

EL PECADO ANTIGÉNICO ORIGINAL: UN DESAFIO PARA EL DISEÑO DE NUEVAS VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2?

Joanna Santeliz

Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela.

Correo electrónico: jsanteliz@ucla.edu.ve

¡El tener buena memoria no siempre es una virtud, al menos en lo que concierne a la respuesta inmune contra el virus SARS-CoV-2!

En 1960, Thomas Francis Jr. describió el fenómeno denominado impronta inmunológica o el efecto Hoskins de la siguiente manera: "El anticuerpo de la infancia es en gran medida una respuesta al antígeno dominante del virus que causa la primera infección de gripe o influenza tipo A de la vida. [...] La huella establecida por la infección viral original gobierna la respuesta de los anticuerpos a partir de entonces. Esto lo hemos llamado la Doctrina del Pecado Antigénico Original".

Parte del resultado de la interacción entre nuestro sistema inmune y el antígeno es la generación de linfocitos B de memoria productores de anticuerpos que protegen de forma más rápida y eficiente contra futuros encuentros antigénicos. Ahora bien, el antígeno que generó la respuesta de memoria puede "mutar" y de esta forma evade el sistema inmune. Ante un nuevo encuentro con la versión mutada del antígeno, el "pecado" del sistema inmune es generar anticuerpos contra el virus "original" y no contra las versiones mutadas del virus. Esta particularidad de la respuesta inmune se ha observado con otros virus diferentes a la influenza como el virus del dengue, el virus de inmunodeficiencia adquirida y el SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que pertenece a una familia de virus que son capaces de infectar a mamíferos y aves. Los humanos son susceptibles de contagiarse con otros seis alfas y betacoronavirus. La mayoría de estas infecciones se caracterizan por producir síntomas respiratorios con diferentes grados de severidad. El SARS-CoV-1 y el coronavirus causante del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS) son betacoronavirus altamente patogénicos mientras que los alfacoronavirus 229E y NL63 así como los betacoronavirus OC43 y HKU1 producen enfermedades respiratorias leves.

Diversos estudios han demostrado que la infección natural por el SARS-CoV-2 así como la vacunación promueven la producción de anticuerpos contra regiones conservadas de los betacoronavirus OC43 y HKU1 así como contra las formas ancestrales del SARS-CoV-2 (variantes alfa o B.1.1.7 y Wuhan Hu-1). Sin embargo, este efecto "booster" o de refuerzo está negativamente asociado a la producción de anticuerpos IgM e IgG contra la proteína de espiga y la proteína de nucleocápside de las variantes más nuevas del virus (por ejemplo, Ómicron o B.1.1.529). Este fenómeno es preocupante ya que las nuevas variantes virales pudieran ser capaces de evadir de forma eficaz la respuesta inmune, tanto aquella generada por la infección natural como por la vacunación.

Las vacunas actuales generan anticuerpos contra la proteína de espiga (S) del virus sin embargo algunas variantes de preocupación presentan mutaciones en esta proteína que permiten que el virus efectivamente escape la respuesta inmune generada por la infección natural o la vacunación. Las vacunas de refuerzo reemplazan la secuencia original de la proteína S con las secuencias de las nuevas variantes. Sin embargo, la tasa de mutación del virus es significativamente más alta en comparación a la velocidad con que se generan las nuevas vacunas. Por otra parte, la menor efectividad que tienen las vacunas para generar anticuerpos contra las variantes más nuevas del virus es otro desafío en el diseño de futuras vacunas.

En definitiva, estamos muy lejos de haber ganado la batalla contra el SARS-CoV-2. Como dijo Sun Tzu “*Siempre que vayas a atacar y a combatir, debes conocer primero los talentos de tu enemigo, y así puedes enfrentarte a él según sus capacidades*”. Todavía es mucho lo que nos falta por conocer de este enemigo quien en sólo un par de años ha hecho tambalear los sistemas sanitarios del mundo y las economías más exitosas del planeta.

Referencias Bibliográficas

1. Monto A, Malosh R, Petrie J, Martin E. The doctrine of original antigenic sin: separating good from evil. *J Infect Dis* 2017; 215(12): 1782-1788.
2. Whitley A, Fox A, Tan H-X, Juno J, Davenport M, Subbarao K, et al. Immune imprinting and SARS-CoV-2 design. *Trends Immunol* 2021; 42(11): 956-959.
3. Aydillo T, Rombauts A, Stadlbauer D, Aslam S, Abelenda-Alonso G, Escalera A, et al. Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat commun* 2021; 2: 3781.
4. Reynolds C, Pade C, Gibbons J, Otter A, Lin K-M, Muñoz D, et al. Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. *Science* 2022; 14: eabq1841.

