

LA INMUNOLOGÍA EN LA PANDEMIA COVID-19

Dra. África González Fernández

*Académica Correspondiente Real Academia de Farmacia de Galicia
Catedrática de Inmunología la Universidad de Vigo. ExPresidenta de la
Sociedad Española de Inmunología (2016-2020)*

Cada vez se pone más de manifiesto la relevancia de la respuesta inmunitaria frente al virus, la necesidad de pruebas inmunitarias para un adecuado diagnóstico, la inmunoterapia, así como la investigación en nuevas terapias (preventivas y/o curativas) y diseño de vacunas.

ES LA HORA DE LA INMUNOLOGÍA EN LA PANDEMIA COVID-19

Conocer la respuesta inmunitaria frente al SARS-Cov-2 es crucial para poder manejar esta pandemia

El **sistema inmunitario** es uno de los más complejos y fundamentales del organismo. Junto con el sistema nervioso, son **los dos únicos que tienen capacidad de memoria, de recordar previas exposiciones.**

El sistema inmunitario funciona de forma coordinada, con distintos niveles de actuación y respuesta, para defendernos frente a una gran variedad de patógenos. Cuando un virus como el SARS-Cov-2 entra en nuestro organismo, las células infectadas lanzan una señal de alarma (interferones de tipo I), que captan otras células vecinas, avisándolas de la entrada del invasor, y que se preparen para no replicar el virus. En este punto se pone en marcha la **inmunidad innata**, con células (fagocitos y células citotóxicas naturales) y sustancias que intentarán eliminar el virus y las células infectadas. Esta inmunidad innata es rápida en actuar y puede ser eficaz en resolver la infección. No siempre es capaz de eliminar por completo a los patógenos, ya que éstos tienen diversos mecanismos de escape. De este modo, algunas personas pueden haber sido infectadas, e incluso ser asintomáticas, y una vez controlado el virus, no ser infectivas.

Si esta primera fase no es suficiente, se activa la **inmunidad adaptativa** (en días-semanas) con los linfocitos T y B, que son células muy específicas capaces de reconocer estructuras moleculares concretas. La respuesta dada por estas células es más potente y eficaz, ayuda a resolver la infección, y a generar memoria inmunitaria para combatir o impedir futuras infecciones.

La memoria inmunitaria se desarrolla si hay una correcta activación in vivo y necesita que muchos de los componentes inmunitarios trabajen de forma coordinada. Se requiere tiempo, suelen alcanzar el máximo en un mes, y puede mantenerse de forma duradera, tanto de linfocitos T como B. Realmente la única forma de saber si una persona ha generado memoria inmunitaria, y que la memoria le protege, es que **no se vuelva a**

infectar al estar expuesto al mismo patógeno.

Tras la activación de los linfocitos B, se producen anticuerpos solubles (IgM, IgG o IgA), que podrán neutralizar y eliminar el virus. Estas personas estarían protegidas durante un tiempo y podrían donar su plasma; pero si el virus cambia, podrían volver a infectarse, como ocurre con las nuevas cepas de gripe.

Tras el reconocimiento de los antígenos virales, los linfocitos B pueden quedar como células de memoria y activarse tras la entrada del patógeno de nuevo o diferenciarse a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las personas que han pasado la infección estarían temporalmente protegidas, en parte por estos anticuerpos y también por el desarrollo de inmunidad celular, con la participación de los linfocitos T, bien los cooperadores o helper CD4+, los citotóxicos o CD8+ y los reguladores.

Es importante destacar que la respuesta del sistema inmunitario es eficaz y contiene de forma adecuada al SARS-Cov-2 en la mayoría de las personas (80- 85%), otros pueden sufrir cuadros más graves, y en menor porcentaje, casos severos o muerte.

Los pacientes ancianos, con un sistema inmunitario alterado (inmunosenescencia) o aquellos con patologías crónicas (diabetes, hipertensión), son especialmente vulnerables.

