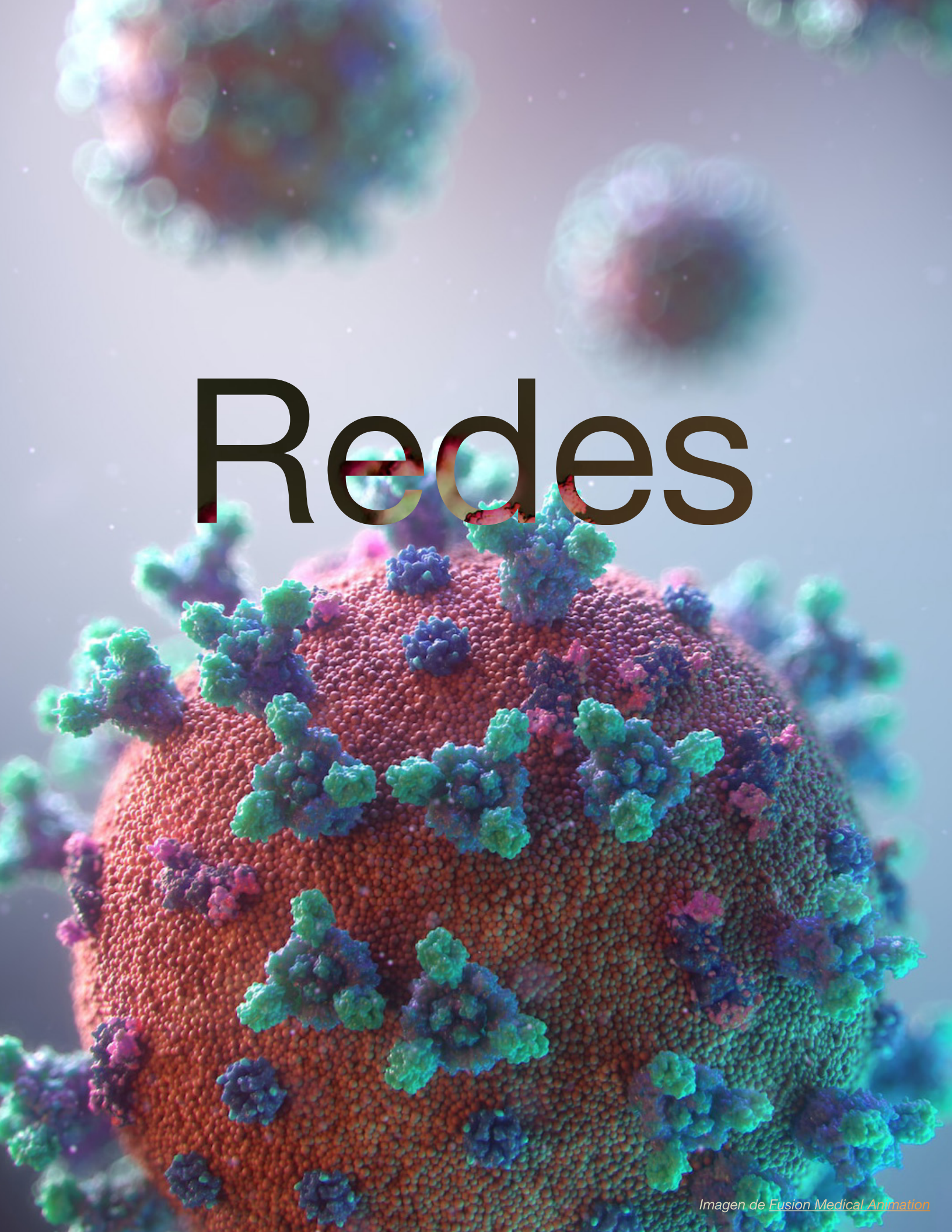


Redes



Consortio de investigación en la búsqueda de terapias contra el virus SARS-CoV-2

Investigación sobre los anticuerpos que neutralizan la infección

Norma A. Valdez-Cruz*
Francisco E. López-Salas
Mauricio A. Trujillo-Roldán

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad
Nacional Autónoma de México, AP. 70228, México,
D.F., CP. 04510, México.

