

INMUNOLOGÍA Y VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2. UN HITO CIENTÍFICO HISTÓRICO

IVÁN BERNARDO GONZÁLEZ^{1*}

RESUMEN

Desde el anuncio el 31 de diciembre de 2019 por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la aparición de un grupo de casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan (China), el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha extendido por todo el mundo y ha causado la pandemia más mortal del siglo XXI, alcanzando a principios de mayo de 2021 más de 155 millones de contagiados y más de 3 millones de fallecidos a nivel mundial (Center for Systems Science and Engineering, Johns Hopkins University).

En este artículo se resumirán los aspectos inmunológicos más relevantes de esta pandemia y cómo estos conocimientos, junto con muchos otros acumulados a lo largo de décadas, han sido determinantes en el desarrollo de varias vacunas extremadamente seguras y eficaces con una rapidez sin precedentes en la historia (Tabla 1).

Palabras clave: SARS-Cov2, coronavirus, pandemia, vacunas

Since the announcement on December 31, 2019 by the World Health Organization (WHO) of the appearance of a cluster of pneumonia cases of unknown origin in the city of Wuban (China), the new SARS-CoV-2 coronavirus has spread worldwide and has caused the deadliest pandemic of the 21st century, reaching more than 155 million infected and more than 3 million deaths worldwide by early May 2021 (Center for Systems Science and Engineering, Johns Hopkins University).

This article will summarize the most relevant immunological aspects of this pandemic and how this knowledge, together with many others accumulated over decades, has been decisive in the development of several extremely safe and effective vaccines with an unprecedented speed in history (Table 1).

Keywords: SARS-Cov2, coronavirus, pandemic, vaccines

1. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario San Pedro.

* Autor de correspondencia: ibernardog@riojasalud.es

1. ALGUNOS ASPECTOS BÁSICOS DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune innato debe su nombre a que está compuesto por estructuras orgánicas y células que son generados siempre del mismo modo. Sus integrantes fundamentales son: a) la piel y las mucosas, que actúan como barrera física frente a los patógenos; b) el sistema del complemento, que es un conjunto de proteínas que están en la circulación sanguínea y que son capaces de atacar y destruir algunos tipos de bacterias; c) algunos leucocitos como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos o células NK; y d) ciertas moléculas que actúan como mensajeros para activar la respuesta inmune, detener la expansión del patógeno o promover la recuperación de algún tejido dañado (citoquinas o quimioquinas).

Como complemento a la inmunidad innata, está el sistema inmune adaptativo, constituido por los linfocitos. Los subtipos fundamentales de linfocitos son dos: linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral (síntesis de anticuerpos frente a los patógenos), y linfocitos T, capaces tanto de ejecutar una respuesta que destruya a las células infectadas por patógenos, como de coordinar la respuesta inmune en colaboración con los linfocitos B y con otros componentes del sistema inmune innato. El nombre de “adaptativo” se debe a que durante la generación de estas células, nuestro organismo es capaz de producir miles de millones de variantes diferentes que potencialmente permiten a cada individuo defenderse frente a una gran cantidad de patógenos diferentes (Owen *et al.*, 2013).

2. EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

2.1. Enero y Febrero de 2020: primeros meses de pequeños avances

Tan solo 10 días después del anuncio de la aparición de los casos de neumonía en Wuhan se publicó la secuencia genómica del nuevo coronavirus (Tan *et al.*, 2020), y durante el mes de enero se demostró la presencia del virus SARS-CoV-2 en pacientes con neumonía, se tuvieron las primeras evidencias de que era capaz de transmitirse persona a persona y el día 30 de ese mes, la OMS declaró la infección como una emergencia de salud pública a nivel internacional (WHO Emergency Committee, 2020). Durante el mes de febrero, se dio nombre a la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2: COVID-19, y se identificó cuál era la proteína celular que permitía al virus infectar nuestras células: el receptor tipo 2 del enzima convertidora de angiotensina (ACE2, por su acrónimo en inglés) (Zhou *et al.*, 2020).

2.2. Marzo de 2020: la OMS declara una pandemia

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la COVID-19 como pandemia, al tiempo que se redoblaban esfuerzos para comprender mejor las características biológicas del virus (modo y periodo de transmisibilidad, periodos de incubación, etc...). En estos meses se desarrollaron test tanto para la detección del propio virus como para algo que será un punto clave en el

posterior desarrollo de vacunas; la detección de anticuerpos específicos frente al virus en pacientes infectados.

