

Club de revistas/Journal Club

Reseña sobre el artículo

Nguyen, D.C., Hentenaar, I.T., Morrison-Porter, A. *et al.* (2024). SARS-CoV-2-specific plasma cells are not durably established in the bone marrow long-lived compartment after mRNA vaccination. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03278-y>

La persistencia de la memoria

The persistence of memory



<https://openverse.org/image/300f16ea-ac18-45f1-bbaa-40656fcf8662?q=Salvador+dali>

En una de sus fantásticas pinturas surrealistas, *La Persistencia de la Memoria*, Salvador Dalí retrata la maleabilidad del tiempo usando imágenes de relojes afectados por fenómenos como la temperatura y la gravedad. Esta metáfora pictórica, tan surrealista como la pandemia de COVID-19 que llegó en el siglo XXI, evoca la fragilidad frente al cambio de variables que consideramos inmodificables en nuestra vida.

Desde los primeros estudios inmunológicos sobre el virus SARS-CoV-2, se determinó que la respuesta inmune humoral, mediada por linfocitos B y anticuerpos, se desvanecía rápidamente, incluso antes de seis meses desde la infección, en tanto que la respuesta de los linfocitos T contra el virus resultaba más estable a lo largo del tiempo. En ambos tipos de respuesta adaptativa, la humoral y la celular, se genera una memoria inmune específica tras la exposición a los antígenos, en este caso virales, que debe protegernos de futuras infecciones con el mismo microorganismo, asegurando la persistencia de una memoria antigénica. La respuesta mediada por anticuerpos es esencial para neutralizar la entrada del virus a las células en las etapas iniciales de la infección, sin embargo, la generación de anticuerpos tiene duración limitada. Esta característica de la inmunidad humoral, además de la aparición de variantes del SARS-CoV-2, complicaron el panorama de la respuesta inmune protectora frente a la infección por el virus y la efectividad de las vacunas contra este agente.

Las células encargadas de la persistencia de la respuesta humoral de memoria específica son conocidas como células plasmáticas de vida larga (*long-lived plasma cells*, LLPC) derivadas de linfocitos B maduros y activados por antígenos en los nódulos linfáticos, las cuales migran y se localizan en la médula ósea. En estudios de inmunización con la vacuna de ARN mensajero que codifica la proteína de espícula (S) del virus SARS-CoV-2, se demostró la inducción de las LLPC, pero este fenómeno no estaba directamente asociado con la persistencia de los anticuerpos.

En el estudio que se comenta, publicado en *Nature Medicine*, se determinaron las células plasmáticas secretoras de anticuerpos (*antibody-secreting cells*, ASC) específicas para la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en muestras de médula ósea hasta 33 meses después de la vacunación contra el virus con ARN mensajero. Las células ASC evaluadas correspondían tanto a células de vida corta (*short-lived plasma cells*, SLPC) como a LLPC. Además, se comparó esta respuesta con la inducida por la vacunación contra el tétanos, cuya respuesta humoral puede perdurar hasta 10 años, y con la vacunación contra el virus de la influenza, cuyos anticuerpos también decaen en un período de meses. Se estudió la respuesta inmune con células humanas en un modelo de cultivo *in vitro*, la detección puntual de dicha respuesta en un grupo de individuos y el seguimiento en el tiempo en dos donantes.

Se identificaron los patrones de células ASC específicas para IgG de influenza, tétanos y SARS-CoV-2 según la subpoblación de plasmocitos. En el compartimiento de las SLPC se encontraron altas frecuencias de células específicas para los tres antígenos vacunales, con valores muy similares. En cambio en el compartimiento de las LLPC solo se detectaron células específicas para el virus de la influenza y el tétanos, pero no para el SARS-CoV-2. La no detección de estas células específicas para SARS-CoV-2 en el ELISPOT estuvo acompañada de una baja producción de anticuerpos específicos identificados por ELISA en los sobrenadantes del cultivo.

De forma interesante, en una cohorte pequeña de donantes se demostró que la presencia de LLPC específicas para SARS-CoV-2 no se asoció a variables como la edad, el número de dosis de la vacuna ni la presencia o ausencia de infección en respuesta a la vacunación. Los anticuerpos séricos IgG contra SARS-CoV-2 disminuyeron entre los tres y los seis meses después de la inmunización, mientras que los niveles de anticuerpos séricos contra la influenza y el tétanos fueron más estables en el tiempo. Esto se asoció con una mayor frecuencia de LLPC en la médula ósea con estas mismas vacunas, pero no con la vacuna de SARS-CoV-2. El seguimiento de dos individuos mediante aspirado repetido de médula ósea y medición sérica de anticuerpos arrojó resultados similares, con una caída en los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y una presencia ocasional de LLPC específicas para este virus.

En este modelo las ASC recién generadas por la vacunación con ARN mensajero contra SARS-CoV-2, y las probablemente producidas durante la infección, no habrían logrado alcanzar su estatus de vida larga, incluso después de haber llegado a la médula ósea tras la vacunación. Un posible defecto desconocido en el programa de diferenciación o mantenimiento impide que se logren LLPC tras la inmunización contra SARS-CoV-2.

Los dos factores fundamentales en el desarrollo de este tipo de respuesta inmune son el humano y el virus. En el humano la respuesta inmune puede ser diferencial, no obstante, con la vacuna contra el SARS-CoV-2 se observa inicialmente una alta producción de anticuerpos asociada a la reactividad del centro germinal en los nódulos linfáticos. Allí una subpoblación de linfocitos T ayudadores (Th), conocida como T folicular (ThF), produce citocinas para inducir y mantener la diferenciación de linfocitos B. Es de resaltar que los linfocitos ThF se encuentran alterados durante la infección aguda por SARS-CoV-2, aparentemente debido a la acción directa del virus, lo que lleva a una caída de anticuerpos en el tiempo. Al migrar del ganglio linfático a la médula ósea, los linfocitos B específicos no encuentran el ambiente adecuado para generar LLPC. Por otro lado, se cuestiona la

capacidad de las proteínas de los virus ARN, como los coronavirus, de tener estructuras organizadas y repetitivas que permitan mantener una respuesta humoral. Por último, la mayoría de las vacunas contra el SARS-CoV-2, excepto la del virus completo inactivado, están compuestas por la proteína S, ya sea en el ARN mensajero, la proteína recombinante o el vector de adenovirus. Sería interesante investigar si dicha proteína S, natural o vacunal, puede afectar la diferenciación de linfocitos B a plasmocitos de vida larga, lo que podría representar una ventaja del virus frente a la respuesta inmune.

Así como Dalí transformó la percepción del tiempo con una visión surrealista que cuestiona la realidad, la pandemia nos llevó a reconsiderar nuestra comprensión del sistema inmunológico, sus limitaciones y sus capacidades de adaptación frente a nuevos retos como lo fueron el SARS-CoV-2 y la COVID-19.

John M. González MD, Ph. D.

Profesor Titular - Universidad de los Andes

Miembro Correspondiente ACCEFYN