

V ESCUELA DE INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA EN TIEMPOS DE PANDEMIA

SESIÓN 8: INMUNIDAD EN LA PANDEMIA SARS-COV-2

Mecanismos de infección del virus: receptores de células humanas, susceptibilidad genética

María Montoya González

El proceso de entrada del SARS-CoV-2 es de gran utilidad para la investigación de nuevos fármacos. Entre las proteínas víricas, la proteína S participa en la unión a la membrana de la célula huésped fusionándose a la misma. Consta de dos subunidades: S1, que se une al receptor ACE2 y S2, que se ancla la proteína S en la membrana. La interacción ACE2-S1 conduce a la exposición y posterior escisión del sitio S2' por TMPRSS2 lo que inicia la fusión y entrada del material genético viral. En ausencia de TMPRSS2, el complejo virus-ACE2 se internaliza mediante endocitosis mediada por clatrina formando endolisosomas, donde las catepsinas escinden S2.

ACE2 convierte la angiotensina I y II en angiotensina-(1-9) y angiotensina-(1-7) dentro del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La interacción de ACE2-proteína S, condiciona el desequilibrio de este sistema produciendo fenómenos de estrés oxidativo, apoptosis, vasoconstricción, inflamación y la aparición de eventos como la tormenta de citoquinas. ADAM17, activada por la proteína S y regulada al alza por el receptor AT-1 de angiotensina II, participa reduciendo la cantidad de ACE2 de la superficie celular. Se ha demostrado la presencia de ACE2 en distintos tejidos destacando el intestino o corazón, además del pulmón.

Cada paso de entrada viral necesita de diferentes moléculas cuyo polimorfismo puede influir en el éxito del proceso, incluyendo moléculas del Sistema HLA. Se ha observado menor gravedad de la COVID-19 en pacientes con grupo sanguíneo O, probablemente debido a los anticuerpos anti-A y B. La presencia de anticuerpos anti-INF-tipo 1 antes de la infección, principalmente alfa y omega, se ha relacionado con formas más graves.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.

Evolución y diferencias de las variantes virales

María Montoya González

La secuenciación genética sucesiva del virus SARS-CoV-2 ha permitido una monitorización de sus variaciones sin precedentes. Epidemiológicamente se diferencian variantes de interés y variantes de preocupación siendo estas últimas aquellas que, por sus características propias, tales como mayor patogenicidad o mayor infectividad de la respuesta inmunitaria, requieren una especial vigilancia. Los cambios y la expansión geográfica de las variantes han sido condicionados tanto por características virales, como por factores poblacionales, incluyendo factores sociales o las diferentes políticas sanitarias. Por ejemplo, un estudio de 2020 observó la dispersión del virus a través del tránsito de personas en asociación con el turismo y los vuelos internacionales. En el caso de España la variante europea 20E fue de especial relevancia en 2020 con evolución posterior a alfa, beta, delta y ómicron.

La proteína S, como puerta de entrada es el principal sitio de mutación, especialmente el dominio de unión al receptor (RBD). Este dominio constituye una diana central de los anticuerpos por lo que es una zona de particular presión inmunológica. También se ha notificado que las mutaciones en otras proteínas pueden condicionar diferentes ventajas como la capacidad para contrarrestar al sistema inmune. En un análisis transcriptómico del epitelio pulmonar con expresión de proteínas de la familia ORF (ORF7a y ORF7b), se ha observado la alteración de genes implicados en la vía de los interferones tipo I. Además, se ha visto aumento de citoquinas proinflamatorias, alteración en integrinas y proteínas de adhesión y pérdida de la integridad tisular por afectación de las interacciones celulares con la matriz extracelular.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.



SESIÓN 9: CÓMO VALORAR LA INMUNIDAD FRENTE A SARS COV2

Evaluación de la respuesta humoral frente a SARS-CoV-2

Eva Martínez Cáceres

Desde el inicio de la pandemia, la respuesta humoral ha sido evaluada por dos vías: detectando antígenos virales, donde no es posible determinar el momento de la infección, o anticuerpos específicos (IgG o IgM), cuyo sesgo es no conocer la naturaleza (vacunal o reactiva) de los mismos.

Independientemente de la estrategia de análisis, la mayor parte de las pruebas realizadas eran Kits comerciales que, por la urgencia e inexperiencia con este virus, no aportaban suficiente información sobre sensibilidad o eficacia, o qué antígenos o anticuerpos detectaban.

Por todo esto, actualmente se centran esfuerzos en evaluar las diferentes pruebas para llegar a conclusiones ciertas sobre la respuesta humoral frente a SARS-CoV-2 y cuál de las estrategias de análisis es más adecuada. La prueba diagnóstica "ideal" debe ser: cuantitativa, reproducible, automatizable, barata, segura, de alto valor predictivo positivo/negativo y alta sensibilidad, especificidad y eficacia.