En este punto, y si los lectores me lo permiten, vamos a hacer una pequeña pausa en el relato para definir en qué se basa y cuál es el objetivo de una vacuna frente a un patógeno.

La definición más sencilla de vacuna sería la de *“toda preparación destinada a estimular una inmunidad adquirida y duradera (por tanto, a través del sistema inmune adaptativo) frente a un patógeno causante de enfermedad”*. En muchas de las vacunas empleadas habitualmente (poliomielitis, tos ferina, sarampión, rubeola, etc.), somos capaces de comprobar que el sistema inmune ha respondido a la inmunización mediante la detección de anticuerpos específicos. Un aspecto de interés es que de la no detección de estos anticuerpos no debe inferirse que la vacunación ha fallado, ya que existe otro componente fundamental del sistema inmune adaptativo que puede protegernos; la inmunidad celular proporcionada por los linfocitos T. La demostración de la presencia de anticuerpos en pacientes infectados permite asumir que el sistema inmune es capaz de reconocer al SARS-CoV-2 como un patógeno y, por tanto, generar una respuesta eficaz frente a él. Si la ciencia fuese capaz de imitar esa infección y estimular al sistema inmune sin causar enfermedad, podríamos disponer de una vacuna eficaz. Sin tiempo que perder, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, junto con la empresa Moderna, anunciaban el 16 de marzo que comenzaban los ensayos en fase I con la primera vacuna de ARN mensajero (ARNm, que es la molécula que actúa como traductor entre el ADN y las proteínas que se sintetizarán posteriormente) que se iba a probar en humanos (Moderna, 2020). Durante los siguientes meses, Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford y otros países e institutos de investigación fueron anunciando el inicio de ensayos clínicos de sus propias vacunas.

2.3. Abril - Junio de 2020: ampliación de la sintomatología y una nueva esperanza

Durante este periodo, surgieron los primeros indicios de que la infección grave por SARS-CoV-2 podría desatar una respuesta inflamatoria desmesurada que contribuyese a aumentar el daño (principalmente a nivel pulmonar) mediante la secreción incontrolada de citoquinas (“tormenta de citoquinas”, que son pequeñas moléculas que actúan como señalizadores de la respuesta inmune) que conducirían a graves daños en el tejido pulmonar y sus vasos sanguíneos. Potencialmente, esta situación podría ofrecer una diana terapéutica (bloqueando, por ejemplo, la acción de la interleuquina-6, una de las citoquinas que se eleva en pacientes graves), aunque con resultados dispares para poder considerarlo como un tratamiento eficaz en pacientes con COVID-19 grave (Rezaei *et al.*, 2021) (Tleyjeh *et al.*, 2021). Se realizaron ensayos clínicos con otros tratamientos con sustancias como remdesivir, hidroxiclороquina, suero de pacientes que habían superado la enfermedad o corticoides, aunque ninguno ofreció resultados demasiado alentadores frente a la COVID-19 grave (Juul *et al.*, 2021) (Tleyjeh *et al.*, 2021).

Durante este periodo se publicó un artículo fundamental para tratar de predecir si la respuesta inmune frente al virus podría ser duradera a largo plazo y si, por tanto, la vacunación resultaría eficaz (Grifoni *et al.*, 2020). En este trabajo encontraron que los pacientes que habían sido infectados mantenían linfocitos T específicos que eran capaces de proporcionar una protección robusta frente al virus, y, además, identificaron células en individuos que no habían sido contagiados que eran capaces de reaccionar parcialmente al SARS-CoV-2, posiblemente porque habían sufrido infecciones previas (meses e incluso años antes) por otros coronavirus, lo que apuntaba a la presencia de una inmunidad celular persistente.

El periodo de tiempo que estamos describiendo, que engloba el periodo principal de la primera ola, supuso los cambios más drásticos en el funcionamiento del laboratorio. En lo que se refiere a la modificación de los protocolos de trabajo en el laboratorio general y de urgencias, lo más significativo fue la disminución del trabajo de rutina (debido al confinamiento decretado) y el masivo aumento de las pruebas solicitadas a través del laboratorio de urgencias, debido en gran medida a la alta ocupación de camas hospitalarias y al elevado número de pacientes atendidos por parte del servicio de urgencias: comparando el periodo Abril-Junio 2020 con el mismo del año anterior, la actividad se vio incrementada en casi un 35%. A nivel inmunológico, aumentaron las caracterizaciones de subpoblaciones linfocitarias (CD4 y CD8), debido a la linfopenia que se observaba en los pacientes ingresados por COVID-19.

