



Acto de apertura. Curso 2020-2021

Lección inaugural, por Rafael Solana Lara

Catedrático de Inmunología

Los **ASPECTOS INMUNOLÓGICOS** de la respuesta al virus SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad denominada COVID-19

Magnífico Sr. Rector de la Universidad de Córdoba,
Sr. Consejero de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades de la Junta de Andalucía
Sr. Presidente del Consejo Social,
Sra. Secretaria General,
Querido Decano de la Facultad de Medicina y Enfermería
Autoridades, compañeros claustales, PDI, PAS, señores y señoras que nos acompañáis presencialmente o nos seguís on-line ...

Supone un honor y una gran satisfacción haber sido designado para pronunciar la lección inaugural del curso 2020-2021 en la Universidad de Córdoba. Agradezco a la Junta de Facultad y al equipo de gobierno del Centro su confianza.

Cuando acepté este encargo y dado que la inmunología ha adquirido una gran relevancia en estos meses a causa de esta pandemia decidí que, era mi responsabilidad como inmunólogo, hablar sobre los **ASPECTOS INMUNOLÓGICOS** de la respuesta al virus SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad denominada COVID-19

Nos encontramos en este Teatro Griego de la UCO, un FORO inigualable que, en estas circunstancias, nos evoca la descripción de la denominada Plaga de Atenas en los años 431-427 antes de Cristo que acabo con la vida de un gran número de personas, incluyendo Pericles. cuando el historiador Tucídides describió por primera vez la inmunidad, al decir que:

“...la experiencia mostraba que aquellos que habían padecido la enfermedad no volvían a padecerla o no la padecían, fatalmente...”,

Esta frase de Tucídides se considera la primera definición del concepto de INMUNIDAD y recoge las 2 características de la respuesta inmunitaria: la ESPECIFICIDAD y la MEMORIA. Los avances científicos de los últimos 125 años han permitido entender las bases celulares y moleculares de estas propiedades de la respuesta inmunitaria.

La función del Sistema Inmunitario es eliminar cualquier elemento potencialmente perjudicial para la salud de un determinado individuo. Para ello la evolución ha permitido el desarrollo de un complejo sistema de genes, moléculas y células que permite a los seres vivos diferenciar los componentes **propios** del organismo de los componentes que son **extraños**.

Desde una perspectiva académica se considera que el sistema inmunitario se considera dividida en dos etapas diferentes: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La primera, con las células y moléculas del sistema inmunitario innato, se activa después de cualquier infección, actúa a los pocos minutos u horas y proporciona una respuesta rápida para frenar la infección. Esta respuesta innata es importante para activar la segunda etapa, la denominada inmunidad adaptativa, en la que los actores clave son los linfocitos B y los linfocitos T, que son los responsables de las propiedades de **especificidad y memoria** de la respuesta inmunitaria. Una vez reconocen a patógeno en particular, estos linfocitos T y B serán los encargados de proporcionar una respuesta de memoria a largo plazo específica frente a ese patógeno. La inmunidad adaptativa es la base de la acción de las vacunas.

Los linfocitos B y los linfocitos T son los responsables de la respuesta HUMORAL y CELULAR respectivamente. Los **linfocitos B** colaboran en la eliminación de los agentes infecciosos mediante la producción de unas moléculas, muy populares hoy día, los **anticuerpos**, mientras que los linfocitos T pueden tanto destruir directamente las células infectadas por virus como regular la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citoquinas.

En condiciones normales la mayoría de los agentes infecciosos de nuestro entorno son mantenidos a raya por el sistema inmunitario. Sin embargo, en ocasiones, como está sucediendo en este momento, aparecen nuevos agentes infecciosos que se extienden rápidamente entre la población y causan enfermedades graves e incluso la muerte en amplios grupos de población. Son las plagas, las pestes o las epidemias o pandemias.

La enfermedad denominada COVID-19 apareció en China hace menos de un año y poco después se descubrió su causa: un virus RNA, de la familia de los coronavirus, que se ha denominado SARS-CoV-2.

La expansión de la enfermedad por todo el mundo fue muy rápida. El 11 de marzo se declaró la situación de pandemia y en España el 15 de marzo se declaró el estado de alarma y el confinamiento que permitió controlar la expansión del virus en nuestro país y que se mantuvo hasta el 21 de junio, tras superar las distintas fases de desescalada.

En la actualidad, tras un período con un número de nuevos contagios limitado, se ha incrementado dramáticamente el número de nuevos casos con un paulatino incremento de enfermos graves que requieren hospitalización y de fallecidos.

En relación con esta enfermedad debemos decir que el sistema inmunitario desempeña un doble papel, actuando como una espada de DOBLE FILO. Mientras que en la mayoría de la población el sistema inmunitario contribuye a la eliminación de virus de una forma eficaz, permitiendo que se supere la infección del virus forma asintomática o con síntomas leves, en determinados grupos de población otras células del sistema inmunitario son responsables de las complicaciones que suceden en las más formas más graves de la enfermedad. Incluso en algunos de los pacientes “recuperados de las formas graves” se están describiendo complicaciones y secuelas cuyas causas aún no están suficientemente aclaradas.

