

RESPOSTA IMMUNITÀRIA I COVID-19. QUÈ EN SABEM FINS ARA?

L'aparició recent i la ràpida propagació a nivell mundial del Síndrome Respiratori Agut Sever Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) i de la patologia resultant (COVID-19), ha causat una crisi sanitària sense precedents que va ser declarada pandèmia per la Organització Mundial de la Salut (OMS) l'11 de març del 2020.

Les presentacions clíniques de la COVID-19 van des de les formes asimptomàtiques en el 80% dels casos, a febre lleu, tos i dispnea o a un síndrome d'alliberació de citocines amb insuficiència respiratòria i mort. Però, **a què es deguda la varietat de presentacions clíniques i el síndrome d'alliberació de citocines que es dona en alguns casos?**

La severitat de la malaltia en els pacients és deguda tant a les característiques del virus com a la resposta de l'hoste. En la majoria dels casos, la infecció per SARS-CoV-2 i la destrucció de les cèl·lules pulmonars desencadena una resposta inflamatòria local amb reclutament de macròfags i monòcits, alliberament de citocines i activació de la resposta adaptativa de limfòcits T i B, els quals són capaços de resoldre la infecció. No obstant, en alguns pacients té lloc un alliberament massiu de citocines en resposta a l'elevada replicació viral i al dany pulmonar que dona lloc al síndrome de distrés respiratori de l'adult (ARDS), provocant la mort en casos severos de COVID-19.

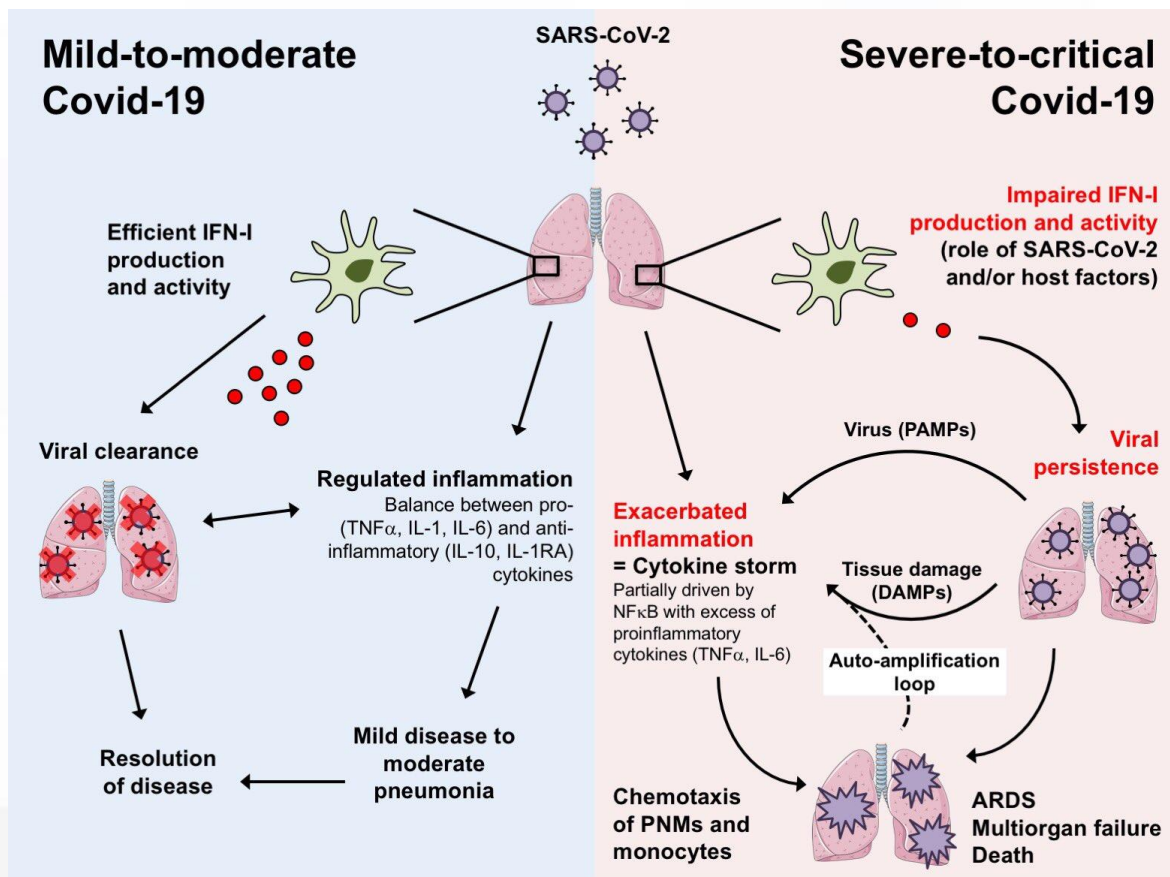
Mentre que la resposta immunitària en les formes lleus de COVID-19 es caracteritza per una resposta robusta d'interferon tipus I (INF-I) que garanteix un aclariment viral adequat, en els casos severos hi ha una alliberació retardada d'INF-I que causa una activació tardana de la resposta antiviral necessària per a frenar la replicació intracel·lular del virus i activar la resposta citotòxica. El SARS-CoV-2 disposa de múltiples factors adquirits genèticament que antagonitzen cada pas de la via de l'INF, començant per impedir el reconeixement viral per part dels "*Pattern recognition receptors*" (PRR's) (receptors cel·lulars encarregats d'identificar patrons moleculars associats a patògens) fins a inhibir de les cascades de senyalització que condueixen a l'activació dels factors de transcripció de l'INF i per tant a la seva síntesi.

