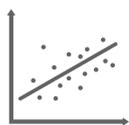


# Lo que sabemos sobre la inmunidad frente al SARS-CoV-2

La inmunidad frente al SARS-CoV-2, ya sea adquirida por infección, vacunación o ambas (inmunidad híbrida), involucra varios componentes: anticuerpos circulantes (que se unen al virus, lo neutralizan o activan otras vías inmunitarias), linfocitos T (CD4+ auxiliares que inducen la producción de anticuerpos por los linfocitos B y CD8+ citotóxicos que destruyen las células infectadas) y células plasmáticas productoras de anticuerpos de larga vida (que residen en la médula ósea).

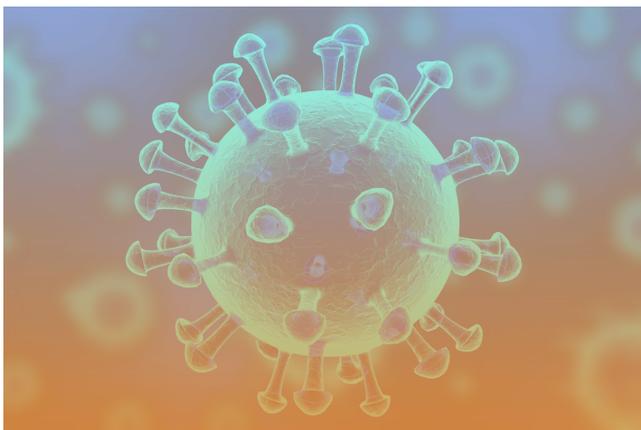
En caso de infección natural por el virus, la respuesta inmunitaria (tanto humoral como celular) se dirige principalmente contra las proteínas Spike (S) y Nucleocápside (N), mientras que la mayoría de las vacunas COVID-19 se basan en S y, por lo tanto, inducen una respuesta sólo frente a esta (o un fragmento de la misma). Además, la infección natural genera respuestas inmunitarias tanto sistémicas como locales en las vías respiratorias (inmunidad de las mucosas), mientras que la vacunación sólo induce respuestas sistémicas (1).



## Predictores de la protección inmunitaria

La actividad neutralizante y los niveles de **anticuerpos en sangre** que se unen a S son fuertes correlatos de protección (especialmente frente a la infección) tanto en individuos no vacunados como vacunados (2,3). Sin embargo, esta correlación es menos fuerte con las variantes recientes del SARS-CoV-2, muy probablemente debido a mecanismos de escape inmunitario (4). Además, unos niveles bajos de anticuerpos anti-Spike no implican necesariamente una falta de protección frente a la enfermedad grave.

También se ha demostrado que los **linfocitos T específicos del virus** (especialmente las T CD4+) que circulan en la sangre se correlacionan con la protección frente al COVID-19 (5), aunque son más difíciles de medir en el laboratorio.



## Duración de la protección inmunitaria

Tras varias campañas de vacunación, hemos aprendido que la **protección contra las infecciones por SARS-CoV-2 disminuye rápidamente** (en los primeros 6 meses), especialmente en las personas vacunadas sin infección previa. Esto se debe en gran medida a la rápida disminución de los anticuerpos neutralizantes en el suero, lo que podría explicarse en parte por el reciente descubrimiento de que las vacunas COVID-19 de ARNm no generan células plasmáticas duraderas en la médula ósea (6). Los individuos con infección previa por el SARS-CoV-2 o con inmunidad híbrida (infección más vacunación) están mejor protegidos frente a la reinfección que aquellos vacunados únicamente, siendo la inmunidad híbrida la que proporciona la protección más duradera (7). El riesgo de reinfección se reduce aún más si la última infección es reciente (en los últimos 6 meses) (3,8).

En cambio, la **protección contra la enfermedad grave se mantiene relativamente estable** a lo largo del tiempo y frente a infecciones Ómicron y pre-Ómicron (9). Esto se debe a que las respuestas de los linfocitos T específicos del SARS-CoV-2, que desempeñan un papel clave en prevenir la enfermedad grave (10,11), se mantienen durante al menos tres años tras la infección o la vacunación. Además, los linfocitos T proporcionan una buena protección frente a las variantes emergentes, como se detalla más adelante (12,13).



## Protección frente a nuevas variantes

Los anticuerpos son suficientes para proteger frente a la infección y la enfermedad, pero el virus ha seguido evolucionando para contrarrestar su acción. La mayoría de las mutaciones que persisten en las nuevas variantes se localizan en la proteína S, lo que reduce significativamente la capacidad de los anticuerpos para reconocer el virus (14). Esta presión selectiva, combinada con la disminución de los niveles de anticuerpos a lo largo del tiempo, hace que la **respuesta humoral sea muy susceptible a la evolución viral**.

A pesar de la considerable evasión de anticuerpos por parte de variantes emergentes de Ómicron, como la BA.2.86 (Pirola), las **respuestas de los linfocitos T se han mantenido**, con sólo pequeñas reducciones en el reconocimiento de nuevas variantes (12). Esto se debe a que las respuestas de linfocitos T se dirigen a múltiples epítomos virales altamente conservados entre las variantes, ya sea en las proteínas S, N, de membrana y no estructurales (15,16).

