible". También marca un paso importante hacia una esperanza a largo plazo, una vacuna que funciona contra todos los coronavirus, dicen varios investigadores que intentan desarrollar esta protección soñada (2).

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 son aproximadamente son en un 80% idénticos, y ambos inician infecciones cuando su proteína de superficie, pico, se une al receptor celular humano conocido como enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Así que Wang se sorprendió este año cuando otros investigadores informaron que las personas que se habían recuperado del SARS tenían anticuerpos que podrían evitar que el SARS-CoV se uniera al receptor ACE2, pero no parecían tener ningún poder contra el SARS-CoV-2. "Siempre estuvo en mi mente que los 2 virus se unen al mismo receptor, así que ¿por qué no [los anticuerpos de estas personas] se neutralizan en forma cruzada?" se preguntó.

Las células B del sistema inmunológico producen un popurrí de anticuerpos contra cualquier virus, pero las pruebas de laboratorio suelen medir la presencia de los más abundantes. Tal vez los sobrevivientes del SARS albergaban una población de células B que reconocían tanto al SARS-CoV como el SARS-CoV-2, pero eran una minoría y eran difíciles de ver, razonó Wang. Si es así, pensó, una vacuna contra el COVID-19 podría reforzar la población de esas células B de doble acción, y ampliar la inmunidad de los supervivientes.

Para probar esa posibilidad, el equipo de Wang comparó los anticuerpos neutralizantes de los sobrevivientes del SARS vacunados, todos los trabajadores de la salud en Singapur, con los de los pacientes del SARS que no habían recibido la vacuna COVID-19. El equipo de Wang también analizó anticuerpos en otros 3 grupos: personas no vacunadas que actualmente tenían COVID-19, junto con personas vacunadas que se habían recuperado del SARS-CoV-2 o que nunca habían sido infectadas con ese virus.

Los supervivientes del SARS vacunados fueron la única cohorte cuyos anticuerpos neutralizaron 10 coronavirus diferentes, según un nuevo ensayo desarrollado por el equipo de Wang, que prueba la capacidad de los anticuerpos para bloquear la unión entre ACE2 y los dominios de unión al receptor (RBD) de diferentes proteínas pico. Y los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron relativamente altos contra cada uno. "Es superinteresante", dice Neil King, ingeniero biomédico de la Universidad de Washington, Seattle, que también está trabajando en vacunas contra el pancoronavirus. "Puede llevar a las personas a cambiar las prioridades de sus esfuerzos".

Varios grupos que trabajan en vacunas contra el pancoronavirus están combinando proteínas pico o simplemente los RBD clave de 8 o más virus diferentes. Pero el nuevo trabajo sugiere que una combinación de solo 2 puede ser suficiente para alcanzar un objetivo menos ambicioso, proteger contra todos los *sarbecovirus*. Por otra parte, Wang todavía tiene que identificar por qué estos anticuerpos funcionan tan bien, lo cual es fundamental para diseñar vacunas, porque los RBD en sí mismos probablemente no desencadenarán la producción de la respuesta inmune deseada. El diseño de lo que se conoce como inmunógenos requerirá un

complicado análisis de biología estructural, ahora en curso en su grupo, que pueda determinar con precisión dónde se unen a los RBD. Esa información, a su vez, podría permitir a los investigadores aplicar ingeniería inversa a las partes de la proteína pico que desencadenan la producción de estos anticuerpos.

Para una vacuna de refuerzo contra posibles variantes del SARS-CoV-2, o una vacuna contra el *pan-sarbecovirus*, Wang sugiere que los mejores inmunógenos combinarían regiones comunes del SARS-CoV y los virus relacionados con el SARS de pangolines y murciélagos. "Queremos que la vacuna esté lo más alejada posible del SARS-CoV-2, de modo que realmente consigas que el sistema inmunológico humano trabaje solo con el anticuerpo neutralizante común", dice.

Paralelamente al trabajo con la vacuna, el laboratorio también ha aislado varios anticuerpos individuales de los sobrevivientes del SARS vacunados contra el COVID-19, que son "mucho más potentes" contra el SARS-CoV-2 que cualquier otro descrito por otros grupos. Estos anticuerpos monoclonales, fabricados en cantidad en el laboratorio, podrían desempeñar un papel fundamental en futuros brotes, piensa Wang. "Vamos a producir un cóctel de una docena de anticuerpos monoclonales que neutralizan todos los diferentes *sarbecovirus* y que estén listos para combatir la próxima pandemia", dice. "Si tenemos la mala suerte de tener un SARS-3 en el futuro, ya tendremos un cóctel terapéutico listo".

Andrew Ward, un biólogo estructural de Scripps Research que está desarrollando vacunas contra el pancoronavirus, dice que los resultados del equipo de Wang son "bastante geniales", aunque no le sorprende que la inmunidad tanto al SARS-CoV, como al SARS-CoV-2, pueda generar un escudo contra los *sarbecovirus* más amplio. Está igualmente impresionado de que el estudio se haya podido realizar. La sangre de los pocos sobrevivientes del SARS es "un recurso único que es difícil de conseguir", dice.

La combinación del acceso a los sobrevivientes del SARS en Singapur, que tenía el quinto mayor número de casos de cualquier país, y el nuevo ensayo hicieron posible este estudio, según Wang. "Ningún otro laboratorio podría hacer esto en este momento", dice.

## REFERENCIAS

---

- (1) Pan-Sarbecovirus Neutralizing Antibodies in BNT162b2-Immunized SARS-CoV Survivors; Chee-Wah Tan, NEJM, August 18, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2108453
- (2) Vaccines that can protect against many coronaviruses could prevent another pandemic, By Jon Cohen, Science, April 15, doi:10.1126/science.abi9939

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)