Los test utilizados han sido:

- ▶ **Kits rápidos:** mediante Inmunocromatografía lateral se detectan cualitativamente antígenos o anticuerpos en fluido nasofaríngeo (5-15min).
- ▶ **ELISA indirecto:** en suero/plasma se semicuantifican anticuerpos específicos (2-3h).
- ▶ **Quimioluminiscencia:** similar al ELISA pero el resultado es la emisión de fotones en lugar del cambio de color visible (30-40min).

Además, existen sesgos por las características basales de los individuos y el momento de toma de muestra. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran que:

- ▶ Los pacientes severos suelen desarrollar más anticuerpos en el momento de la infección.
- ▶ Los pacientes leves tienen un declive rápido del título de anticuerpos.
- ▶ Los pacientes asintomáticos desarrollan significativamente menos IgG que los sintomáticos, pero niveles similares de IgM.

Resumen realizado por: Azahara Díaz Lozano, Residente de 2º año de Inmunología en el Hospital Universitario de Badajoz.

Evaluación de la respuesta celular frente a SARS-CoV-2

Jordi Cano Ochando

La respuesta celular está mediada por linfocitos T citotóxicos y se dirige frente a un amplio pool de epítomos virales (internos y externos) siendo más efectiva que la respuesta humoral mediada por anticuerpos neutralizantes que actúa principalmente frente a antígenos de la superficie viral. Además, la respuesta celular induce la muerte por apoptosis en las células infectadas, mientras que la humoral se limita a impedir la infección de nuevas células por partículas virales libres.

Existen numerosos estudios que comparan la respuesta celular (niveles de IFN γ , IL-2 o CXCL-10) con la humoral (niveles de anticuerpos), en individuos naïve, infectados, no vacunados y/o vacunados, utilizando técnicas de alta sensibilidad como ELISpot, citometría de flujo o PCR entre otras.

Los resultados obtenidos hasta ahora en los diferentes estudios indican que:



- ▶ Una mayor producción de citoquinas antivirales se correlaciona positivamente con una mayor protección frente a re-infección por SARS-CoV-2.
- ▶ El título de anticuerpos disminuye con el tiempo y son necesarias tres dosis para mantenerlos (especialmente frente Ómicron) en cambio, la respuesta celular se mantiene. Además, individuos con niveles bajos de anticuerpos pueden tener altos niveles de respuesta celular.
- ▶ Comparando la inmunogenicidad de Pfizer y AstraZeneca, la primera aumenta la inmunidad celular mientras que AstraZeneca sólo la humoral.
- ▶ La activación de una respuesta T específica en etapas tempranas de la infección provocan un descenso rápido de la carga viral haciendo más leve la enfermedad COVID-19.

La mejor defensa frente a reinfecciones del virus es la vacunación con 2 dosis y haber superado la infección vírica de forma natural.

Resumen realizado por: Azahara Díaz Lozano, Residente de 2º año de Inmunología en el Hospital Universitario de Badajoz.

Ensayos de hipersensibilidad retardada ante SARS-Cov2

Yvelise Barrios del Pino

El test de hipersensibilidad retardada (DTH), un test cutáneo basado en prueba de tuberculina o Mantoux utilizada para el diagnóstico de pacientes con tuberculosis, utiliza el mismo principio que el test desarrollado para estudiar la respuesta inmunitaria celular frente al COVID-19. La mayor parte de inmunodeficiencias primarias presentan déficit de anticuerpos y por tanto una peor respuesta a la COVID-19. Sin embargo, esto no quiere decir que no tengan una respuesta celular potente capaz de actuar ante una nueva infección.

El test cutáneo consiste en inyectar un antígeno intradérmico y en caso de haber sido expuesto al virus, las células T lo reconocerían, irían a ese lugar y producirían una reacción eritematosa.

Se utilizó como antígeno la región RBD del SARS-CoV-2 para tratar de no tener falsos positivos en pacientes que hubieran pasado otros coronavirus, debido a que la homología de esta región frente a otros coronavirus era baja. Además, se midieron IgG, IgA frente a RBD por ELISA. Se realizó un control de la reacción a las 24 y 48 horas tras la exposición al antígeno.

En los resultados se pudo comprobar que comparando 2 y 8 meses post-vacuna, decae la IgG pero el test cutáneo no muestra una pérdida tan acusada de respuesta por parte de linfocitos T. En trasplantados, grupo de pacientes vulnerables, los resultados fueron muy buenos ya que muchos de ellos tenían test celular positivo.

La implementación del test cutáneo en grupos de pacientes vulnerables permite acceder a datos de inmunogenicidad y permitirá personalizar la necesidad de nuevas dosis de la vacuna.

