



Linfocito T. Wikimedia Commons / NIAID

Por qué ni siquiera ómicron puede escapar de los linfocitos T

Publicado: 13 marzo 2022 19:54 CET

Daniel López Rodríguez

Científico Titular. Departamento de Inmunología. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III

La eficacia de la vacunas contra las variantes actuales y futuras del SARS-CoV-2 es fundamental para el control de la pandemia. No solo en el plano clínico, sino también como vía para una mejor protección social y una recuperación económica definitiva.

Una vacuna ideal debe activar las tres ramas fundamentales de las que consta la “inmunidad adquirida”, también llamada “adaptativa”.

- Primero, una respuesta humoral mediada por los linfocitos B capaces de producir y secretar anticuerpos que puedan unirse y neutralizar a las partículas virales que se diseminan por el organismo infectado.
- Segundo, una respuesta celular citotóxica por parte de los linfocitos T CD8+, capaces de identificar y eliminar células del hospedador infectadas por el virus y así detener la proliferación viral.

- Finalmente, una respuesta celular cooperadora a través de los linfocitos T CD4+, capaces de secretar diferentes moléculas que estimulan la proliferación y la activación tanto de linfocitos B como de células T CD8+.

Como es mucho más fácil estudiar la respuesta de los anticuerpos que de las células T, históricamente se ha dado mayor importancia a los primeros respecto a las segundas.

Sin embargo, sin una respuesta adecuada y coordinada por parte de las tres ramas del sistema inmunitario el patógeno no se elimina del organismo. La infección se convierte entonces en crónica, la enfermedad se prolonga e, incluso, puede llevar hasta un desenlace fatal por los daños acumulativos que el virus va produciendo en sus tejidos diana a lo largo del tiempo de infección no controlada.

La dificultad de estudiar la respuesta celular

Uno de los motivos que dificulta el estudio de la respuesta inmunitaria celular frente a la humoral es que, mientras que anticuerpos idénticos o muy similares pueden ser generados por linfocitos B de diferentes individuos (con lo que del estudio de unos pocos pacientes se pueden extraer conclusiones que sirvan para el conjunto de la población), la respuesta inmunitaria celular es más complicada.

La respuesta celular está mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), el conjunto de genes más altamente polimórfico que se conoce en la naturaleza y que determinan la compatibilidad –o falta de ella– entre órganos de donantes y pacientes. Por ello, son los responsables del rechazo en los trasplantes.

Estos genes codifican dos tipos de proteínas: las moléculas de clase I y las de clase II, cuya principal función es unir péptidos cortos.

En células normales sanas estas moléculas se asocian a péptidos provenientes de la degradación de proteínas celulares que ocurre durante el metabolismo celular. Cuando una célula es infectada por un virus, las proteínas del patógeno también pueden ser degradadas de la misma manera que las celulares, y entonces las moléculas del CMH podrán unir también péptidos cortos de origen viral.

Así, los complejos formados por péptidos de origen patogénico y las proteínas del CMH de clase I pueden entonces interactuar específicamente con los receptores de las células T CD8+, mientras que péptidos virales asociados con proteínas del CMH de clase II lo serán por parte de los linfocitos T CD4+.

Estos procesos de interacción desencadenarán diversas funciones biológicas en los linfocitos e iniciarán ambos tipos de respuesta inmunitaria: la citotóxica y la cooperadora.

La respuesta celular contra las variantes del SARS-CoV-2

En estas últimas semanas se han publicado diversos estudios liderados por investigadores holandeses, estadounidenses, sudafricanos y japoneses en los que se ha analizado la respuesta de las células T frente a la cepa original del SARS-CoV-2 y las variantes beta, delta y ómicron en diversas cohortes de individuos previamente vacunados.

Todos estos estudios han demostrado que en los individuos analizados no se detectaron diferencias significativas entre las respuestas de células T CD4+ o CD8+ específicas de la cepa original y las mencionadas variantes virales.

