



El Centro Nacional de Microbiología avanza en la detección de biomarcadores inmunitarios de mal pronóstico en COVID-19

- Una investigación publicada en *Frontiers in Immunology*, liderada por científicas del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, revela un conjunto de biomarcadores comunes relacionados con las formas más graves de COVID-19 y explica cómo la respuesta inmunitaria cuando la enfermedad tiene peor pronóstico se caracteriza por una respuesta citotóxica poco eficiente en la lucha contra el virus.

23 de junio de 2021. Un equipo de investigadoras del Centro Nacional de Microbiología (CNM) del ISCIII ha liderado una investigación que ha analizado diferentes indicadores inmunológicos que pueden ser útiles para predecir la gravedad de la COVID-19. Los resultados de este trabajo, [que se han publicado en la revista *Frontiers in Immunology*](#), señalan que la lucha contra la infección por SARS-CoV-2 no sólo debe centrarse en disminuir las respuestas inflamatorias desproporcionadas, que reducen la eficiencia de la respuesta inmunitaria, sino también en provocar una respuesta citotóxica eficaz contra las células infectadas que permita reducir la replicación viral del virus.

Desde que surgió la COVID-19 hace ya más de año y medio, la comunidad científica y médica ha confirmado que la infección por coronavirus SARS-CoV-2 causa diferentes presentaciones de la enfermedad, con grupos de pacientes que progresan a una forma crítica que requiere su ingreso en la UCI y ventilación mecánica invasiva. Desde el inicio de la pandemia una de las principales líneas de estudio ha sido tratar de predecir qué pacientes podrían ser más susceptibles a desarrollar una forma crítica de COVID-19, objetivo para el que es fundamental definir los biomarcadores más adecuados. A día de hoy se sabe que el SARS-CoV-2 puede

evadir parcialmente la respuesta inmunitaria en algunos pacientes, lo que podría estar relacionado con la gravedad de la enfermedad, y que la llamada respuesta inmunitaria adaptativa celular es importante para combatir la infección.

En este estudio, el equipo del ISCIII ha analizado diversos parámetros relacionados con la respuesta inmunitaria celular al virus en muestras de sangre de 109 pacientes con diferentes presentaciones de COVID-19, que fueron reclutados en hospitales y centros de atención primaria de Madrid durante la primera ola de la pandemia, entre abril y junio de 2020. Los análisis muestran que los pacientes hospitalizados con las formas más graves de COVID-19 mostraron una potente respuesta inflamatoria que no se tradujo en una respuesta inmunitaria eficiente.

¿Qué provoca que la enfermedad se agrave?

Las investigadoras del CNM explican que, a pesar de tener niveles elevados células inmunitarias citotóxicas capaces de combatir el virus, como las células T, las Natural Killer y los linfocitos CD8+, estos pacientes que desarrollaron enfermedad muy grave mostraron “marcadores de agotamiento inmunológico y una funcionalidad citotóxica deficiente contra las células diana infectadas con el SARS-CoV-2”. En otras palabras, las armas del sistema inmunitario no funcionaban correctamente. Este estado hiperinflamatorio de los pacientes, acompañado de una escasa respuesta citotóxica de sus células inmunitarias, parece asociarse a la presencia de biomarcadores potenciales de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad.

Concretamente, estos biomarcadores detectados en los pacientes más graves serían los siguientes: niveles bajos de linfocitos T CD8± con receptor gamma-delta (TCRγδ); recuento muy reducido de linfocitos T CD4+; niveles elevados de células T reguladoras (Tregs); niveles plasmáticos reducidos de interleucina 2 (IL-2), y una menor capacidad de diferenciación de los linfocitos Th1. Tras definir y analizar este ‘mapa’ de biomarcadores comunes relacionados con formas más graves de COVID-19, las investigadoras llegaron a la conclusión de que la respuesta inmunitaria en estos pacientes se caracterizó por una respuesta citotóxica poco eficiente en la lucha contra el virus.

Las investigadoras Mayte Coiras, Lorena Vigón y María Rosa López-Huertas son las principales firmantes del trabajo, en el que también participan Montserrat Torres, Sara Rodríguez-Mora, Elena Mateos, Javier García-Pérez y José Alcamí, todos ellos de la Unidad de Inmunopatología del Sida del CNM-ISCIII. En el estudio también han participado equipos de los hospitales madrileños Ramón y Cajal, Puerta de Hierro, Severo Ochoa y El Escorial, junto a médicos del Centro de Salud Pedro Laín Entralgo de Alcorcón, investigadores de la Universidad Politécnica de Madrid y científicos de la Universidad de Utah, en Estados Unidos.

El estudio de estos biomarcadores de gravedad puede facilitar la comprensión de la respuesta inmunitaria asociada a formas más o menos graves de COVID-19, y abrir nuevas vías en la búsqueda de fármacos capaces de controlar la infección.

- **Referencia del artículo:** *Vigón L, Fuertes D, García-Pérez J, Torres M, Rodríguez-Mora S, Mateos E, Corona M, Saez-Marín AJ, Malo R, Navarro C, Murciano-Antón MA, Cervero M, Alcamí J, García-Gutiérrez V, Planelles V, López-Huertas MR and Coiras M (2021) Impaired Cytotoxic Response in PBMCs From Patients With COVID-19 Admitted to the ICU: Biomarkers to Predict Disease Severity. Front. Immunol. 12:665329. doi: 10.3389/fimmu.2021.665329.*