

#EstáEnTusManos

# COMUNICADO 25

## El otro componente de la inmunidad: los linfocitos T

Varias veces titulares de medios de comunicación han afirmado que no existe inmunidad contra el SARS-CoV-2, o que esta parece ser de corta duración. Uno de los más citados, este comunicado de la Organización Mundial de Salud (OMS), hablaba en contra de la idea del “pasaporte inmune”, una propuesta en la cual personas ya expuestas al virus y recuperadas puedan salir (por ejemplo) a desempeñar sus trabajos; algo muy similar a lo que sucede en la película “Contagio” de Steven Soderbergh (2011). La cuestión con este comunicado (y sobre todo con los titulares que se derivaron de él) es que reduce la discusión sobre inmunidad a la detección de anticuerpos. Sin embargo, los anticuerpos son solo uno de los factores que determinan la respuesta inmune a las infecciones; pues existe otro tipo de inmunidad “la celular”, de la que son responsables las células o linfocitos T y que también tiene un papel crucial en la protección de las infecciones, de los que hablaremos en este escrito.

Los anticuerpos son proteínas que produce el cuerpo en respuesta a un microorganismo, y aquellos que son específicos se pueden medir mediante diferentes técnicas que evalúan sus niveles en el suero (de donde sale el nombre de “serológicas”). La presencia de los anticuerpos específicos a un virus indica una exposición anterior a este, y en ocasiones puede ser usada para el diagnóstico, pero no es el caso para la COVID-19 dada la sensibilidad de las pruebas. El comunicado de la OMS afirmaba que no se conoce la duración de la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 ni si dichos anticuerpos inducen protección contra el virus, y que por lo tanto no conocíamos la duración de la inmunidad, y este fue uno de los argumentos para dictaminar que era peligroso respaldar la emisión de dicho pasaporte inmune.

Más allá del comunicado de la OMS (que no da detalles científicos), lo que se sabe acerca de la producción de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 se resume bien en un estudio publicado en la revista “Nature”: se ha demostrado la presencia de anticuerpos en pacientes con COVID-19, tanto asintomáticos como sintomáticos, y que estos (sobre todo anticuerpos que atacan la proteína de la espícula (S) de la cual ya hablamos acá) tienen capacidad de inhibir la entrada del virus a las células. El nivel de anticuerpos neutralizantes es menor en los casos asintomáticos que en los casos sintomáticos, y dicha cantidad se redujo en más de un 80% de los pacientes asintomáticos durante los diecinueve días que duró el estudio. Esta es la información que usan muchos de los medios para decir que la inmunidad puede ser menor en los casos asintomáticos y que la producción de anticuerpos no tiene duración prolongada.

Todos estos estudios iniciales sobre la inmunidad adquirida contra el SARS-CoV-2 medían únicamente la presencia de anticuerpos (inmunidad humoral) y no la que inducen los

linfocitos T (inmunidad celular). La respuesta inmune del organismo contra el virus no depende únicamente de la presencia de los anticuerpos. Los anticuerpos son, por supuesto, responsables de parte de la protección contra la COVID-19; hay potentes anticuerpos neutralizantes en el suero de los pacientes recuperados, y todo indica que gracias a esto la transferencia pasiva de plasma convaleciente parece proteger a los pacientes con enfermedad severa. Pero no podemos hacer caso omiso de la protección derivada de los linfocitos T.

### ¿Qué son los linfocitos T y cómo se miden?

La inmunidad celular que producen los linfocitos T se ejerce mediante su acción directa y por sustancias que secretan llamadas citocinas. Los linfocitos T se dividen en los ayudadores (CD4+) y los citotóxicos (CD8+). Ambos producen diversas citocinas, los primeros ayudan entre otras funciones con la producción de anticuerpos específicos y la actividad citotóxica de los linfocitos CD8+, la cual consiste en la destrucción de células que son infectadas por un virus. A diferencia de los anticuerpos (que pueden reconocer las moléculas antes de que lleguen a las células), el funcionamiento de los linfocitos T es algo más complicado. Fragmentos de los microorganismos son presentados en proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a los linfocitos T, quienes determinan si el fragmento es o no propio del cuerpo y si se debe atacar. La diversidad en estas proteínas del CMH es la que hace que algunas personas tengan mayor inmunidad que otras a ciertas enfermedades, y es la razón (por ejemplo) porque las personas generan un rechazo inmune al trasplante de órganos.