*Autor para la correspondencia:
adri@iibiomedicas.unam.mx

Resumen

El desarrollo de tratamientos efectivos contra el SARS-CoV-2 y virus similares seguirá siendo un tema de investigación que se deberá atender alrededor del mundo. Aquí presentamos el trabajo de un grupo de investigadores cuyo objetivo principal es coleccionar y caracterizar anticuerpos de pacientes mexicanos, para producirlos de forma recombinante. Esto es parte de un proyecto internacional auspiciado por la Universidad Nacional Autónoma de México. El grupo trabaja en describir la interacción de los anticuerpos y sus blancos, incluyendo la de aquellos que neutralizan al virus. Además, desarrolla tecnología aplicable para el tratamiento de la infección de mutantes futuras del SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, anticuerpos

pandemia para marzo de 2020 y se declaró por terminada el 5 de mayo de 2023. Hasta el 10 de marzo de 2023, se contabilizaron más de 676 millones de casos, y la muerte de casi 7 millones de personas. La pandemia generó una urgencia para el desarrollo de herramientas para combatir las infecciones. Importantemente, alrededor del mundo más de 350 candidatos vacunales siguen en desarrollo o entraron a fases clínicas. De igual forma, se han descrito otras terapias como el uso de anticuerpos o fármacos antivirales. Fue notoria alrededor del mundo la aprobación de vacunas producidas con plataformas novedosas que han permitido la aplicación de más de 13,490 millones de dosis [1,2].

En diciembre de 2020, la OMS aprobó para uso de emergencia sanitaria varias vacunas, basadas en distintas plataformas tecnológicas [3], como virus inactivados, fracciones proteicas del virus, vacunas recombinantes, vectores virales y aquellas compuestas de ADN o ARN mensajero [2-4]. En México, cinco vacunas fueron empleadas masivamente al inicio del Plan Nacional de Vacunación [4]. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobó para uso de emergencia: CoronaVac (Sinovac Biotech Ltd., Beijing, China) compuestas de virus inactiva-

Durante los años 2020 a 2023, el síndrome respiratorio agudo severo ocasionado por la infección del coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), tuvo una propagación rápida e incontrolable en el mundo. Los coronavirus (CoVs) se encuentran ampliamente distribuidos y son virus de RNA de polaridad positiva. La infección por SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19, se convirtió en

dos, BNT162b2 (Pfizer, NY, EE. UU.; BioNTech, Mainz, Alemania) compuesta de ARN mensajero, y las de ADN usando vectores de adenovirus como la vacuna AZD1222 (AstraZeneca, Cambridge, Reino Unido; Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido), Convidecia (Cansino Biologics, Tianjin, China), y Sputnik V (Instituto de Investigación Gamaleya, Moscú, Rusia). Cada una compuesta con elementos que se encargan de presentar o producir en el individuo vacunado las proteínas, o algunas de ellas que componen al virus SARS-CoV-2. Este virus tiene cuatro proteínas estructurales: la nucleocápside (N), la membrana (M), la envoltura (E) y una proteína expuesta en la superficie denominada espiga (S), la cual dirige la entrada del virus a las células a través de su dominio interno de unión al receptor denominado RBD por sus siglas en inglés [5,6]. Este receptor es la enzima convertidora de angiotensina humana (hACE2), el cual se distribuye ampliamente en las células humanas [5]. La proteína S al ser la más expuesta, puede presentar algunos dominios que son reconocidos por el sistema inmune, pudiendo generar una respuesta mediada por anticuerpos. De ahí que la proteína S se ha usado para el diseño racional de vacunas o anticuerpos terapéuticos para prevenir la infección [3,4,6]. La infección por SARS-CoV-2 provoca en los pacientes una variedad de respuestas inmunológicas, que incluyen desde la inmunidad innata hasta la activación de la inmunidad adaptativa. Importantemente, la inmunidad humoral favorece la producción de anticuerpos, entre lo que se encuentran aquellos que neutralizan el virus protegiendo al individuo contra la infección [6].