INMUNOTERAPIA PARA LA TORMENTA DE CITOCINAS O CITOQUINAS

La respuesta inmunitaria exagerada frente al virus, exige una actuación rápida en su diagnóstico y el inicio de terapia específica

Asimismo, se ha observado la liberación incrementada de citocinas (denominada “tormenta de citocinas”) como la interleucina 6 (IL-6), la IL-1, el factor estimulante de colonias granulo-monocíticas (GM-CSF), entre otras, en pacientes graves y críticos. Esta sobreexpresión puede ser muy dañina. Una detección temprana por técnicas inmunológicas como el ELISA o la inmunoquimioluminiscencia, y su control con Inmunoterapia (uso de anticuerpos monoclonales que bloquean el receptor de la IL-6 o la propia citocina IL-6, o el GM-CSF, así como inhibidores de la IL-1, se emplean actualmente con éxito en diversos ensayos clínicos.

USO DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS

Los anticuerpos podrían ser empleados tanto de forma preventiva como curativa para neutralizar al virus

Los anticuerpos que se desarrollan tras una infección son muy específicos y reconocen distintas estructuras virales. Estos anticuerpos pueden llevar a cabo distintas funciones atendiendo a su clase, a su especificidad y a su afinidad.

Aquellos anticuerpos que son capaces de bloquear la infección celular se conocen como **anticuerpos neutralizantes**, y pueden ir dirigidos frente al dominio de unión al receptor (RBD) o evitar cambios conformacionales necesarios para la infección viral (la región HR2, por ejemplo).

Dado que los anticuerpos neutralizantes pueden bloquear la entrada del virus, se han planteado como terapia, y pueden administrarse de varias formas:

1.- Transferencia de plasma de pacientes convalecientes.

Esta terapia se basa en el **uso de plasma** procedente de personas que han superado la infección y desarrollado un alto título de anticuerpos neutralizantes contra el virus. Aunque es una terapia muy clásica, por los efectos secundarios no se emplea habitualmente y en el caso del COVID-19 se emplea en ensayos clínicos. Tras los primeros datos optimistas, no parece que en los pacientes muy graves tenga un claro beneficio. Tal vez haya que administrarlo en etapas más tempranas, y en pacientes con menor gravedad. Por otra parte, es de uso limitado por la cantidad de plasma del que se puede disponer.

2.- Concentrado de anticuerpos (hiperinmune).

El concepto es semejante a la transferencia de plasma, pero en este caso se emplean anticuerpos concentrados y purificados previamente. Una empresa española, Grifols, es muy experta en esta área.

3.- Anticuerpos monoclonales “neutralizantes”.

La técnica de generación de anticuerpos monoclonales, descrita por los Dres. C. Milstein y G. Köhler en 1975 (les valió el Premio Nobel en 1984), ha supuesto una auténtica revolución en diagnóstico, investigación y terapia. Se han desarrollado miles de anticuerpos monoclonales frente a distintos componentes y muchos de ellos están aprobados (en autoinmunidad, cáncer, degeneración macular, alergia, prevención de rechazo de trasplante, diagnóstico in vivo...), y algunos también dirigidos frente a toxinas de patógenos. Se conoce bien cómo emplear la terapia con los monoclonales, que se viene utilizando desde hace muchos años, y sobre todo desde la introducción de los anticuerpos con estructuras parcial o totalmente humanas.

En la actualidad, se han generado un gran número de anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al SARS-Cov-2, procedentes de personas infectadas, mediante la immortalización de los linfocitos B o mediante la amplificación de los genes de las regiones variables de las inmunoglobulinas de células B de memoria o células plasmáticas aisladas y su posterior clonación. Las inmunoglobulinas se producen de forma recombinante y son 100% humanas.

La ventaja de estos anticuerpos es que son muy específicos y se pueden producir en grandes cantidades, a diferencia de la transferencia de plasma y concentrado de anticuerpos, que contienen una mezcla de anticuerpos, y son de cantidad limitada.

Podrían usarse no solo de forma **terapéutica, sino preventiva, bien solos o una combinación de varios**. Estos anticuerpos pueden ser modificados para aumentar su vida media, su afinidad o su capacidad de activar células innatas como las células citotóxicas naturales o *natural killer* (NK) y mediar citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC).

Aunque estos anticuerpos monoclonales han mostrado eficacia en modelos animales, habría que demostrar que funcionan en humanos, y si son más eficaces de forma preventiva y/o terapéutica, para saber cuándo deben usarse.

Además, un aspecto muy importante de la terapia con anticuerpos es probar que no incrementan la infección o la severidad de la enfermedad, como se ha descrito para otros virus como el Dengue o el Ébola.

