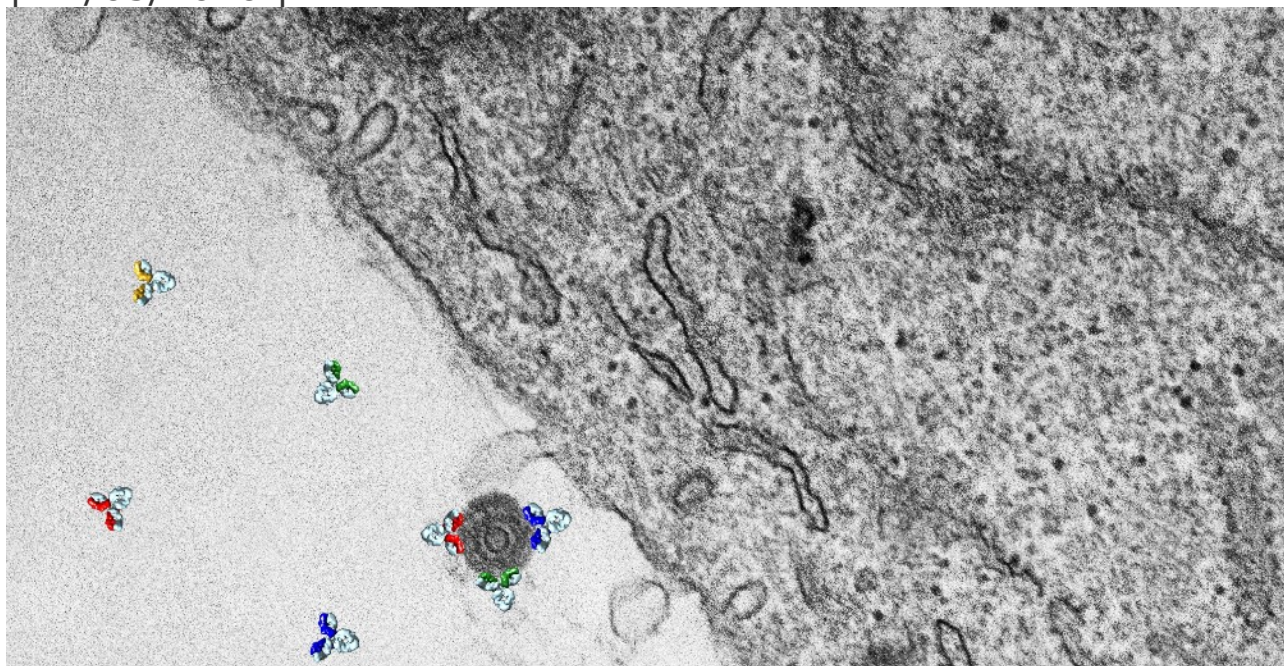


Los anticuerpos neutralizantes frente a la infección viral, clave para el desarrollo de nuevos fármacos y vacunas

| 21/05/2020 |



Infografía electrónica que muestra la invasión de un fibroblasto por parte de un citomegalovirus, junto a la reacción de anticuerpos neutralizantes. (Imagen: Estéfani García-Ríos y Pilar Pérez-Romero, investigadoras del ISCIII).

Investigadores españoles del Centro Nacional de Microbiología (CNM) del ISCIII y del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre de Madrid [publican este jueves en la revista 'Trends of Microbiology'](#) una revisión del papel de los anticuerpos neutralizantes en la infección por citomegalovirus y su posible aplicación para el diseño de vacunas. Los firmantes del trabajo son Pilar Pérez Romero, Michael McConnell y Estéfani García-Ríos, del CNM-ISCIII, y Virginia Sandonís, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital 12 de Octubre. Su trabajo ha merecido la portada del último número de la citada revista.

- [Accede al estudio completo](#)

En los últimos años se han producido avances en la investigación de la función de los anticuerpos neutralizantes en la respuesta inmunológica frente a diferentes virus, entre ellos el citomegalovirus, que han abierto la puerta a nuevos estudios sobre tratamientos y posibles vacunas. La combinación de diferentes antígenos parece la mejor vía para avanzar, señalan los investigadores del ISCIII, que trabajan en el desarrollo de vacunas y alternativas terapéuticas frente a distintos patógenos.

Los resultados publicados, además de aplicarse directamente a la infección por citomegalovirus, pueden ser extrapolables a otras infecciones virales. De hecho, el estudio de los anticuerpos neutralizantes está teniendo protagonismo en las investigaciones para mejorar el manejo del nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

El citomegalovirus es un virus muy común que, normalmente, no causa enfermedad o provoca síntomas leves debido a que el sistema inmunitario suele ser capaz de combatirlo con éxito. Sin embargo, puede causar daños importantes en diferentes órganos (cerebro, hígado, pulmones, sistema digestivo, etc.) cuando el sistema inmunitario aún no se ha desarrollado o está debilitado. Así, los individuos inmunosuprimidos como los recién nacidos, pacientes con cáncer o trasplantados son grupos de riesgo y están especialmente expuestos a la infección por citomegalovirus.