Resumen realizado por: Mónica Renuncio, Residente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

SESIÓN 10: FACTORES DE RIESGO INMUNITARIOS EN COVID

Células T o Anticuerpos ¿Cuáles son más importantes en COVID-19?

Oscar de la Calle

La gran mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2 seroconvierten dentro de los 5 a 15 primeros días desde el inicio de la exposición. La proteína Spike es el objetivo de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2,



y el dominio de unión al receptor (RBD) de Spike es el objetivo de >90 % de los anticuerpos neutralizantes en los casos de COVID-19.

Las células T de memoria inducidas por la vacuna contra SARS-CoV-2, pueden reconocer diferentes variantes, incluida Omicron. Se reconocen una mediana de 11 epítomos por los linfocitos T CD4 y de 10 epítomos por los linfocitos T CD8 en personas vacunadas.

Muchos pacientes inmunocomprometidos desarrollan una inmunidad humoral subóptima después de la vacunación con ARNm de SARS-CoV-2. Si evaluamos el perfil unicelular de las células T específicas del SARS-CoV-2 después de la vacunación con ARNm en individuos con diversas formas de inmunodeficiencias, se observa un deterioro variable de la inmunidad mediada por células inducida por la vacuna. Además, las personas con déficit congénito de células B maduras (agamaglobulinemia ligada al X; XLA) muestran respuestas de células T específicas altamente funcionales. La secuenciación de ARN de una sola célula reveló además que la vacunación con ARNm induce un amplio espectro funcional de células T CD4+ y CD8+ específicas en individuos sanos y pacientes con XLA. Estas respuestas se basan en repertorios policlonales de células T CD4+ y expansiones sólidas de células T CD45RA+CD8+ de memoria efectora oligoclonal. En conjunto, los datos actuales muestran un continuo funcional de las respuestas de células T específicas frente al SARS-CoV-2 después de la vacunación con ARNm, lo que destaca que la inmunidad mediada por células tiene una calidad funcional variable en todos los síndromes de inmunodeficiencia.

Resumen realizado por: *Paulina Moncayo, Residente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

Polimorfismo genético HLA y pronóstico en pacientes con COVID-19

Francisco Boix Giner

El sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) es un componente del sistema inmunitario que está controlado por genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Codifica moléculas de superficie celular especializadas para presentar péptidos antigénicos al receptor de linfocito T (TCR). Debido al papel determinante del HLA en la respuesta antiviral, se supone que variaciones en el HLA pueden influir en la susceptibilidad a infectarse de COVID-19, así como a predecir el curso de la infección.

Hay una gran cantidad de información publicada hasta la fecha, donde se describe la susceptibilidad de infectarse de COVID-19 en función del HLA en diferentes regiones geográficas. Por ejemplo, los alelos *HLA-B*39* y *HLA-C*16* son los más representados en infectados de COVID-19 durante la primera ola en Canarias. En cambio, el alelo *HLA-A*32* puede conferir protección al estar más representado en controles (pacientes no infectados).

Una prueba de la influencia del HLA es el caso de Italia, que tuvo un perfil asimétrico entre el norte y el sur coincidiendo con la incidencia de infección durante la primera oleada. Los alelos *HLA-B*44* y *HLA-C*01* mostraron susceptibilidad a la infección, lo que coincide con el HLA más frecuente en la zona norte correspondiente con la más afectada de todo el país.

Otros estudios hacen una clasificación en función de la severidad dividiendo a los pacientes en varios grupos: muerte, ingreso UCI, necesidad de ventilación mecánica y afectados de neumonía bilateral. Los resultados mostraron que *HLA-DRB1*09* y *HLA-C*04* estaban asociados con mayor severidad, así como *HLA-B*51* y *HLA-B*35*. En cambio, alelos como *HLA-A*68*, *HLA-A*02* y *HLA-C*07* mostraron un perfil protector.

Por último, Francisco Boix comenta que él ha recogido datos de 623 pacientes infectados durante la primera oleada en Salamanca, obteniendo que los alelos *HLA-A*01* y *HLA-B*08* presentaron un efecto protector y *HLA-B*35* y *HLA-C*04* se asociaron a severidad. *HLA-DRB1*04* se ha asociado con asintomáticos. Por tanto, la influencia de HLA es un aspecto para tener en cuenta en la predicción de cómo se va a comportar cada individuo frente a la CsCOVID-19.

Resumen realizado por: *Mónica Renuncio, Residente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*



SESIÓN 11: CLINICA COVID EN SITUACIONES ESPECIALES

INMUNOSENESCENCIA Y COVID

Francisco Borrego Rebasco

El envejecimiento afecta a la respuesta inmunitaria causando cambios que se conocen como:

- ▶ **“Inflammaging”**: inflamación sistémica basal que desarrollan los adultos mayores.
- ▶ **Inmunosenescencia**: resultado de los cambios que sufre el sistema inmunitario con la edad y que afecta al modo en el que este sistema inmunitario reacciona frente a estímulos.