VACUNAS

Es fundamental investigar en el diseño de vacunas protectoras y seguras

Con la vacunación se pretende “engañar” al sistema inmunitario para entrenarlo, y debe simular lo más posible la infección natural. Debe ser segura, ya que se pone en personas sanas, e inducir un alto porcentaje de protección en el grupo de personas vacunadas. Por ello, a pesar de las prisas, las vacunas deben hacerse con pausa y con mucho rigor.

La mayoría de las vacunas desarrolladas para virus están centradas en la respuesta humoral, en producir anticuerpos neutralizantes que puedan bloquear la entrada del virus. Sin embargo, hay investigadores que indican que la vacuna que debería intentar desarrollarse debería ir encaminada a potenciar la respuesta T y no tanto la producción de anticuerpos. En realidad, se desconoce qué tipo de respuesta inmunitaria sería la más eficaz, y si va a ser incluso superior a la que se genera por la infección natural. Tal vez una vacuna combinada, que potencie ambos brazos, celular y humoral podría ser la mejor opción. Pero hay que demostrar que verdaderamente proteja.

Hay cientos de vacunas en investigación y ya algunas en ensayos clínicos. **Nunca antes se habían puesto tantos investigadores y medios a trabajar en vacunas, y en tan poco tiempo.** Esperemos que estos recursos económicos que se están invirtiendo den sus frutos, pero hay que tener muy en cuenta que no es posible acortar determinados plazos, y sobre todo la seguridad debe estar por encima de todo.

Aunque una vacuna sería lo más eficaz y económico a nivel global, también se trabaja en posibles tratamientos, y ambas vías hay que explorarlas. Esto permitirá tener un mayor conocimiento y mayores probabilidades de éxito.

FORMACIÓN EN INMUNOLOGÍA

Es hora de la Inmunología: IMMUNO-POWER

Con la llegada de esta pandemia, se ha evidenciado más que nunca la necesidad de potenciar la Inmunología, en los ámbitos pre y universitarios, en la investigación básica y aplicada, en la especialidad sanitaria, y en la sociedad. **El sistema inmunitario está implicado en la mayoría de enfermedades y por ello debemos potenciar su conocimiento.**

La Inmunología va a ser crucial en futuras pandemias, además de todo el campo clínico que ya desarrolla en la prevención, diagnóstico y terapia de patologías como autoinmunidad, inmunodeficiencias, trasplantes, alergia, cáncer, inmunoterapia, etc.

INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN

Invertir en investigación es invertir en el futuro de nuestro país

La investigación, por ejemplo en Inmunología básica con la generación de los anticuerpos monoclonales, ha permitido el **desarrollo de la Medicina que hoy conocemos**. Mejores técnicas de diagnóstico, el descubrimiento de nuevas moléculas diana para fármacos, la identificación de tumores, el conocimiento de las bases de enfermedades inmuno-mediadas o terapias dirigidas para activar o inhibir el sistema inmunitario.

Tal vez no se sepa, pero todo esto ya está empleándose diariamente en nuestros hospitales. Un mayor conocimiento y desarrollo de la Inmunología es una tarea pendiente en nuestro país.

COLABORACIÓN ENTRE EXPERTOS

Se hace imprescindible que los científicos trabajen de modo coordinado ante esta pandemia

En poco tiempo conocemos mucho del virus, de la patología que produce, de su transmisión, su genoma; se han desarrollado en tiempo record test diagnósticos, tanto para la detección del virus, como para la respuesta inmunitaria frente a él.

Tenemos biomarcadores para detectar la tormenta de citocinas y administrar inmunoterapia para tratar a los pacientes críticos; tenemos a donantes de plasma cuyos anticuerpos habrá que demostrar si pueden verdaderamente aliviar la gravedad de los síntomas de los más vulnerables. Las empresas se han movilizadas rápidamente y hay varias vacunas en un tiempo record probándose en humanos.

Se han concedido muchos proyectos a diversos grupos, aunque tal vez sería más productivo focalizar en grupos multidisciplinares, con conocimientos compartidos y diversos.