Pese a los intentos en las últimas décadas, aún no se ha conseguido desarrollar una vacuna contra el citomegalovirus, aunque sí existen fármacos antivirales para tratarlo. Para avanzar en la búsqueda de la vacuna y de otros tratamientos es fundamental conocer la respuesta del sistema inmunitario frente a la infección.

Conocer mejor el virus y la respuesta inmunitaria

La infección por citomegalovirus genera una respuesta inmunológica que incluye la estimulación de anticuerpos neutralizantes, una de las posibles defensas que tiene el sistema inmunitario contra la infección. Su papel aún no es del todo conocido y ha generado bastante debate en la comunidad científica, aunque diversos estudios en los últimos años apuntan hacia un papel importante de los anticuerpos neutralizantes en la respuesta inmunitaria.

Los autores de la revisión destacan la compleja biología del citomegalovirus. Utiliza diversos mecanismos de entrada en el organismo, puede infectar distintos tipos de células y su capacidad de infección depende del papel de diferentes complejos de glicoproteínas situados en la envuelta del virus. Estas glicoproteínas son las moléculas que finalmente desencadenan la respuesta de los anticuerpos neutralizantes, que puede ser también necesaria para evitar la propagación del virus y su eliminación en combinación con otros mecanismos de defensa, como el sistema inmune como las células T CD8+, las células T CD4+, los macrófagos y las denominadas 'natural killer'.

Preguntas clave

Los investigadores creen que hay varias cuestiones fundamentales en la búsqueda de nuevos tratamientos y posibles vacunas, que los últimos estudios aún no han podido resolver pese a los avances logrados. Una de ellas es si la respuesta defensiva mediante anticuerpos neutralizantes puede realmente inducir inmunidad efectiva y duradera. Por otro lado, es preciso determinar qué tipo de anticuerpos neutralizantes son los más apropiados para limitar la infección en el mayor número posible de tipos celulares e aplicarlo al desarrollo de nuevas terapias y posibles vacunas.

Conocer mejor el papel de glicoproteínas menos estudiadas -como el complejo gM/gN- en la neutralización de la infección viral de diferentes tipos celulares es también una de las claves. Además, también existe la posibilidad de que la capacidad neutralizadora de anticuerpos dirigidos al complejo pentamérico, así como el estudio de otras proteínas de la envuelta del virus poco conocidas, pueda trasladarse al diseño y desarrollo de vacunas. Otra pregunta aún sin respuesta clara es si los anticuerpos monoclonales pueden ser una alternativa que supere las limitaciones de tratamientos antivirales o de la terapia de infusión de inmunoglobulina intravenosa.

En busca de una vacuna

La sustancia que una vacuna introduce en el organismo para desencadenar la respuesta inmunitaria se denomina antígeno, y está compuesto por una serie de epítopos, que son las porciones

que reconocen los anticuerpos que combaten al virus. En el caso del citomegalovirus, distintos complejos de glicoproteínas -gB, gH/gL/gO, gM/gN, gH/gL/UL128-131...- situados en la cubierta del virus pueden ser los candidatos a antígeno en el desarrollo de vacunas, con el objetivo de que desencadenen una respuesta inmunitaria basada en anticuerpos neutralizantes.

La utilización de glicoproteínas recombinantes, vectores virales y otros antígenos basadas en el ADN del virus son algunas de las opciones que se están estudiando. Los estudios más recientes apuntan a que una vacuna efectiva frente a citomegalovirus necesitará de numerosos antígenos capaces de inducir una respuesta de anticuerpos neutralizantes dirigida a bloquear la entrada a distintos tipos celulares, por lo que una combinación de las opciones antes citadas podría ser la solución.

Nuevos fármacos

La identificación de anticuerpos neutralizantes y sus correspondientes epítomos también abre la posibilidad de desarrollar tratamientos preventivos y terapéuticos basados en estos anticuerpos neutralizantes. Las terapias basadas en anticuerpos monoclonales podrían ser una alternativa frente a fármacos con efectos adversos como toxicidad y a antivirales que han desarrollado resistencias, como ganciclovir y valganciclovir.

Los autores concluyen que hacen falta más estudios para conocer mejor la biología del virus, especialmente los complejos de glicoproteínas de su superficie contra las que reaccionarían los anticuerpos neutralizantes protagonistas de estas nuevas terapias. Estos estudios deben determinar cómo la neutralización de la infección por citomegalovirus en diferentes células se relaciona con la respuesta inmunitaria generada para cada uno de estos tipos celulares. Esta información será básica para localizar nuevas y mejoras dianas para el desarrollo de vacunas y de nuevos fármacos.

De esta manera, los autores señalan que los nuevos estudios preclínicos y clínicos deberán abordar la identificación de mejores antígenos virales y la comprensión de la respuesta de anticuerpos neutralizantes que generan, con el objetivo de definir la mejor combinación de antígenos.

- Referencia del estudio. 'Role of Neutralizing Antibodies in CMV Infection: Implications for New Therapeutic Approaches'. Trends in Microbiology, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.04.003>.