La evolución del sistema inmunitario en relación con la edad puede aumentar el riesgo de sufrir COVID-19 grave. La infección por SARS-CoV-2 reduce el efecto anti-inflamatorio del receptor ACE2 que, junto con la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células senescentes, prepara el escenario perfecto para el desarrollo de episodios tromboticos. Estos provocan la secreción de más moléculas proinflamatorias, creando un circuito de retroalimentación positiva. La pérdida de respuesta de IFN de tipo I y la menor presentación de antígenos contribuyen también al agravamiento de la enfermedad.

A nivel adaptativo, los linfocitos se encuentran agotados y con menor diversidad clonal. Los linfocitos T sufren una disminución de su función efectora y se acumulan células T CD8+ “innate-like” que producen efectos citotóxicos independientes de antígeno. La hipermutación somática de los linfocitos B disminuye y los centros germinales producen una respuesta defectuosa. Además, se acumulan células B IgD-CD27- que se han relacionado con la COVID-19 y la pérdida de tolerancia propicia la aparición de anticuerpos anti-IFN de tipo I.

Concluyendo la ponencia, el Dr Francisco Borrego remarcó la necesidad de adaptar las características de las vacunas a este grupo poblacional: aumentar la dosis, presentar un adyuvante potente y repetir dosis.

Resumen realizado por: Elionor Lynton Pons, Residente del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

COVID-19 EN INMUNODEFICIENCIAS Y NIÑOS

Carmen Cámara Hijón

Los casos de COVID-19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) han sido mayoritariamente asintomáticos o leves, con aumento de la prevalencia en pacientes de mayor edad. Sin embargo, determinadas IDPs han mostrado predisponer a sufrir COVID-19 grave: por ejemplo, aquellas que presentan una alteración en las vías de señalización del interferón (IFN) de tipo I o los pacientes con inmunodeficiencia severa combinada (SCID), aunque también se han reportado SCIDs asintomáticos con infección por SARS-CoV-2. Para el tratamiento de estos pacientes, la Dra. Carmen Cámara recomendó el uso temprano de anticuerpos monoclonales además de antivirales. Finalmente, la ponente presentó los datos de un estudio propio en el que destaca el aumento de la respuesta celular en los pacientes con inmunodeficiencia humoral comparada con controles sanos.

En cuanto a la COVID-19 en pacientes pediátricos, se ha detectado menor riesgo de evolución a enfermedad grave y mortalidad respecto a adultos. En esta población se han reportado numerosos casos de perniois que coinciden temporalmente con infección por SARS-CoV-2. La Dra. Cámara explicó que esta clínica iría presumiblemente asociada a la predominancia de la respuesta inmune innata en la población pediátrica, la cual podría conllevar un exceso de producción de IFN de tipo I y resultar en la aparición de dichas lesiones. Por último, en niños con COVID-19 también se ha reportado la manifestación de un síndrome similar al Kawasaki, con un amplio aumento de citocinas proinflamatorias. En estos casos, la Dra. Cámara comentó que el uso de monoclonales o el Anakinra resultaron de gran utilidad.

Resumen realizado por: Elionor Lynton Pons, Residente del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.



COVID en VIH

Jorge Carrillo Molina

EL VIH sigue siendo un gran problema sanitario, con un total 79.3 millones de personas infectadas a nivel mundial, 36.3 millones de muertes por VIH y 38 millones de personas conviviendo con la infección. En España se estima que hay 150.000 personas infectadas con VIH, con una tasa de infección estable en los últimos 10 años, con 3.300 a 3.500 nuevos diagnósticos anuales. El VIH es uno de los virus con mayor variabilidad genética, ocasionando disfunción del sistema inmune. Al tratarse de personas con un sistema inmune muy deteriorado, la infección por COVID-19 se asocia a un peor pronóstico, reportándose un 15% mayor probabilidad de presentar infección severa por SARS-CoV-2, y hasta un 38% de incremento en la probabilidad de fallecimiento debido a COVID-19. Sin embargo, es de notar que estos datos son derivados de estudios realizados en poblaciones africanas, donde el inicio de la terapia antiretroviral (TARV) es tardío, es de esperarse que en poblaciones en las que el inicio de la TARV es temprano se modifique la historia natural de la infección por VIH y el pronóstico de una infección con SARS-CoV-2 sea diferente.