Las personas con **inmunidad híbrida** tienen las **respuestas de linfocitos T más fuertes** en términos de magnitud, amplitud y diversidad de epítomos (17-19), especialmente si el primer encuentro con el virus fue a través de la infección y no de la vacunación (12).

Estos hallazgos destacan la resistencia de las células T frente a las variantes emergentes y las convierten en **dianas atractivas** para vacunas de amplia protección.



### Cuestiones pendientes

Quedan varias cuestiones pendientes, como:

- i) el desarrollo de una vacuna que proporcione protección cruzada frente a todos los coronavirus
- ii) desarrollar una vacuna que genere inmunidad mucosal para mejorar la protección frente a la infección
- iii) evaluar si otras plataformas de vacunas (p.ej. basadas en proteínas) ofrecen una protección más duradera frente a la infección o la enfermedad
- iv) una mejor comprensión de las implicaciones a largo plazo de la impronta inmunitaria (cuando la respuesta inmunitaria es influenciada por el primer encuentro con el virus) en la eficacia futura de las vacunas.



### Recomendaciones

- Dada la constante evolución del SARS-CoV-2, se recomienda actualizar las vacunas según las variantes dominantes, con el fin de mantener y mejorar la inmunidad, sobre todo en las poblaciones vulnerables con mayor riesgo de COVID-19 grave.
- Se debe priorizar la vacunación de personas que no han tenido infecciones recientes (menos de 6 meses), especialmente en el contexto de la aparición de nuevas variantes.
- Seguir trabajando para desarrollar vacunas de protección amplia, dirigidas a antígenos virales conservados (particularmente aquellos reconocidos por los linfocitos T), así como vacunas intranasales que refuercen las respuestas inmunitarias en las mucosas.

Documento preparado por miembros del Grupo Colaborativo Multidisciplinar para el seguimiento científico de la COVID-19 (GCMSC) y el proyecto europeo END-VOC.

Autores: Carlota Dobaño, Gemma Moncunill, Rocío Rubio, Carla Martín Perez, Otavio Ranzani, Adelaida Sarukhan y Julià Blanco,





## Referencias

1. Pieren, D.K.J., Kuguel, S.G., Rosado, J. et al. Limited induction of polyfunctional lung-resident memory T cells against SARS-CoV-2 by mRNA vaccination compared to infection. *Nat Commun* (2023) <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37559-w>
2. Wei, J., Matthews, P.C., Stoesser, N. et al. Protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 variant following booster vaccination or breakthrough infection in the UK. *Nat Commun* (2023) <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38275-1>
3. Martín Pérez, C., Aguilar, R., Jiménez, A. et al. Correlates of protection and determinants of SARS-CoV-2 breakthrough infections 1 year after third dose vaccination. *BMC Med* (2024) <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03304-3>
4. Sun, K., Bhiman, J.N., Tempia, S. et al. SARS-CoV-2 correlates of protection from infection against variants of concern. *Nat Med* (2024) <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03131-2>
5. Sette A, Sidney J, Crotty S. T cell responses to SARS-CoV-2. *Annu Rev Immunol.* (2023). <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101721-061120>
6. Nguyen, D.C., Hentenaar, I.T., Morrison-Porter, A. et al. SARS-CoV-2-specific plasma cells are not durably established in the bone marrow long-lived compartment after mRNA vaccination. *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03278-y>
7. Bobrovitz N, Ware H, Xiaomeng M, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Inf Dis.* (2023). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00801-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00801-5)
8. Martín Pérez C, Ramírez-Morros A, Jimenez A, et al. Determinants of antibody levels and protection against omicron BQ.1/XBB breakthrough infection. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2024.10.11.24315296>
9. Stein C et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* (2023) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02465-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02465-5)
10. Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* (2022) <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>
11. Kent, S.J., Khoury, D.S., Reynaldi, A. et al. Disentangling the relative importance of T cell responses in COVID-19: leading actors or supporting cast?. *Nat Rev Immunol* (2022) <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00716-1>
12. Rubio R, Yavlinsky A, Escalera M, et al. Initial antigen encounter determines robust T-cell immunity against SARS-CoV-2 BA.2.86 variant three years later. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2024.08.09.24311705>
13. Guo L, Zhang Q, Gu X, et al. Durability and cross-reactive immune memory to SARS-CoV-2 in individuals 2 years after recovery from COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Microbe* (2024) [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00255-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00255-0)
14. Wang L, Mohlenberg M, Wang P et al. Immune evasion of neutralising antibodies by SARS-CoV-2 Omicron. *Cytokine & Growth Factor Rev.* (2023) <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.03.001>.
15. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015> .
16. Grifoni A, Sette A. From Alpha to omicron: The response of T cells. *Curr Res Immunol.* (2022) <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2022.08.005> .
17. Bertoletti, A., Le Bert, N., Qui, M. et al. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. *Cell Mol Immunol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00743-3>
18. Angyal A, Longet S, Moore SC, et al. PITCH Consortium. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Microbe* (2022) [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00275-5)
19. Tarke A, Ramezani-Rad P, Alves Pereira Neto T, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections enhance T cell response magnitude, breadth, and epitope repertoire. *Cell Rep Med.* (2024) <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101583> .