La evolución de la pandemia en nuestro país muestra una primera fase de marzo a mayo con 250.000 infectados confirmados y 25.000 muertos confirmados. Así pues, pese a no haber tratamientos antivirales específicos contra el SARS-CoV-2 y la situación de saturación del sistema sanitario en esos momentos, más del 90% de los pacientes confirmados por PCR, la mayoría graves y que necesitaron hospitalización superaron la fase aguda de la enfermedad

Quiero resaltar el esfuerzo y el bien hacer de los profesionales de los sistemas sanitarios en su conjunto, de las Consejerías de Salud, el Ministerio de Sanidad y el ISCIII, han colaborado en la recogida, elaboración de informes y protocolos que han permitido mantener actualizados los conocimientos sobre la situación de la pandemia, según se iba avanzando en el conocimiento de la enfermedad.

También quiero expresar mi apoyo a todas las familias que han tenido en su entorno algún caso grave de COVID-19 y mis condolencias a los que hayan sufrido algún fallecimiento entre sus seres queridos en estos meses.

En el periodo en el que nos encontramos desde julio, se han confirmado más de 250.000 personas infectadas, si bien la tasa de hospitalización y de fallecimientos son más bajas, probablemente como consecuencia del mejor conocimiento del virus y sus forma de transmisión, que permite un diagnóstico

más temprano de brotes y sus contactos, y de la implementación de los avances en salud pública, atención primaria y en atención hospitalaria y de las herramientas diagnósticas, clínicas y terapéuticas que permiten un mejor diagnóstico y una mejor atención a los pacientes lo que permite reducir los estragos de la enfermedad.

Estos datos demuestran que, pese al alto número de contactos con el virus, la mayoría responden bien a la infección lo que indica que existe una respuesta inmunitaria eficaz contra el SARS-CoV-2. La forma más sencilla de medir esta respuesta es por la producción de Ac específicos contra el virus (respuesta inmunitaria humoral)

El estudio de la producción y caracterización de los anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 ha constituido una prioridad global en estas etapas iniciales de la pandemia y de estos estudios se desprende que:

1. Los pacientes que se recuperan de la infección por SARS-CoV-2 presentan Ac específicos contra el virus
2. **Los Ac específicos contra el virus contribuyen a superar la infección:** Protegen de la entrada del virus en las células pulmonares “**neutralizando**” la unión del virus a la célula
3. Estos Ac específicos contra el virus que se encuentran en el plasma de los pacientes convalecientes que han superado la enfermedad pueden contribuir a su eliminación lo que apoya **la utilización de plasma de pacientes convalecientes en terapia**, aunque para demostrar su seguridad y eficacia son necesarios ensayos clínicos como el que se lleva a cabo en Andalucía se ha puesto en marcha el ensayo clínico PC-COVID-19 promovido por la Red de Terapias Avanzadas que dirijo, en el que el plasma lo aporta la Red de Medicina Transfusional y los pacientes son estudiados por la Red ANCRAID de ensayos clínicos en enfermedades infecciosas.
4. El estudio de Ac específicos contra el coronavirus en amplios grupos de población también ha permitido analizar la **Seroprevalencia**: La presencia de Ac en sangre es un marcador de haber tenido contactos previos con el virus (independientemente de haber sufrido enfermedad o no). Permite estimar el porcentaje de individuos infectados incluyendo los que son asintomáticos o con síntomas muy leves que han requerido atención sanitaria. El estudio de seroprevalencia del Instituto de Salud Carlos III permitió establecer que
 - a. El **5% de la población** tiene anticuerpos contra el SARS-CoV-2, con una distribución variable en las diferentes comunidades autónomas
 - b. Sin diferencia por sexo

- c. Una tendencia a que la seroprevalencia es mayor en personas mayores
- d. 2,5 millones de españoles que han estado en contacto con el virus,

Pese a ello estamos lejos Inmunidad de una inmunidad colectiva, de grupo o de rebaño. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que es necesario que el 60% o el 70% de las personas sean inmunes para establecer la inmunidad colectiva. Sin vacuna no es realista hablar de conseguir la inmunidad de rebaño

¿Cuánto duran los anticuerpos? En este periodo también surgió la alarma de que los niveles de anticuerpos en pacientes que se recuperan de COVID parecen disminuir hasta cierto punto en 2-3 meses tras la infección. Otros estudios como el reciente estudio longitudinal de pacientes infectados en Islandia muestran, por el contrario, que los niveles se mantienen durante al menos 4 meses. En todo caso esto no es motivo de alarma porque eso es lo que sucede cuando se infecta o cuando se inmuniza por primera vez, lo que se denomina **respuesta humoral primaria**. Los niveles de anticuerpos alcanzan su punto máximo dentro de las primeras semanas y luego, finalmente, descienden durante unos meses. Eso es así porque existen los linfocitos B de memoria específicos para ese antígeno, así como una respuesta inmune de células T al antígeno viral. Por lo tanto, la segunda vez que se expone al mismo virus, se genera una respuesta inmune rápida, específica y sólida. En una segunda reinfección la clínica leve o asintomática. De hecho, debo señalar aquí que, con las vacunas, generalmente se administran dosis de refuerzo, que estimulan una respuesta secundaria que será así más rápida y de mayor intensidad y mediada por anticuerpos IgG de mayor afinidad.