La fallada en desenvolupar una resposta d'INF-I ràpida correlaciona amb la severitat de la patologia, ja que aquesta resposta en les fases inicials és protectora. Per contra, si es dona de forma tardana es torna patològica, ja que permetrà una elevada replicació viral que retardarà l'activació de la resposta innata en les cèl·lules infectades. En fases posteriors, quan les cèl·lules infectades pateixin mort cel·lular i alliberin partícules virals i components intracel·lulars, sí que s'activarà la resposta innata a través dels PRR's i tindrà lloc una "segona onada" inflamatòria, relacionada amb el deteriorament observat en alguns pacients després de 7-14 dies de la infecció. Aquesta activació serà exagerada en determinats casos i causarà una secreció massiva de citocines com la IL-1, la IL-6, la IL-12 i el TNF α , provocant un excés d'infiltrat inflamatori pulmonar amb secreció d'elevades quantitats de proteases i espècies reactives de l'oxigen que

Catlab Informa

incrementaran el dany tissular, afavorint així la disseminació sistèmica del virus i causant la mort en casos severes de COVID-19.

Les persones de més de 60 anys i aquelles amb comorbiditats (especialment cardiovasculars, *diabetis mellitus*, patologies pulmonars cròniques o patologies renals) són més susceptibles a desenvolupar aquesta resposta immunitària deficitària, incapaç d'eliminar el virus eficaçment i responsable de desencadenar el síndrom d'alliberació de citocines. No obstant, també semblen convergir altres factors de l'hoste, alguns encara desconeguts i alguns probablement de tipus genètic, que confereixen susceptibilitat a les complicacions, independents de l'edat i de les comorbiditats.



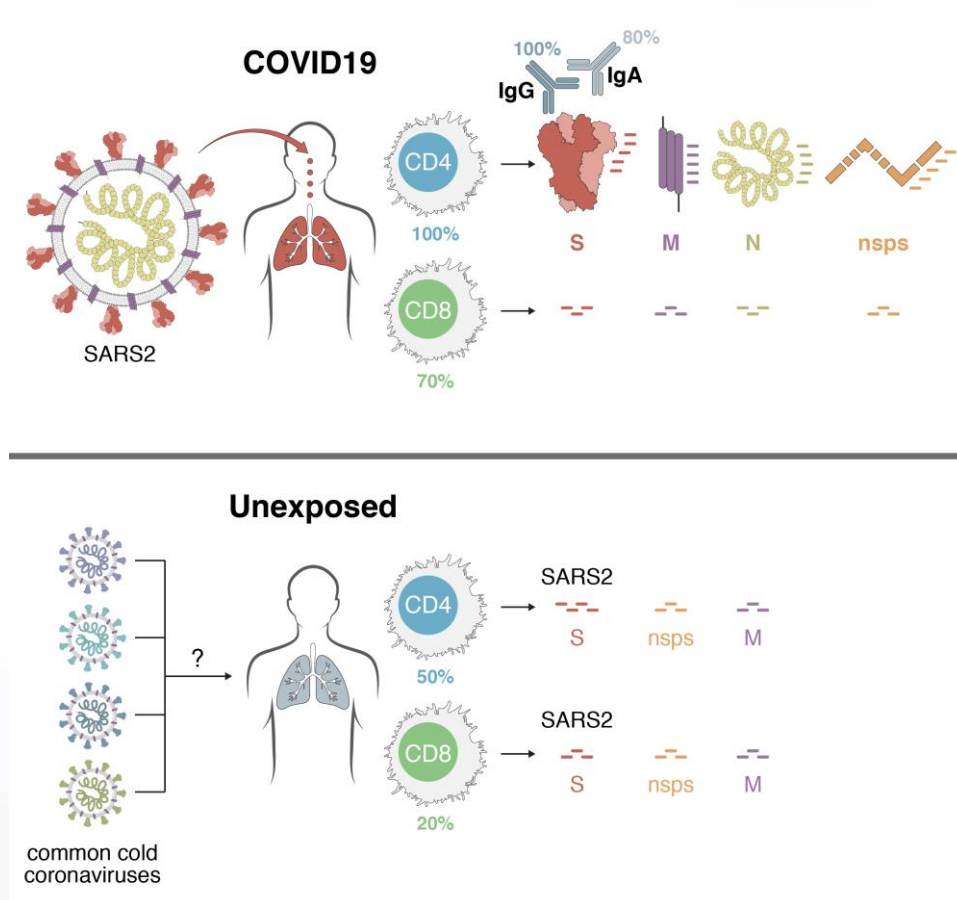
Com són la resposta i la memòria immunològica generades enfront al SARS-CoV-2?