Resumen realizado por: *Ligia Gabriela Gabrie Rodríguez.*

COVID en pacientes alérgicos

Yvelise Barrios del Pino

Cuando hablamos de alergias, nos referimos a un conjunto de enfermedades con gran prevalencia a nivel mundial por lo que es importante saber la respuesta de estos pacientes a la infección por SARS-CoV-2. Centrándonos en enfermedades alérgicas, la que más nos preocupa es el asma por ser una enfermedad crónica que afecta a las vías respiratorias inferiores, observándose que durante las infecciones víricas, estos pacientes presentan empeoramiento o descompensación de su enfermedad, siendo este tipo de infecciones la principal causa de exacerbaciones de asma, ya que característicamente estos pacientes presentan cambios en su mucosa que tienen un efecto inhibitorio en la respuesta natural del INF lo que disminuye su capacidad para lidiar con diferentes virus respiratorios. Sin embargo, en el caso de la COVID-19, en los primeros estudios se observó que los pacientes asmáticos no tenían un mayor riesgo, se planteó que quizá esto se deba a que la inflamación tipo 2 (propia de las enfermedades alérgicas) podría disminuir los niveles del receptor de ACE2.

Resumen realizado por: *Ligia Gabriela Gabrie Rodríguez.*

SESIÓN 12: TERAPIAS EN COVID-19

Nuevos antivirales para SARS – CoV 2

Oscar de la Calle

A medida que vamos conociendo más a la COVID-19 han surgido diferentes antivirales que podemos clasificarlos por las dianas terapéuticas, por ejemplo:

Antivirales que bloquean la replicación del SARS-CoV-2

- Inhibidores de enzimas:

- ▶ **Tenofovir:** existen ensayos clínicos (EC) y observaciones del uso, junto a otros antiretrovirales, en la infección por VIH y SARS CoV2.
- ▶ **Lamivudina:** inhibidores de la transcriptasa inversa

- Inhibidores del RdRp:



- ▶ **Remdesivir:** Bloqueo de la actividad del complejo de replicación. Se ha observado en EC una reducción del tiempo de recuperación en neumonía por COVID-19, sin embargo, no tiene un efecto significativo en los pacientes que están bajo ventilación mecánica.
- ▶ **Molnupinavir:** incorpora en el genoma viral mutaciones inducidas que evitan la replicación, presenta eficacia profiláctica y terapéutica en modelo animal (hurón). En el EC MOVE OUT concluyeron: molnupinavir reduce el riesgo de hospitalización y/o muerte en grupos de riesgo.

- Inhibidores de proteasas de SARS-CoV-2:

- ▶ **Nirmatrelvir:** Efecto sinérgico con remdesivir "*in vitro*", actúa en combinación con Ritonavir (Paxlovid®), el cual inhibe CYP3A4 e incrementa la vida media de nirmatrelvir.

Agentes que bloquean la entrada del virus – (mAbs)

- Inhibición de la proteasa TMPRSS2: Hidrólisis de dominio S2 y exposición del péptido de fusión.

- ▶ **Camostat:** Probado en pacientes hospitalizados, reduce mortalidad (10% vs 18%, con un valor P <0.1).
- ▶ **Nafamostat:** es un inhibidor de la serina proteasa. Los estudios in vitro revelaron que el mesilato de nafamostat tiene actividad antiviral contra la enfermedad grave. Sin embargo, no hay evidencia que sustente su utilización en pacientes con COVID19.

No disponemos, por ahora, de un tratamiento efectivo antiviral que pueda utilizarse en todas las circunstancias y grupos de pacientes. Algunos de los que están aún en uso no han acreditado suficientemente su efectividad (Remdesivir). Necesitamos nuevos antivirales contra SARS-CoV-2 y virus emergentes.

Resumen realizado por: *Paulina Moncayo, Residente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

Anticuerpos monoclonales: tratamiento y profilaxis pre exposición

Carmen Martín Alonso

Los anticuerpos son una manera de inmunizar de manera pasiva a pacientes. Se puede hacer usando diferentes fuentes:

- ▶ **Plasma convaleciente:** plasma de alguien que ha padecido COVID y ha generado anticuerpos.
- ▶ **Inmunoglobulinas específicas:** la gammaglobulina intravenosa da protección porque la mayoría de donantes tienen anticuerpos frente al SARS-CoV-2.
- ▶ **Anticuerpos monoclonales:** son específicos contra epítopos que facilitan la entrada del virus al organismo. Se consigue mediante anticuerpos en el plasma de personas infectadas y se ve cuales se unen con mayor afinidad a los epítopos.

Los anticuerpos no sustituyen a la vacunación porque no entrenan al sistema inmunológico y no previenen a largo plazo. Sus acciones son mayoritariamente estas:

- ▶ En casos moderados de COVID-19, su indicación sería para bloquear la expansión del virus reconociendo por un lado las partículas virales y a las células infectadas señalizándolas para que sean atacadas por células del sistema inmunitario (innato y adaptativo), y por otro bloquean físicamente la interacción entre el virus y la célula.
- ▶ En casos graves para frenar la tormenta de citoquinas las reconocen y bloquean su efecto.