Los responsables de esta Respuesta Secundaria son los linfocitos B memoria que se generan tras la activación de los linfocitos B específicos y maduran a células plasmáticas de larga vida productoras de anticuerpos

Para la respuesta Secundaria se requiere la participación de los linfocitos T CD4+ de la Respuesta Inmune Celular: Para lograr ese nivel de anticuerpos IgG de alta afinidad, es necesaria la colaboración de las células T CD4 como se demuestra en estudios en los que se observa que la respuesta de producción de Ac es paralela a la activación de estos linfocitos T

¿Existe Inmunidad cruzada con otros coronavirus? Individuos sanos, no expuestos al SARS-CoV-2, tienen linfocitos T memoria que reconocen el virus. Eso plantea la cuestión de que las personas que hayan tenido exposición previa a los coronavirus del resfriado común, en particular los niños, puedan tener inmunidad de células T preexistentes frente a este virus SARS-CoV-2.

Así pues, los estudios que se han acumulado desde el inicio de la COVID-19, demuestran que la mayoría de las personas que entran en contacto con el SARS-CoV-2 desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada que controla la infección.

Sin embargo, como decíamos, el sistema inmunitario es una espada de doble filo que al igual que protege a la mayoría de la población de SARS-CoV-2, en determinados grupos de población contribuye a la gravedad de la enfermedad y a las lesiones que se ven en distintos órganos en los pacientes graves de COVID-19 ¿Por qué es tan grave la infección por SARS-CoV-2 en determinados sectores de la población?

Los pacientes de mayor edad (especialmente varones) presentan más ingresos en UCI y más muertes lo que apoya la relevancia clínica de los cambios del sistema inmunitario asociados a la edad.

La Inmunosenescencia, que es el deterioro de la respuesta a nuevos Ag y vacunas que se traduce en una mayor susceptibilidad a las infecciones por nuevos agentes infecciosos y una menor capacidad de eliminarlos

Y la inflamación de bajo grado que aparece con la edad denominado Inflamm-aging y que se ha postulado que esté implicado en la elevada tasa de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, osteoarticulares o metabólicas.

SINCLAIR Mientras que en un individuo con un sistema inmunitario adecuado (JOVEN) tras la entrada del virus se produce una respuesta eficaz y la eliminación del patógeno, en individuos de edad avanzada o con patologías subyacentes asociadas a procesos de inmunosenescencia e inflamación crónica, el virus no es eliminado sino que además activa procesos inflamatorios con liberación de citoquinas que causan un daño celular en el propio pulmón y en otros órganos como el sistema cardiovascular, osteoarticular, muscular e incluso el sistema nervioso. La liberación de citoquinas tanto por las células de la inmunidad como las células senescentes de la inmunidad adaptativa puede llegar a dar lugar a un síndrome, denominado síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas que puede ser el responsable final del shock y la muerte de los pacientes.

La necesidad de desarrollar rápidamente una vacuna contra el SARS-CoV-2 se está apoyando una nueva era en el desarrollo de vacunas, y en la aceptación por las autoridades sanitarias y las agencias regulatorias de la necesidad de un cambio de paradigma para el desarrollo de vacunas en tiempos de pandemia. Las diferencias entre el desarrollo tradicional de vacunas y el desarrollo en

pandemia implican un acortamiento en el tiempo necesario para pasar de la investigación básica a la práctica clínica. En concreto se requiere que se lleven a cabo múltiples actividades con riesgo financiero para los desarrolladores y fabricantes, sin tener certeza sobre si la vacuna candidata será segura y eficaz. De particular relevancia es la fabricación muy temprana a escala comercial, antes del establecimiento de una prueba de concepto clínica. Y ello garantizando siempre la seguridad y eficacia.

Varias vacunas han superado ya los estudios preclínicos en animales y se encuentran en ensayos clínicos en Fase II en los que se analiza tanto su seguridad como su eficacia. Los resultados de los próximos meses permitirán hacer previsiones sobre su impacto en la pandemia y en la salud pública global. Como ejemplo la vacuna de Jansen cuyo estudio en humanos se ha iniciado en España hace unos días.

Para finalizar quiero insistir en que la llegada de la pandemia COVID-19 ha coincidido con un momento de explosión de ciencias básicas, como inmunología, virología, microbiología, bioquímica, genómica, biología estructural, big-data o inteligencia artificial. Como se pone de manifiesto en iniciativas como el **I Congreso Nacional COVID-19** que está teniendo lugar estos días, **SOLO** la colaboración entre investigadores en estas disciplinas con profesionales sanitarios de las diferentes áreas clínicas y diagnósticas, permitirán el avance necesario en el conocimiento, tanto para el diseño de nuevas terapias que frenen las complicaciones de la enfermedad, como el desarrollo de una vacuna profiláctica contra el SARS-CoV-2.

MUCHAS GRACIAS