Al voltant d'una setmana després de l'inici de la simptomatologia del COVID-19 es detecta resposta cel·lular de limfòcits T a la circulació. En pacients recuperats de la infecció pel SARS-CoV-1 també es van detectar limfòcits T de memòria coronavirus-específics fins a 2 anys després de la infecció inicial, la qual cosa suggereix un paper important de la resposta cel·lular a l'hora de controlar les infeccions per coronavirus.

Recentment 3 estudis independents han demostrat (tot i que amb un nombre molt reduït de pacients) la presència de limfòcits T CD4 i CD8 de memòria tant en casos lleus com severes de COVID-19. A més a més, un d'aquests grups també ha detectat limfòcits T reactius a SARS-CoV-

Catlab Informa

2 en donants d'anys anteriors a l'inici de la pandèmia (2015-2018), els quals estaven dirigits contra epítops molt similars als dels coronavirus endèmics causants del refredat comú. Aquestes dades apuntes a una possible reactivitat creuada entre coronavirus que conferiria una certa protecció enfront al SARS-CoV-2 al 40-60 % de la població, en especial als nens, a les persones joves i a aquelles persones amb major incidència d'infeccions per coronavirus. Aquest fet incrementaria al voltant de 10 vegades la seroprevalença de la població, la qual en els estudis inicials s'ha estimat que és del 5-7 % de la població. No obstant, calen més estudis per a determinar si aquesta memòria cel·lular generada per infeccions prèvies és suficient per fer front a la infecció pel SARS-CoV-2.