La efectividad de las vacunas suele variar, debido a diversos factores que afectan la respuesta inmune, entre los que se encuentran, el diseño de la vacuna, el esquema de vacunación y el estado inmunológico del huésped, la infección previa a la vacunación y la mutación del virus. De hecho, hemos observado una diversidad de variantes que incluyen a Wuhan, alfa, beta, gamma, delta, ómicron y la nueva denominada Eris (EG-5). Otro factor relevante es la diversidad de vacunas que se pueden aplicar en un individuo. Recientemente se determinó

la disminución de la efectividad de las cinco vacunas mencionadas en contra las variantes recientes del SARS-CoV-2 como ómicron [8], que afortunadamente es menos mortal, aunque es altamente infectiva. De cualquier forma, se demostró que la vacunación es aún la mejor herramienta para disminuir los casos graves de COVID-19 y reinfecciones. Sin embargo, existen pacientes que no se pueden vacunar o que su sistema inmune no puede producir anticuerpos neutralizantes, para los cuales la terapia con anticuerpos neutralizantes puede disminuir su condición de gravedad. Además, que los anticuerpos recombinantes contra el SARS-CoV-2 se pueden emplear en personal de salud de forma preventiva, pues constantemente se enfrentan al virus. Lo anterior enfatiza la necesidad de investigación, equipos de trabajo y de instalaciones productivas en países como México, con capacidades de desarrollar y producir vacunas y terapéuticos en contra del SARS-CoV-2.

De ahí que un grupo de doce investigadores mexicanos e internacionales nos encontramos estudiando y obteniendo anticuerpos capaces de neutralizar la infección del SARS-CoV-2 obtenidos a partir de sueros de mexicanos, algunos vacunados y otros pacientes recuperados de COVID-19 (Figura 1). Nos hemos enfocado en determinar los anticuerpos con capacidad neutralizante dirigidos hacia la proteína S; para su separación, identificación y posterior producción recombinante. Además, mediante ingeniería de proteínas estamos haciendo modificaciones en los anticuerpos para mejorar su actividad neutralizante contra el virus. En 2021, describimos y compilamos detalles importantes de la interacción entre la proteína espiga y anticuerpos neutralizantes [6]. Actualmente, trabajamos en describir la interacción de los muchos anticuerpos neutralizantes descritos y las nuevas variantes del SARS-CoV-2. La investigación del grupo hasta ahora ha puesto de manifiesto varios resultados, entre los que se encuentran la identificación de anticuerpos neutralizantes en pacientes convalecientes o en personas vacunadas. Los convalecientes moderados o graves desarrollaron un

mayor número de anticuerpos neutralizantes comparado con los casos leves. La colecta de sueros abarcó muestras de pacientes infectados desde 2020 hasta 2022. En todos los casos estudiados se observó la neutralización del virus en una prueba de laboratorio, obteniendo resultados de neutralización del virus similar a los obtenidos usando un anticuerpo anti-S comercial. Además, observamos que la infección generalmente provoca que las personas infectadas tengan por al menos 6 meses anticuerpos neutralizantes.

Por otro lado, a partir de la publicación acelerada de información en el último año sobre la identificación de anticuerpos neutralizantes de humanos, muchos de ellos dirigidos en contra de la proteína S del SARS-CoV-2, he-

mos alimentado nuestras bases de datos, que nos permiten conocer los dominios importantes entre la interacción de la proteína S, los anticuerpos neutralizantes y el receptor hACE2. Así como proponer nuevos anticuerpos, y la descripción de dominios constantes que podrían ser blanco para anticuerpos que puedan neutralizar a la mayoría de las variantes del virus.

La información compilada nos ha permitido comprender las diferentes formas de interacción entre la diversidad de anticuerpos neutralizantes. También, se han dilucidado con éxito regiones de la proteína S que sobresalen y que se mantienen constantes entre las variantes, definiéndose dominios más propensos a ser reconocidos por anticuerpos y que compiten con aquellos de unión con el hACE2. Por