Ventajas de los monoclonales son que están químicamente definidos y al no depender de ningún donante se evitan la transmisión de patógenos. Como desventajas destacar que son caros, que hay variantes que los esquivan y que los anticuerpos que no llegan a neutralizar favorecen la enfermedad.

Los ensayos clínicos son una fuente sólida de evidencia, pero no permiten una respuesta rápida a las variantes para los pacientes inmunológicamente frágiles, a diferencia de los análisis bioinformáticos.

Resumen realizado por: *Gabriel Astarloa Pando, Investigador Predoctoral del IIS Biocruces, Bizkaia.*



Terapias celulares

Jordi Cano Ochando

Las células T de memoria pueden ser de memoria central CD27+ o de memoria efectora CD27-. Estas células secretan grandes cantidades TNF-a e IFN-g para controlar la viremia. Estas células se acumulan durante la vida, con la madurez se pierde la capacidad de producir nuevas células.

Se pueden usar células de personas convalecientes que han pasado la COVID-19 como terapia celular por transferencia adoptiva. Para ello, se aíslan las células, se incuban y se mide la capacidad de producir IFN-g estimulando con ligandos específicos del virus. Suele haber pocas células antígeno específicas, pero mediante IL-15 se cultivan, proliferan y se activan.

En un ensayo clínico se ha visto que cuando se transfieren células T a los pacientes, las cantidades de linfocitos en el receptor aumentan después de la transferencia, evitando la linfopenia que suelen tener los pacientes graves. Además, se ha visto que es seguro ya que se reducen los parámetros asociados a la gravedad de la patología y el tiempo de hospitalización.

En el futuro habría que estudiar más a fondo el fenotipo (junto con marcadores de senescencia y activación) de células T y otras células del sistema inmunitario, como las células NK, que tienen un papel fundamental en la lucha frente a infecciones. También es conveniente estudiar las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-1B, TNF-a, IL-10) en el plasma de los pacientes, realizar un seguimiento de las células T de memoria específicas para el SARS-CoV-2 en los donantes convalecientes 1 año después de la infección, realizar correlación entre las células T de memoria específicas para el SARS-CoV-2 y los niveles de anticuerpos neutralizantes e investigar la profilaxis mediante el uso de células T de memoria.

Resumen realizado por: *Gabriel Astarloa Pando, Investigador Predoctoral, IIS Biocruces, Bizkaia.*

SESIÓN 13: VACUNAS ANTI COVID-19

Efectos adversos a las vacunas para SARS-CoV2

Francisco Manuel Marco / Carmen Cámara

España ha inoculado 95×10^6 dosis vacunales consiguiendo un 93% de la población con pauta completa. Sin embargo, las vacunas también han presentado efectos adversos de gravedad variable. Los más notificados han sido reacciones locales y síndrome pseudogripal, más frecuentes en mujeres, niños, vacunados con mRNA-1273 (Moderna) y aquellos con infección SARS-CoV-2 previa. No obstante, se han reportado efectos adversos graves, aunque menos frecuentes. Así, encontramos reacciones alérgicas de anafilaxia debidas a los excipientes, concretamente, polietilenglicol en vacunas de RNA. No hay evidencias de un mecanismo alérgico mediado por IgE. Se postula que podría ser una reacción pseudoalérgica con activación del complemento debido a la combinación del polietilenglicol con los lípidos. En niños, el efecto adverso más relevante, por su gravedad, ha sido la miocarditis. La segunda dosis de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) aumentaba la incidencia de miocarditis hasta en un 40% y 69% en varones de 12-15 y 16-17 años, respectivamente. Esto provocó que se disminuyera la dosis en niños. Afortunadamente, no hubo casos de muerte y desaparecía en 24-48h. Finalmente, asociado a las vacunas de adenovirus se ha reportado el síndrome de trombosis con trombocitopenia inducido por la vacuna (VITT), que reproduce las manifestaciones de la trombocitopenia inducida por heparina. Aquí, partículas del adenovirus se unen a PF4 de plaquetas activándolas de forma directa y generando un neoantígeno que es reconocido por anticuerpos provocando la activación de plaquetas, neutrófilos y endotelio. Provocaba trombosis en mujeres jóvenes 5-30 días post-vacunación y desafortunadamente sí que ocasionó muertes. Metaanálisis recientes han revelado que los efectos adversos post-vacunación han sido poco frecuentes y solo 40 casos mortales se pueden realmente relacionar a la administración de éstas. A pesar de todo, es destacable que gracias a la vacunación se estima que se han salvado 20 millones de vidas

Resumen realizado por: *Marta Chivite Lacaba, Investigadora Predoctoral, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*



Efectos adversos a las vacunas para SARS-CoV2. Tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2

Carmen Cámara Hijón

El objetivo principal de las vacunas es exponer al organismo a un antígeno que no causará la enfermedad, pero que provocará una respuesta inmunitaria que puede bloquear o matar al patógeno si una persona se infecta posteriormente. Actualmente, existen distintas vacunas contra el SARS-CoV-2.