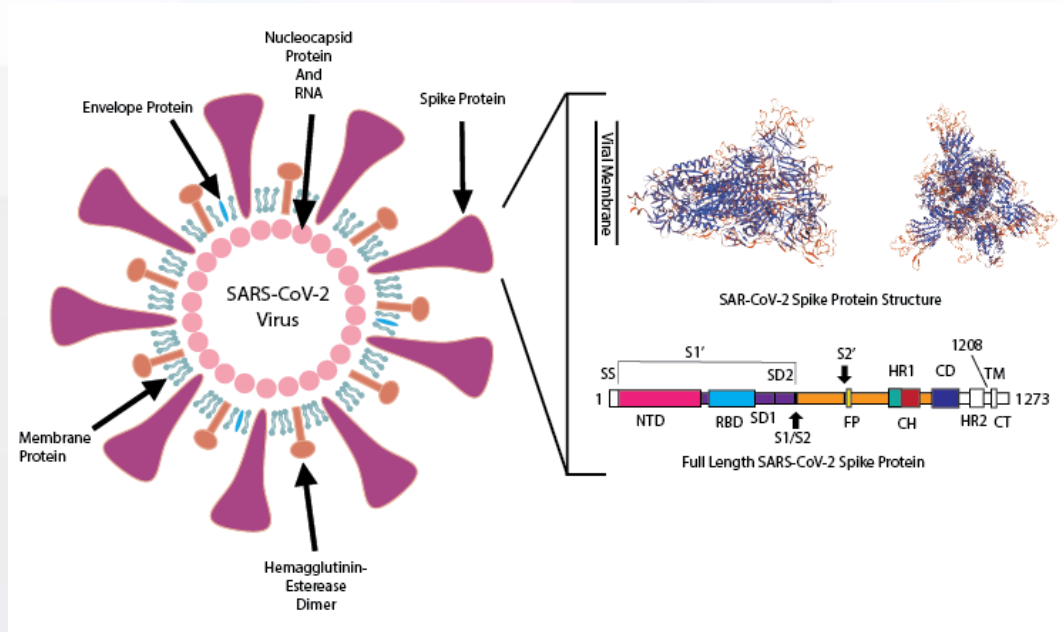
El SARS-CoV-2 també indueix resposta humoral, evidenciada per la detecció de cèl·lules B de memòria i d'anticossos específics de tipus IgG, IgA i IgM a partir de la primera o segona setmana de l'inici dels símptomes, els quals es mantenen setmanes després de l'eliminació del virus. Aquests anticossos semblen ser efectius contra els SARS-CoV-2 donat que els primers estudis amb plasma de convalents han donat resultats satisfactoris. A més, diversos estudis han demostrat la presència d'anticossos virus-específics de tipus neutralitzant, majoritàriament dirigits contra epítops de la regió RBD de la *spike* (S), els quals no presenten reactivitat creuada amb la regió RBD del SARS-CoV-1 o el Síndrome respiratòria d'Orient Mitjà (MERS). No obstant, malgrat aquestes dades, encara es desconeixen els títols necessaris per a conferir protecció contra la reinfecció pel SARS-CoV-2.

Catlab Informa

Els estudis realitzats en coronavirus comuns, en el SARS-CoV-1 i en el MERS indiquen que la resposta humoral generada disminueix amb el temps i que, en el cas dels coronavirus del refredat comú, només confereixen una protecció parcial contra la reinfecció. Aquestes dades, juntament amb les provinents de diferents estudis realitzats en SARS-CoV-2, suggereixen una immunitat humoral en el SARS-CoV-2 que probablement disminuirà després de la infecció inicial.

Quins aspectes cal tenir en compte alhora de desenvolupar una vacuna eficaç i segura?

Diversos estudis han demostrat que títols elevats d'anticossos específics contra SARS-CoV-2 correlacionen amb un major grau de neutralització del virus i, de forma inversa, amb la càrrega viral dels pacients. No obstant, majors títols d'anticossos també s'associen a un curs clínic més sever, suggerint que una resposta humoral robusta per si sola és insuficient per prevenir les complicacions. Aquest fet ha portat a pensar que els anticossos generats enfront al SARS-CoV-2 podrien contribuir al desenvolupament de les manifestacions clíniques pulmonars a través del mecanisme anomenat "*antibody-dependent enhancement*" (ADE). Aquest fenomen s'observa quan anticossos IgG no neutralitzants faciliten l'entrada del virus a través de les cèl·lules amb receptors Fc, principalment monòcits i macròfags, contribuint a la inflamació causada per l'activació d'aquestes cèl·lules als teixits, però també causant respostes inflamatòries mediatees per immunocomplexes que contribueixen al dany tissular. Per ara no hi ha evidències que els anticossos desenvolupats per la infecció natural per SARS-CoV-2 contribueixin a la patogènesis de la COVID-19, però és vital tenir en compte aquest fenomen a l'hora de dissenyar i desenvolupar futures vacunes segures contra el SARS-CoV-2, per tal que generin només anticossos del tipus neutralitzant. De moment, no hi ha evidència d'ADE mediat pel sèrum de les rates vacunades amb els epítops RBD de la *spike* (S) del SARS-CoV-2 *in vitro* ni tampoc amb altres vacunes candidates que utilitzen SARS-CoV-2 inactivat i que han estat testades en macacos. A més, també caldrà que les vacunes que es dissenyin siguin capaces d'induir resposta cel·lular citotòxica i activar també els limfòcits T *helper*, els quals activaran al seu torn la resposta humoral que generarà els anticossos.



Catlab Informa

Donat que el COVID-19 és més sever en persones adultes de major edat, cal tenir també en compte les dades que tenim actualment sobre la immunosenescència i valorar l'impacte que pugui tenir en l'eficàcia de les vacunes. A més, en aquest grup d'edat, una resposta immunitària deficient pot afavorir els fenòmens d'ADE, per la qual cosa un bon disseny i validació de la seguretat de les vacunes que es desenvolupin serà imprescindible.