En las últimas semanas varios estudios han demostrado que en la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 participan tanto los anticuerpos como los linfocitos T, y que este componente celular es bastante importante. A continuación analizaremos tres de estos estudios, que consideramos más contundentes hasta el momento, en donde se presentan resultados de la inmunidad celular generada contra el coronavirus. El primero es este estudio que no solo muestra que la respuesta celular contra el SARS-CoV-2 es importante, sino que analiza la respuesta de linfocitos T en individuos recuperados de la epidemia de SARS-CoV-1 del 2003 (el cual está relacionado genéticamente con el nuevo coronavirus), los cuales diecisiete años después de la infección, aún presentan linfocitos T que reaccionan frente a la proteína de la nucleocápside (N) del SARS-CoV-1. Por supuesto es un estudio sobre otro coronavirus, y no hay certeza de que lo mismo suceda con el SARS-CoV-2, razón por la cual no es concluyente. Sin embargo, es indicativo de que es posible que la inmunidad celular contra el SARS-CoV-2 sí tenga una larga duración.

El segundo artículo cuyos resultados analizaremos fue publicado en la revista "CELL", y da cuenta de los estudios realizados en el Instituto de Inmunología de la Jolla en California. Evaluaron pacientes recuperados de COVID-19, mostrando que es posible detectar linfocitos T que reconocen fragmentos del SARS-CoV-2 en individuos recuperados de COVID-19 y que en todos los individuos se detectan linfocitos CD4+ específicos, mientras que en el 70% de los individuos se detectan linfocitos CD8+ específicos del SARS-CoV-2. Incluso se detectó respuesta de linfocitos a fragmentos derivados de varias porciones del virus, no solo a la proteína de la espícula (S), que es una de las que reconocen los anticuerpos, sino también a otras proteínas estructurales del virus, como la proteína de la membrana (M) y la de la nucleocápside (N), y algunas proteínas accesorias y no estructurales del SARS-CoV-2. Además, este trabajo encontró que linfocitos T de individuos no expuestos al SARS-CoV-2 pueden reconocer porciones de este virus, una inmunidad preexistente que podría estar mediada por el contacto con otros coronavirus que causan resfriado común. Esto indica que los linfocitos T reconocen moléculas del SARS-CoV-2 porque se parecen estructuralmente a moléculas de otros coronavirus a los que ya estuvieron expuestos. Es lo que se conoce como "inmunidad cruzada".

A la fecha se han descrito siete coronavirus que pueden tener algún potencial patogénico en humanos, el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), dos asociados a brotes en el 2003 (SARS-CoV-1) o 2012 (MERS) y cuatro asociados a resfriado común (229E, NL63, OC43 y HKU1). Un estudio estima que alrededor del 90% de la población humana ha estado expuesto a coronavirus de resfriado común. La comunidad científica ha discutido las implicaciones de la inmunidad celular contra otros coronavirus en el curso y desenlace del COVID-19 y el desarrollo de vacunas, y aunque no se sabe con certeza, se ha especulado que dicha inmunidad puede tener consecuencias tanto positivas como negativas. Por ejemplo, en el mejor de los escenarios, es posible que una fuerte inmunidad contra otros coronavirus que también reconozca el SARS-CoV-2 pueda montar una respuesta mucho más eficiente y rápida contra el nuevo coronavirus y por lo tanto limitar la duración de la infección. Por otro lado, también existe la posibilidad de que la inmunidad contra los otros coronavirus afecte el desenlace de la infección y perjudique a los individuos a través del mecanismo del "pecado antigénico original" en donde la respuesta inmune frente a un nuevo patógeno se basa en la memoria inmunitaria de una infección anterior si el microorganismo está genéticamente relacionado con el primero. Si bien no hay evidencia directa para respaldar estas hipótesis, deben considerarse. estudios longitudinales para evaluar el impacto de esta inmunidad celular preexistente luego de la infección con el SARS-CoV-2.