Nunca antes se había publicado tanto sobre un tema y con tanta rapidez. Para la ciencia es importante la templanza, la repetición, la duda; las prisas nunca son buenas, y hay muchas publicaciones de escaso rigor científico, con bajo tamaño muestral y ausencia de revisores expertos. Esto ha llevado a que varias revistas hayan tenido que retirar algunos artículos por problemas metodológicos o por conclusiones demasiado aventuradas.

BULOS – DESINFORMACIÓN - CHARLATANES

Un bulo puede hacer un daño permanente

En el mundo actual con las redes sociales, es muy fácil distribuir una noticia en poco tiempo. La rapidez con la que se están conociendo cosas, va unido a mucha desinformación, bulos y medias verdades. A esto se une la proliferación de charlatanes, curanderos que en momentos como este, encuentran el foco ideal para extender su venta de humo y hacer caja.

En todos los ámbitos siempre pueden existir personas que se aprovechen; solo la actitud crítica y la búsqueda de información veraz, es lo que debe mover a una sociedad culta y rigurosa.

VOLUNTARISMO

El sistema sanitario español es un claro ejemplo de voluntarismo

Tenemos personal sanitario muy dedicado, que se ha volcado en los cuidados, incluso muchos se han infectado; y sin embargo, a pesar de muchos aplausos que la gente les ha dado y premios, no están recibiendo lo que realmente requieren. Estabilidad, sueldos adecuados a su responsabilidad, renovación/ incremento de plantillas, adecuación de los servicios a las necesidades (incremento en UCIs, servicios de Inmunología clínica, renovación de urgencias), y un sistema de gestión no solo centrado en el ahorro, sino en una apuesta por una mejor coordinación y prevención, para poder anticiparse a los problemas.

El sistema de especialización supervisado (MIR, BIR, FIR, PIR, etc) ha permitido un altísimo nivel de nuestros profesionales y de nuestra sanidad. Este modelo sería incluso necesario ampliarlo a otros ámbitos como docencia, abogacía, ingeniería, etc., donde los especialistas se formen con un trabajo real remunerado durante varios años.

La asistencia primaria es otro de los elementos claramente a fortalecer de nuestro sistema sanitario, que se beneficiaría de los excelentes profesionales que tenemos, que no pueden desarrollar adecuadamente su labor por falta de medios y tiempo.

APRENDIZAJE - VULNERABILIDAD

Llegarán otras pandemias y debemos estar mejor preparados

La tuberculosis (que tiene tratamiento) mata al año 1,5 millones de personas en el mundo, pero lo vemos lejos, ya que afecta sobre todo a países en vías de desarrollo.

Cuando la pandemia ha llegado a nuestro propio país, ha afectado a familiares, amigos, conocidos, es cuando sentimos la **vulnerabilidad**. Es un virus nuevo, no tenemos tratamientos, ni vacunas.

Hemos aprendido que vivimos en un mundo global y **que puede afectarnos a todos**.

FUTURO

Tal vez este sea el momento de pensar qué queremos ser como país en el futuro, y hacer inversiones adecuadas para posicionarnos mejor en este mundo globalizado.

La generación de riqueza es el mejor programa social

No somos autosuficientes en tecnología, kits de diagnóstico, respiradores, mascarillas, empresas para hacer vacunas, y un largo etcétera. Ante esta pandemia, hemos visto lo dependientes que somos.

Debemos incidir en este aspecto para poder aportar valor añadido en esta y otras futuras pandemias, e intentar ser líderes en algo más que en turismo, servicios, y sector agro-pesca-alimentario.

España tiene muy buen nivel de investigadores, pero falta mucho más dinero invertido en investigación y en desarrollo empresarial. Se necesitan ayudas al desarrollo de investigación básica, que es la base del futuro de un país.

También hay que apoyar las ideas innovadoras hasta las fases finales de comercialización.

En España, desgraciadamente no hay muchas personas o empresas que se decidan a invertir a fondo perdido en estos desarrollos; habrá que animarles ahorrándoles impuestos, o también crear un ente nacional muy profesional que se dedique a la búsqueda de ideas, su financiamiento y desarrollo preindustrial. Seguramente es estratégico no solo incrementar un tejido empresarial biotecnológico, sino también en otras tecnologías como las de la información, y equipamiento industrial, que refuercen otros sectores.

Desarrollate ahora, o perece en el futuro.