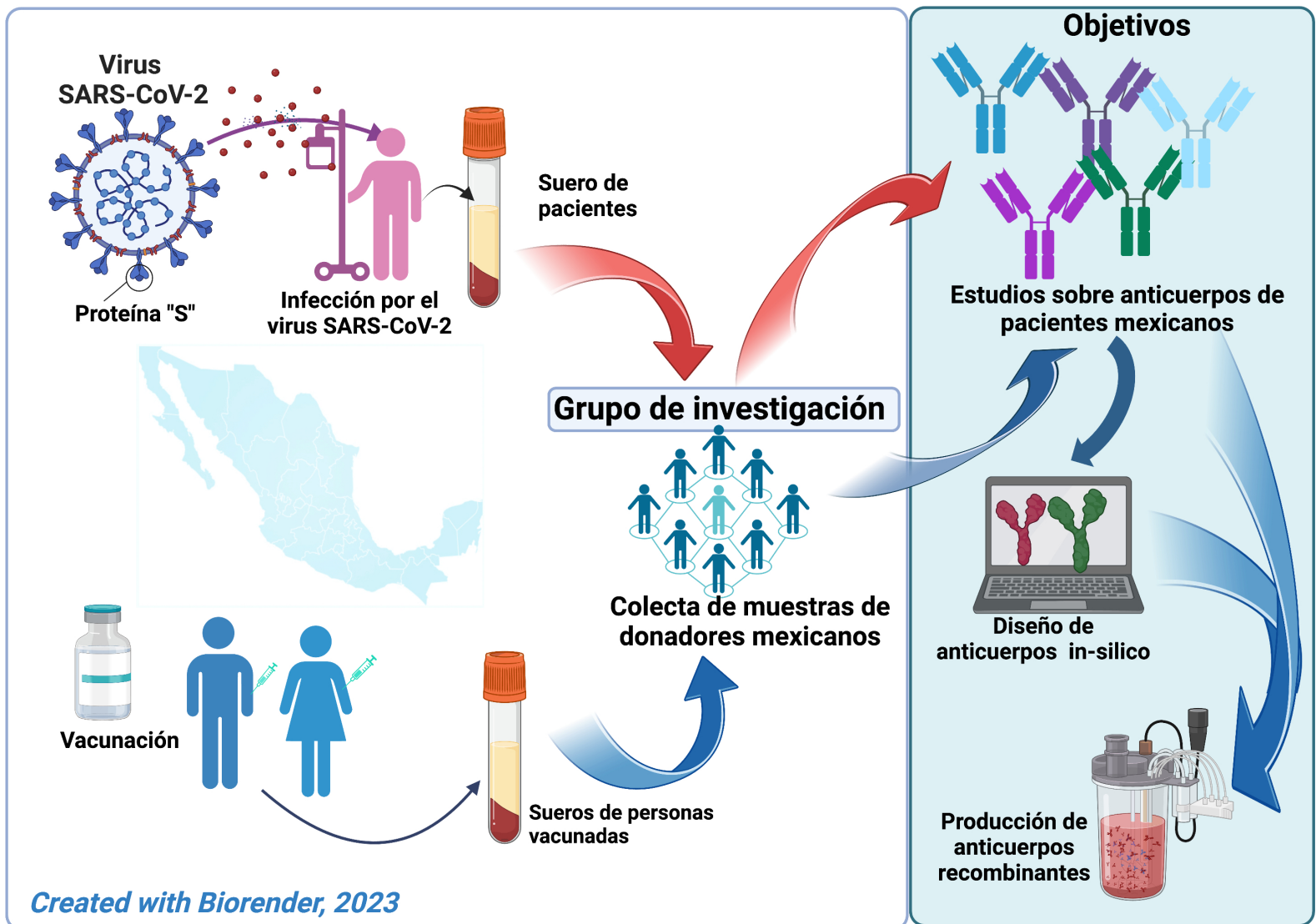


Figura 1. Estrategia y objetivos del trabajo del consorcio de investigación.

ahora, nuestros modelos están siendo comprobados experimentalmente. Todo este trabajo e interacción de los investigadores están permitiendo el diseño de nuevos terapéuticos para el tratamiento de una infección por un virus como el SARS, que podrán ser usados en personas inmunocomprometidas o que no generan suficientes anticuerpos neutralizantes.