Las vacunas creadas a partir de coronavirus debilitados (atenuadas) o muertos (inactivadas) están biológicamente definidas, tienen buena conservación y pueden administrarse vía intranasal, pero son lentas de fabricar. Sin embargo, las atenuadas confieren inmunidad muy duradera. Por el contrario, las vacunas genéticas son muy rápidas de producir. Consisten en la administración de uno o más genes del SARS-CoV-2 en forma de ADN o ARN. Están químicamente definidas y pueden tener efectos muy potentes. La conservación es a muy baja temperatura. También existen vacunas basadas en vectores virales. Los adenovirus son modificados y diseñados para portar genes del SARS-CoV-2. Están biológicamente definidas y son rápidas de producir. Su conservación es a baja temperatura y administración intranasal. No obstante, la inmunidad que tengamos previamente frente a otros adenovirus puede interferir en su eficacia. Por otra parte, hay vacunas que contienen proteínas enteras o fragmentos del SARS-CoV-2, pero no su material genético. Presentan buena conservación y administración intranasal, aunque son lentas de producir, cada variante puede tener distinta estabilidad y requieren adyuvantes.

Finalmente, tenemos un amplio repertorio de vacunas eficaces que inducen anticuerpos neutralizantes y respuesta celular frente al SARS-CoV-2. Aun así, necesitamos desarrollar vacunas que induzcan más y mejores respuestas de linfocitos T citotóxicos de memoria para prevenir infecciones crónicas.

Resumen realizado por: *Carolina Castro Hernández, Residente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

Epidemiología inmunológica

Carmen Martín Alonso

La epidemiología es una ciencia relativamente moderna, aunque su sujeto de estudio, las epidemias, son sucesos que llevan documentados desde la antigua Grecia. Es una disciplina basada en la demografía y que necesita muestras representativas. Busca conocer el estado de salud global para explicar la etiología y los factores de las enfermedades con el objetivo de controlar las enfermedades previniendo la aparición de nuevas, y erradicando las ya existentes. Un epidemiólogo busca conocer las redes causales para intervenir sobre los factores verdaderamente influyentes en la enfermedad que rara vez son causas individuales. Aunque es una disciplina conocida, sus términos se utilizan de forma errónea habitualmente como hemos podido comprobar durante la pandemia. Así, la *mortalidad* es descriptiva y refiere las defunciones sobre el total de habitantes mientras que, la *letalidad* implica causalidad, puesto que, refiere a las defunciones por número de casos infectados. Es necesario distinguir entre *eficacia* y *efectividad*, en concreto referido a vacunas. La efectividad se refiere a la protección conseguida en condiciones óptimas y en individuos no expuestos al virus, mientras que la eficacia se evalúa en condiciones normales y población general. Uno de los términos con mayor confusión ha sido la *incidencia*, que indica el número de nuevos casos en un determinado tiempo y población susceptible y la *incidencia acumulada* puede definirse en diferentes periodos dando lugar a comparaciones erróneas. Ha sido necesaria también una evaluación crítica de los estudios atendiendo al nivel de evidencia que proporcionaban de forma que el mejor nivel de evidencia nos lo provee una revisión sistemática de estudios diseñados sin sesgos. Por contra, el menor nivel de evidencia es la opinión experta de un experto.

Resumen realizado por: *Marta Chivite Lacaba, Investigadora Predoctoral, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*



SESIÓN 14: FUTURO DE LA VACUNACIÓN EN COVID-19

Vacunación heteróloga

Margarita del Val Latorre

La vacunación heteróloga, conocida como *prime boost*, es una estrategia que busca potenciar la respuesta conferida tras la vacunación frente a un determinado antígeno. La vacunación heteróloga se consigue tras la administración de varias dosis frente a un mismo antígeno empleando distintos tipos de vectores. De esta forma, se consigue potenciar la respuesta frente al antígeno con las sucesivas dosis, mientras que la respuesta frente a los vectores es primaria y no muy inmunogénica.

En el caso de la COVID-19 la mayor parte de las vacunaciones primarias se han realizado con las vacunas basadas en mRNA (BNT162b2/Pfizer BioNTech o mRNA-1273/Moderna) o en vectores adenovirales (ChAdOx1-S/Oxford AstraZeneca). Diversos estudios se han centrado en el efecto de la vacunación homóloga/heteróloga en la dosis de refuerzo frente al SARS-CoV-2. La principal conclusión obtenida es que cualquier dosis de refuerzo, tanto homóloga como heteróloga, es segura. La mejor combinación observada hasta el momento es la combinación heteróloga de dos dosis iniciales de ChAdOx1-S seguidas de una dosis de refuerzo de mRNA-1273, aunque de igual manera, la dosis de refuerzo con BNT162b2 en este caso también muestra buena eficacia. Por tanto, la combinación de dos dosis empleando un vector basado en adenovirus con la posterior dosis basada en mRNA es la mejor combinación. De esta forma, en la vacunación anti-SARS-CoV-2, la combinación heteróloga mejora la inmunidad tanto humoral como celular, aunque más estudios son necesarios para conocer el efecto que podrían tener otros tipos de vacunas y ajustar mejor el tiempo entre dosis para conseguir el mejor mantenimiento de la inmunidad.

