

Monodosis

¿PUEDE HABER SUPERANTICUERPOS FRENTE AL SARS-CoV-2?

Toda vez que la pandemia por COVID-19 ha causado ya más de un millón de muertes en el mundo, la necesidad de encontrar un tratamiento eficaz frente al virus sigue abriendo nuevas posibilidades terapéuticas. Aunque el hecho de combatir al virus con anticuerpos no resulta nada innovador –es, obviamente, la base del diseño de las vacunas–, un reciente trabajo ha aislado y caracterizado, de manera interesante, dos anticuerpos completamente humanos que presentan una elevada potencia de neutralización del coronavirus, y abre el camino de las terapias basadas en cócteles de anticuerpos, una de las pocas estrategias que mostró eficacia frente al virus del ébola.

Los autores evaluaron casi 800 tipos de anticuerpos obtenidos a partir de las muestras de 12 pacientes que habían superado la infección. Mediante diversos estudios bioquímicos *in vitro* identificaron que los anticuerpos llamados S2E12 y S2M11 eran capaces de inhibir la entrada de partículas virales del SARS-CoV-2 a células humanas de forma significativa (90%) en concentraciones en el rango picomolar (IC₉₀ de 26 y 13 ng/ml, respectivamente). Demostraron por microscopía electrónica que el anticuerpo S2E12 ejerce su efecto neutralizante mediante su unión al motivo de unión al receptor (RBM, por sus siglas en inglés) de la proteína S del virus, siendo el receptor celular la enzima convertidora de angiotensina 2; por su parte, el SM11 bloquea el trímero de la proteína S mediante su unión a un epítipo cuaternario que abarca dos dominios de unión al receptor (RBD) adyacentes, estabilizando

dicha proteína en su estado cerrado e impidiendo su interacción con el receptor celular. Ambos anticuerpos parecen inducir, además, las funciones efectoras mediadas por el fragmento Fc que, en última instancia, favorecería la respuesta celular específica que ayude a impedir la entrada del virus a la célula.

Posteriormente, los investigadores formularon un cóctel de anticuerpos incluyendo esas dos moléculas y lo estudiaron *in vivo* en un modelo de hámster, mediante su administración intraperitoneal 48 h antes de la exposición intranasal de los animales al virus. Demostraron así que con la administración profiláctica de los anticuerpos, por separado o en cóctel, la carga de ARN viral en los pulmones de los animales tras 4 días era notablemente menor (en 2-5 órdenes de magnitud) en comparación con aquellos animales que habían recibido un control.

Aunque se trata éste de un ensayo preclínico, hay estudios similares que están evaluando en humanos otros anticuerpos monoclonales, habiéndose divulgado algunos resultados interesantes, aunque todavía preliminares y no publicados en revistas científicas¹. Es el caso del anticuerpo LY-CoV555, un anticuerpo de tipo IgG₁ diseñado específicamente para unirse a la proteína S del virus –con el objetivo de bloquear su entrada a la célula–, que está siendo investigado en ensayos de fase 1 a 3. En un ensayo aún en marcha de fase 2 (BLAZE-1), aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, realizado en pacientes ambulatorios con COVID-19 sintomática leve-moderada, el análisis intermedio de los datos ha revelado que la administración del fármaco a la dosis de 2.800 mg redujo significativamente la carga viral en los

pacientes al día 11, mostrando un efecto consistente en la reducción viral desde el día 3 tras la administración. La tasa de hospitalizaciones era menor en el conjunto de pacientes tratados con el anticuerpo a las 3 dosis evaluadas (1,7%; 5/302) en comparación con placebo (6%; 9/150), lo que implica una reducción del 72% en el riesgo de hospitalización. Además, el anticuerpo fue bien tolerado a todas las dosis, sin reportarse eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

En definitiva, este tipo de trabajos confirman que la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales neutralizantes es una vía prometedora. Si bien se deben interpretar los resultados con cautela, a la espera de datos clínicos concluyentes en fase 3, no es impensable que, a la espera de una vacuna, se pueda usar no solo como estrategia terapéutica –preferentemente en las fases tempranas de la infección– sino como herramienta de prevención en sujetos de riesgo, una vez que hayan completado las fases de desarrollo clínico y su fabricación industrial a gran escala. La principal ventaja de esta opción, que representaría una evolución de la terapia con plasma hiperinmune, sería la potencial inmediatez de su eficacia, a diferencia de la vacuna, que puede tardar 1 o 2 meses en conferir inmunidad, y probablemente necesitar una dosis de refuerzo.

Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA, Pinto D, Dang HV, Rosen LE *et al.* Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. *Science*. 2020; eabe3354. DOI: 10.1126/science.abe3354.

1 Disponibles en: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-proof-concept-data-neutralizing-antibody-ly>.