Com afecta la COVID-19 als infants i adolescents?

Mentre que els casos severos s'associen a una edat més avançada, els nens i nenes infectats pel SARS-CoV-2 majoritàriament presenten formes asimptomàtiques. Tot i que s'infecten i tenen càrregues virals similars a les dels adults, semblen ser capaços d'eliminar el virus sense desenvolupar símptomes. Una explicació de la correlació que hi ha entre l'edat i la severitat dels símptomes és la immunosenescència del sistema immunitari, el qual amb l'edat perd capacitat per respondre o regular-se de forma efectiva. A més, l'envelliment del microambient pulmonar també causa que aquests no puguin respondre tant ràpid a les infeccions víriques. Els limfòcits T són especialment importants en la resposta anti-viral, aquests són capaços de respondre millor enfront al SARS-CoV-2 en persones joves i infants, el quals a més a més tenen el seu sistema immunitari en desenvolupament i són capaços de generar respostes immunitàries completes enfront a nous patògens.

A més a més, i a diferència de les persones de més de 60 anys, més del 75% dels infants han estat exposats als coronavirus estacionals abans dels 4 anys i probablement disposen d'una immunitat generada enfront a proteïnes virals dels coronavirus del refredat comú que moderen el curs de la COVID-19. Els infants també tenen una major expressió pulmonar del receptor d'entrada del virus (ACE2) i, si bé aquesta major expressió semblaria facilitar l'entrada viral, realment participa al control de la infecció ja que limita la inflamació i afavoreix els mecanismes de reparació tissular, conferint una protecció relativa i a les complicacions associades del COVID-19. L'expressió d'ACE2 a l'epiteli del tracte respiratori superior sembla estar reduïda en infants, la qual cosa limitaria l'entrada viral, però fan falta més dades per determinar el rol de l'expressió d'ACE2 en la severitat de la COVID-19.

Un altre mecanisme de protecció lligat a aquest grup d'edat sembla ser el fet que es trobin en període vacunacional. Les vacunes, a més de conferir immunitat contra el patògen pel qual han estat dissenyades, també indueixen l'activació de mecanismes de la immunitat innata que confereixen als infants una "immunitat entrenada", és a dir, una primera barrera de protecció que genera respostes ràpides i eficaces contra les infeccions.

Estudis realitzats a Xina han demostrat que en el 95% dels casos de nens infectats la font de contagi (cas índex) ha estat un adult del nucli familiar. També s'han estudiat nens contagiats a Alemanya i s'ha vist que gairebé no han contagiats als altres infants amb qui han estat en contacte a l'escola. També tenim evidències de la menor excreció viral dels nens de dades provinents d'Holanda, on la tornada a l'escola s'ha realitzat incrementant les distàncies entre taules a les aules, i prioritzant les activitats a l'aire lliure que no requereixen l'ús de material compartit, i no s'ha registrat un increment dels casos.

Catlab Informa

Estat actual i perspectives futures de la pandèmia

Actualment s'ha reduït molt significativament el nombre de pacients amb COVID-19 que necessiten cures intensives i s'observa un canvi el quadre clínic amb una disminució dels casos greus. Les càrregues virals que s'han detectat en diversos hospitals al mes de maig són fins a 100 vegades més baixes que les detectades a l'inici de la pandèmia, fins i tot en les persones amb més factors de risc, el que sembla indicar una disminució en la virulència del SARS-CoV-2 i una adaptació a l'hoste. Aquesta dada podria indicar que, en cas de nous rebrots en els propers mesos, el virus podria ser molt menys agressiu.

No obstant, tot i les dades que disposem avui, cal recordar que donada la rapidesa en la generació de coneixement sobre el SARS-CoV-2 caldrà veure com es desenvolupa el virus en el futur i complir en tot moment les recomanacions actualitzades dels experts per al control de la pandèmia.

Mireia Fonolleda

Immunologia

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 35035 / 628 16 85 00

mfonolleda@catlab.cat

www.catlab.cat

BIBLIOGRAFIA

1. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol. 2020;215 (April).
2. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity. 2020.
3. Pia L. SARS-CoV-2-reactive T cells in patients and healthy donors. Nat Rev Immunol. 2020.
4. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Rydyznski Moderbacher C, et al. Journal Pre-proof Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell. 2020;181:1489-1501.
5. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2020;1-3.
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020; 20(6):363-374.
7. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection. Cell. 2020;969-77.