Resumen realizado por: *Sergio Gil Manso, Investigador Predoctoral, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.*

¿Cuántas revacunaciones serán necesarias? ¿Posible efecto de exhausto inmune?

Carmen Martín Alonso

Probablemente esta es una de las preguntas que más se han planteado en el último año, ¿es realmente necesaria la tercera dosis de la vacuna frente a SARS-CoV-2? ¿será de utilidad una cuarta o quinta dosis?

Aunque a día de hoy no existen conclusiones claras, si podemos decir que:

- ▶ las vacunas actuales, con tres dosis, protegen de forma eficaz frente a formas graves de la enfermedad, por lo que es necesario aumentar la cobertura de vacunación en poblaciones donde un gran porcentaje tiene una o ninguna dosis.
- ▶ se necesitan estudios poblacionales de la inmunidad generada por la vacunación, no solo serológicos, sino también de inmunidad celular para realizar mejores aproximaciones en las campañas de vacunación.
- ▶ el virus que circula actualmente tiene grandes diferencias con respecto al virus original de Wuhan, por lo que sería interesante buscar dianas poco variables o múltiples para el diseño de vacunas.
- ▶ hay indicios experimentales de que un *booster* heterólogo vía mucosa puede complementar eficazmente las vacunas de mRNA.

Si bien la reexposición a un patógeno produce una respuesta inmunológica más potente frente al mismo, también hay que tener en cuenta la posibilidad teórica de un fenómeno de agotamiento del sistema inmunitario. Este fenómeno no se ha observado por vacunación, pero ha sido descrito en cáncer, enfermedades autoinmunes y algunas infecciones víricas.



Por lo tanto, podríamos concluir que es necesario valorar el diseño de nuevas estrategias de vacunación (vacunación heteróloga, vacunas de mucosas, diseño de vacunas frente a otros epítomos, etc.) más que el aumento indefinido de las dosis de una misma vacuna.

Resumen realizado por: Raquel Muñoz García, R4 Inmunología Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Nuevas vacunas: multivariantes, larga protección, esterilizantes

Margarita del Val Latorre

Las vacunas son medicamentos que inducen memoria inmunológica mediante los fragmentos de microorganismos que presentan en su composición. Desde la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se han solicitado una serie de mejoras frente a las vacunas actuales. Las nuevas vacunas deben ser esterilizantes para evitar la infección, proteger contra las diferentes variantes (multivariantes), inmunizar en mucosas, generar memoria inmunológica duradera y vacunas más completas para que reconozcan más zonas conservadas del virus SARS-CoV-2. Las vacunas actuales son seguras y eficaces, pero no son infalibles, ya que no logran detener el contagio y la diseminación del virus. El objetivo actual es generar vacunas que logren frenar totalmente la transmisión para poder hablar de inmunidad colectiva. La aparición de la variante Ómicron ha hecho que las vacunas actuales sean menos esterilizantes ya que Ómicron presenta una alta tasa de variaciones a nivel proteico. En otoño de 2022 se aprobará la nueva vacuna bivalente de Moderna (cepa original + cepa ómicron) como dosis de refuerzo para grupos de individuos seronegativos. Esta nueva vacuna bivalente es poco potente en inducir anticuerpos frente a Ómicron. Por ello, aún no sabemos si esta protección será suficiente ni si aportará beneficios para la población seropositiva. A nivel preclínico, se están intentando hacer vacunas frente a distintas variantes del SARS-CoV-2 con distintas estrategias: nanopartículas multiméricas en mosaico con 8 dominios RBD de 8 variantes distintas, proteínas S quiméricas de varios coronavirus y nanopartículas multiméricas particuladas conjugadas con el dominio RBD. Estas estrategias han demostrado inducir neutralización cruzada frente a varios coronavirus incluso frente a los denominados virus pre-emergentes que podrían generar nuevas epidemias. En España, se ha logrado una campaña de vacunación de calidad ya que se ha conseguido proteger a la población de alto riesgo. Sin embargo, en algunos países no se ha conseguido esto debido a la falta de confianza en las vacunas. Por ello, es necesario trasladar a la población evidencias científicas sobre la seguridad y eficacia de las vacunas para generar confianza en las mismas.

Resumen realizado por: Cecilia González Cuadrado, Investigadora Predoctoral, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