2.4. Julio - Octubre de 2020: profundizamos en la inmunopatología del SARS-CoV-2

Los meses de verano supusieron una cierta ralentización en la expansión del virus, y un avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Fundamentalmente, se identificaron algunos mecanismos a nivel de moléculas de señalización y, sobre todo, se hallaron pistas de que un tipo concreto de citoquinas, los interferones tipo I (IFN-I), podrían tener un papel fundamental en el control de la carga viral (Monk *et al.*, 2021): en aquellos pacientes con una elevación tardía de los IFN-I, el virus generaría mayores cargas virales, lo que aumentaría el riesgo de sufrir COVID-19 grave.

2.5. Noviembre - Diciembre de 2020: nuevas variantes, el virus contraataca

Los meses finales de 2020, así como lo que llevamos de 2021, vislumbraron un incremento en la detección de variantes genómicas del virus, mecanismo por otra parte natural en la biología de muchos patógenos mediante el que tratan de evadir la respuesta inmune. La principal preocupación respecto a la aparición de estas variantes se debe a la posibilidad de que la inmunidad inducida por las vacunas no sea capaz de controlarlas. De manera sorprendente y esperanzadora, no habría que esperar mucho tiempo para comprobarlo: el 9 de noviembre de 2020, Pfizer/BioNTech anunciaba

los resultados de los ensayos clínicos de su vacuna de ARNm, con una eficacia mayor del 90%. Tan solo una semana después, el 16 de noviembre, Moderna informaba de sus resultados (también una vacuna de ARNm), con una eficacia del 94.5%. Durante el mes de diciembre, se fueron haciendo públicos los resultados de otras vacunas (AstraZeneca, Sputnik V, CanSino), todas ellas con elevados niveles de seguridad y eficacia, y las agencias de medicamentos de Estados Unidos, Europa y Reino Unido otorgaron las autorizaciones de emergencia para el uso de las vacunas de Pfizer, Moderna y posteriormente AstraZeneca.

El fulgurante desarrollo y aprobación de emergencia de estas vacunas ha llevado a que una parte (probablemente minoritaria) de la opinión pública y de algunos medios de comunicación duden de su seguridad y eficacia, apoyándose en el argumento de que ninguna otra vacuna en la historia se había desarrollado en tan poco tiempo. La justificación para que en 2020 se haya realizado esta proeza se define con una sola palabra: ciencia. Durante décadas la humanidad ha acumulado una ingente cantidad de conocimientos en genómica (fundamentalmente los conocimientos y manejo del ARNm), proteómica, química, biología, física, matemáticas o ingeniería que han permitido que, aplicados en estos momentos del siglo XXI, propiciasen el meteórico desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2.

2.6. Año 2021: ¿El principio del fin?

Los meses iniciales de 2021 han presenciado un lento inicio de la vacunación en nuestro país, junto con una devastadora tercera ola de contagios a raíz de los contactos de las celebraciones de Navidad. Estos factores, unidos a la “fatiga pandémica”, a la incertidumbre por la continua aparición de nuevas variantes del virus y a la injustificada polémica en cuanto a la seguridad de la vacuna de AstraZeneca, han hecho tambalearse la confianza en que las vacunas sean capaces de dar la vuelta a la situación en nuestra batalla frente al virus. Tampoco las declaraciones de responsables del desarrollo de alguna de las vacunas, afirmando sin ninguna prueba objetiva que será necesaria una tercera dosis (Pfizer/BioNTech), contribuyen a aumentar las esperanzas en una victoria cercana.

Frente a todas estas incertidumbres, quisiera finalizar este artículo aportando varios datos y algunas reflexiones que, en mi opinión, llevan a pensar que la ciencia será capaz de ganar la guerra frente al SARS-CoV-2:

- Las vacunas funcionan muy bien, mejor aún en el mundo real que en los ensayos clínicos. Israel es el país que mayor porcentaje de población tiene con al menos una dosis administrada (62%) a principios de mayo de 2021, momento de escritura de este artículo (Coronavirus vaccinations). Desde febrero se han ido suavizando paulatinamente las restricciones, hasta que en abril se eliminó la obligación de utilizar mascarilla en lugares abiertos. Durante los últimos días de abril y primeros de mayo, la positividad de test frente al SARS-CoV-2 se desplomó hasta estar por debajo del 0,2%.