En un tercer estudio realizado por el grupo COVID-19 del Instituto Karolinska en Estocolmo, los investigadores analizaron individuos asintomáticos y sintomáticos infectados con SARS-CoV-2 y donantes de sangre no expuestos al virus. De nuevo, encontraron una fuerte respuesta de linfocitos T específicos al virus en individuos expuestos a la infección con el SARS-CoV-2. En individuos asintomáticos o con enfermedad leve, los linfocitos T proliferan y se activan específicamente con proteínas del virus, además se presentan marcadores de

generación de memoria inmune en los linfocitos T, lo cual es importante para defender el cuerpo de siguientes infecciones por el mismo agente. Además, este trabajo mostró que los linfocitos T reconocieron diferentes fragmentos de proteínas del virus y secretaron diferentes citocinas, lo cual generalmente indica una mayor eficacia en el control de agentes infecciosos o en la definición de la protección luego de una vacunación. Se identificó además una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos del virus en muestras de individuos infectados con SARS-CoV-2 que no tenían anticuerpos (las pruebas serológicas dieron resultados negativos), lo que sugiere una inmunidad que no parecería estar relacionada con anticuerpos. Finalmente, encontraron que entre la población no enferma (asintomáticos, contactos de enfermos y donantes de sangre) había presencia de linfocitos T activos contra el SARS-CoV-2 en personas cuyas pruebas serológicas habían resultado negativas. Por supuesto, no es un muestreo aleatorio ni adecuado y la conclusión no es definitiva. Pero es posible que la cantidad de personas con algo de inmunidad celular específica contra el SARS-CoV-2 sea mayor que el número de aquellas que tienen anticuerpos específicos suficiente para dar resultados positivos en las pruebas serológicas.

Ambos estudios demuestran una presencia de linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2, y parecen indicar que (similar a otros coronavirus) hay una respuesta celular incluso cuando no parece haber anticuerpos. ¿Por qué entonces la mayoría de los estudios iniciales para definir la inmunidad se basaron en la presencia de anticuerpos? Porque la evaluación de la respuesta de linfocitos T es más complicada. Se requieren de una serie de elementos técnicos y biológicos que se deben explorar en detalle antes de usarlo como criterio de protección o diagnóstico. Por ejemplo, se requiere que las células estén en buenas condiciones en el momento del análisis y hay que evaluar si los linfocitos reaccionan frente a proteínas de diferentes partes del virus. Las técnicas son especiales y más complejas comparadas con las de las pruebas serológicas o las pruebas de PCR.

La discusión sobre inmunidad en titulares como este de CNN o una más reciente de The Guardian están basada en los estudios sobre pruebas serológicas y su implicación en futuras infecciones o vacunas. Esa discusión ha comenzado a cambiar en algunos medios con la evidencia que poco a poco (pero de manera consistente) demuestra la presencia de linfocitos T específicos del virus, lo que sugiere que serán cruciales a la hora de entender la inmunidad frente a esta infección. Afirmar que puede haber reinfecciones (entendidas como individuos que se han recuperado de COVID-19, que adquieren el virus una segunda vez y que pueden infectar a otras personas) es todavía prematuro. Parecería que una inmunidad de largo plazo sería posible gracias a la inmunidad celular, aunque faltan más estudios y, por supuesto, tiempo, para entender el grado de inmunidad que se logra contra la COVID-19 por medio de los linfocitos T.

La inmunidad celular es una parte importante de la forma como nuestros cuerpos atacan al virus SARS-CoV-2, y es clave que comience a ser parte de las discusiones sobre el manejo de la pandemia.

#### Autores

John Mario González, Alf Onshuus, Jose Mateus  
Chequeo COVID-Colombia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Somos un grupo de profesores preocupados por las noticias en medios y redes sociales que circulan en Colombia acerca del coronavirus. Este espacio pretende explicar la solidez científica y el alcance a nuestro contexto con los estudios que sustentan algunas de los temas más importantes sobre Covid-19 que se difunden en nuestro país. Dejando de lado temas médicos especializados (como protocolos o intervenciones), el objetivo es hacer una mirada crítica a las noticias que le llegan a los ciudadanos, basados en nuestra experiencia desde las distintas disciplinas que abarca nuestra labor como investigadores y profesores.