La entidad que financia esta investigación es la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de su Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) proyecto número IV201220 con título: Identificación de secuencias de anticuerpos de pacientes COVID-19 mexicanos recuperados y asintomáticos, y desarrollo de anticuerpos monoclonales recombinantes: posible tratamiento. **iBIO**

Definiciones y apoyos de lectura

Los anticuerpos son utilizados por el sistema inmunológico para identificar y neutralizar elementos, como bacterias y virus. Es bien sabido que la respuesta inmunitaria humoral neutralizante es el principal mecanismo para prevenir las infecciones virales.

Los anticuerpos se dividen en cinco isotipos de inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgE e IgD).

Referencias

- [1] Our World in Data. 2022. Coronavirus (COVID-19) vaccinations. Our World in Data, Oxford, UK. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
- [2] World Health Organization. 2022. Coronavirus disease (COVID-19): vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
- [3] Yadav, T., Kumar, S., Mishra, G., & Saxena, S. K. (2023). Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(1), 2191577. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2191577>

[23.2191577](https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2191577)

- [4] Gobierno de la Ciudad de México. 2022. Etapas de vacunación contra el COVID-19 en México. Gobierno de la Ciudad de México, Mexico City, Mexico. <https://www.capital21.cdmx.gob.mx/noticias/?p=6270>.
- [5] Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, et al., 2020. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221–4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- [6] Valdez-Cruz NA, Garcia-Hernandez E, Espitia C, Cobos-Marin L, Altamirano C, et al., 2021. Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. *Microbial cell factories*, 20(1), 1-32. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01576-5>
- [7] Duerr R, Dimartino D, Marier C, Zappile P, Wang G, François F, Ortigoza MB, Iturrate E, Samanovic MI, Mulligan MJ, Heguy A. (2023). Selective adaptation of SARS-CoV-2 Omicron under booster vaccine pressure: a multicentre observational study. *eBioMedicine*, 97. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104843>
- [8] Ergoren MC, Akan G, Volkan E, Kandemis E, Evren EU, et al., 2023. The “vaccine” hubbub: Viral load comparisons of SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants against different vaccine–booster vaccine combinations. *Journal of Medical Virology*, 95(1), e28309. <https://doi.org/10.1002/jmv.28309>

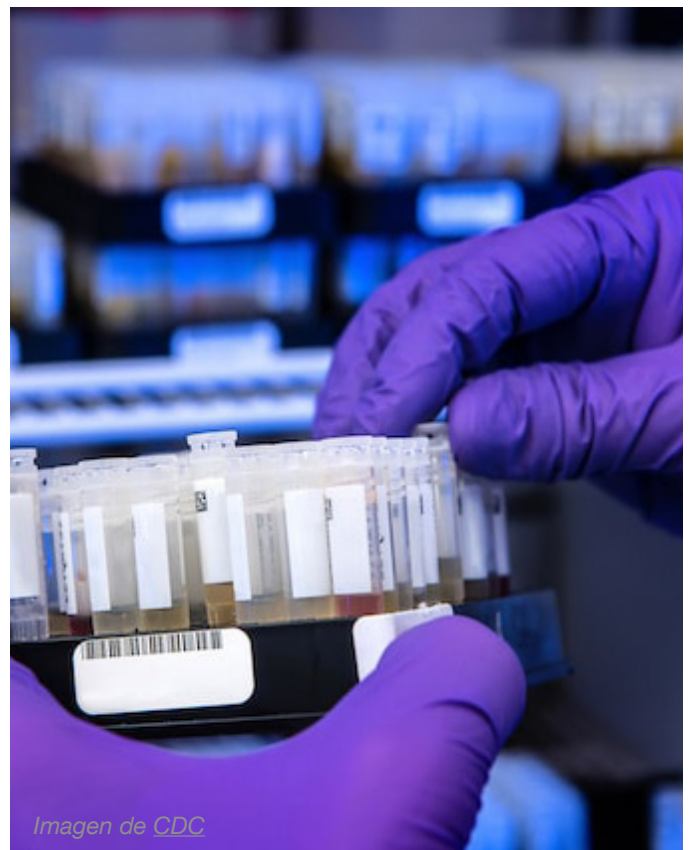


Imagen de CDC