- Las vacunas conservan su eficacia frente a distintas variantes del virus. Un importante artículo (Tarke *et al.*, 2021), afirma que el efecto de las variantes británica, sudafricana, brasileña y californiana del virus tendrían un “efecto despreciable” sobre la capacidad de los linfocitos T de pacientes vacunados para detener al virus. Pese a que se observen descensos en los niveles de anticuerpos en vacunados, estos no tienen por qué ser indicativos de una pérdida de capacidad celular de combatir al virus (Zuo *et al.*, 2021).
- Las vacunas actuales son las desarrolladas en primera línea, y su objetivo fundamental es prevenir el desarrollo de COVID-19 grave, no el contagio. Para evitar el contagio, podría ser necesario el desarrollo de vacunas de administración intranasal que estimulen una inmunidad no sólo general, sino también a nivel de mucosas
- La biología del SARS-CoV-2 no es la misma que la del virus de la gripe, que requiere de una vacuna estacional debido a que sus características hacen que mute su genoma con mucha mayor facilidad (lo que implica que nos enfrentemos cada año con un virus “distinto”) que el coronavirus. Está por ver si serán necesarias dosis vacunales de recuerdo, aunque en estos momentos no existen evidencias que así lo demuestren.

Tabla 1. Breve cronología de la pandemia por SARS-CoV-2

31 de Diciembre de 2019	Se describe la aparición de varios casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan
Enero - Febrero de 2020	Se acumulan pruebas y conocimientos de la biología del SARS-CoV-2
Marzo de 2020	La OMS declara una pandemia mundial
Abril - Mayo de 2020	Ampliación en conocimientos sobre sintomatología y tratamientos
Junio - Octubre del 2020	Profundización en la inmunopatología del SARS-CoV-2
Noviembre - Diciembre de 2020	Aparición de nuevas variantes y primeras autorizaciones de vacunas
2021	Se inicia el proceso de vacunación, con algunos reveses, pero en general altos índices de eficacia y seguridad

BIBLIOGRAFÍA

Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU): Coronavirus COVID-19 Global Cases. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Coronavirus (COVID-19) vaccinations. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

- Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., ... & Sette, A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.
- Juul, S., Nielsen, E. E., Feinberg, J., Siddiqui, F., Jørgensen, C. K., Barot, E., ... & Jakobsen, J. C. (2021). Interventions for treatment of COVID-19: of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PloS one*, 16(3), e0248132.
- Moderna. (2020). Moderna announces first participant dosed in NIH-led phase 1 study of mRNA vaccine (mRNA-1273) against novel coronavirus. Moderna. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-first-participant-dosed-nih-led-phase-1-study> (2020).
- Monk, P. D., Marsden, R. J., Tear, V. J., Brookes, J., Batten, T. N., Mankowski, M., ... & Wilkinson, T. M. A. (2021). Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 9(2), 196-206.
- Owen *et al.*, O. Kuby *Inmunología*.
- Rezaei, S., Fatemi, B., Karimi Majd, Z., Minaei, H., Peikanpour, M., Anjidani, N., ... & Mosaed, R. (2021). Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert review of clinical immunology*, 17(5), 499-511.
- Tan, W., Zhao, X., Ma, X., Wang, W., Niu, P., Xu, W., ... & Wu, G. (2020). A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC weekly*, 2(4), 61-62.
- Tarke, A., Sidney, J., Methot, N., Zhang, Y., Dan, J. M., Goodwin, B., ... & Sette, A. (2021). Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *BioRxiv*.
- Tleyjeh, I. M., Kashour, Z., Damlaj, M., Riaz, M., Tlayjeh, H., Altannir, M., ... & Kashour, T. (2021). Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 215-227.
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Bijker, E. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99-111.
- WHO Emergency Committee (2020). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Jan 30, 2020.

- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
- Zuo, J., Dowell, A. C., Pearce, H., Verma, K., Long, H. M., Begum, J., ... & Moss, P. (2021). Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nature immunology*, 22(5), 620-626.*et al.*