Estos datos sugieren que las actuales vacunas conferirían una protección mediada por la respuesta inmunitaria celular adecuada frente a las nuevas variantes detectadas.

La principal limitación de estos estudios es el bajo número de individuos incluidos en las respectivas cohortes: 60 en la holandesa, 47 en la norteamericana, 138 del estudio sudafricano y 40 del japonés. Estos números son muy relevantes, ya que hasta la fecha se han identificado más de 24 000 moléculas diferentes (alelos) del CMH de clase I y otras 8 000 de CMH clase II. Estas pueden ser expresadas de formas diferentes por individuos pertenecientes a la misma población, similares orígenes geográficos y étnicos, e incluso dentro de un mismo grupo familiar, ya que dos hermanos podrían no tener en común molécula alguna del CMH de clase I y II.

Como cada una de esas proteínas puede unir diferentes péptidos virales al resto de las otras moléculas de CMH, este exuberante polimorfismo de más de 30 000 alelos diferentes dificulta bastante el estudio de las respuestas inmunes celulares antivirales a nivel poblacional.

Un estudio global de la respuesta celular

Por este motivo en el Centro Nacional de Microbiología, perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, hemos realizado un abordaje más global para intentar responder a la pregunta de la efectividad de las vacunas aprobadas frente a las actuales y, quizás más importante, también a las posibles variantes hacia las que pueda evolucionar el SARS-CoV-2 con el tiempo.

Combinando estudios filogenéticos, ensayos funcionales, análisis de espectrometría de masas y computación por inteligencia artificial, muchas de estas decenas de miles de moléculas del CMH de clase I y de clase II han sido agrupadas primero en familias, luego en superfamilias y finalmente en doce supertipos canónicos de CMH de clase I y otros diez de clase II.

Los alelos incluidos en cada uno de estos supertipos comparten fuertes similitudes en el nivel de especificidad de interacción de los ligandos peptídicos. Lo más relevante de esta aproximación es que los 551 alelos CMH de clase I y los 41 de clase II incluidos en estos 22 supertipos se expresan en más del 90 % de la población mundial independientemente de su origen étnico o geográfico. Hemos realizado una predicción computacional para estos casi 600 alelos del CMH tanto de los epítomos de células T CD4+ o CD8+ específicas de la cepa original del virus (que fue la base para diseñar las actuales vacunas) como de aquellos epítomos que se mantienen conservados en las nuevas variantes de SARS-CoV-2, incluida ómicron.

Así, en nuestros dos trabajos recientemente publicados se indica que para estos alelos de CMH que incluyen a la gran mayoría de la población existen suficientes epítomos de células T sin mutaciones de escape a las actuales vacunas.

Además, en estos estudios pudimos determinar que más del 90 % de los epítomos detectados experimentalmente por otros grupos y que estaban incluidos en las vacunas que se están administrando a la población se mantenían conservados en ómicron, que es la variante que presenta más mutaciones con respecto a la cepa original. Esto apoya nuestras predicciones bioinformáticas.

También realizamos una predicción computacional del número de mutaciones que debían ir acumulándose en la secuencia de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2, la utilizada en todas las vacunas, para que estas dejaran de presentar epítomos de células T CD4+ o CD8+. Esta reveló que se deberían acumular más de 300 mutaciones en la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 para que la mayoría de los 600 alelos de CMH analizados dejaran de presentar epítomos conservados con las vacunas.

Para dar una idea del significado de este número de cambios hay que tener en cuenta que la variante ómicron presenta únicamente alrededor de 30 y que la proteína de la espícula de SARS-CoV-1 presenta 304 cambios.

En conclusión, nuestros datos sugieren que el SARS-CoV-2 debería convertirse casi en otro virus diferente para poder plantear un posible escenario en el que las actuales vacunas no ofrecieran protección mediada por la respuesta inmune celular frente a la actual pandemia.