

Madrid, miércoles 8 de julio de 2020

## **Un equipo del CSIC busca la producción ultrarrápida de anticuerpos neutralizantes contra el coronavirus**

- El proyecto propone la transferencia de anticuerpos humanos listos para su uso y generados en el laboratorio a través de dos métodos novedosos
- Se trata de una alternativa viable, sin efectos secundarios y de larga duración hasta lograr una vacuna eficaz

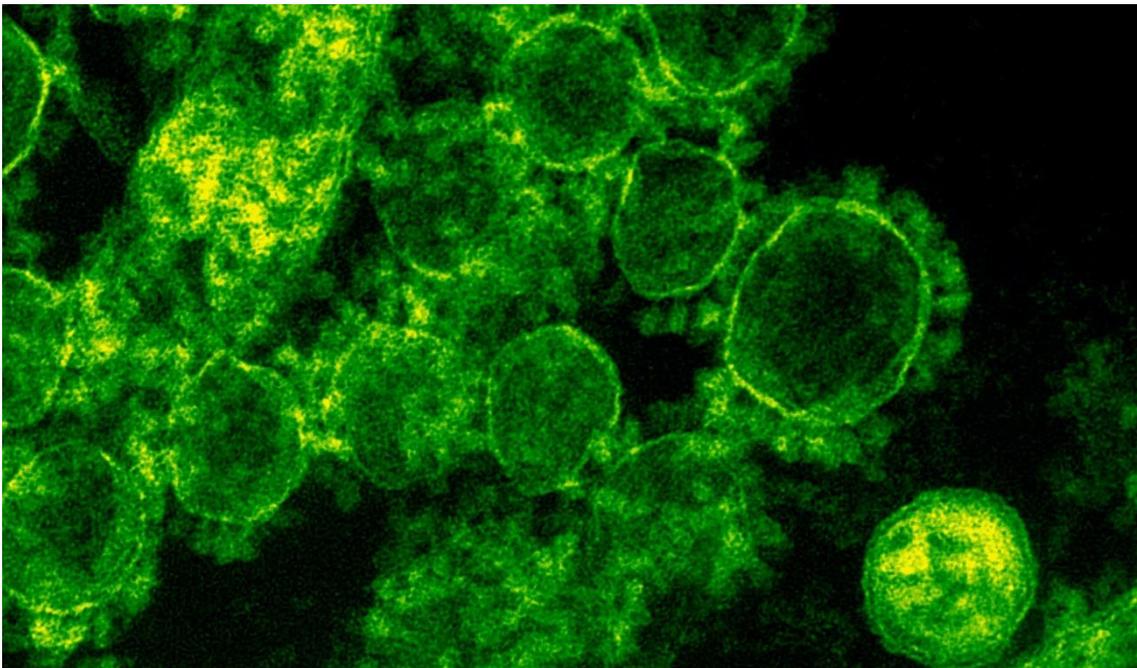


Imagen de un virus tomada con microscopio. / Pexels

Científicos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) buscan la generación rápida de anticuerpos humanos sintéticos para destruir el coronavirus SARS-CoV-2, causante de la presente pandemia. El proyecto se basa en su producción mediante dos estrategias diferentes: por un lado, la modificación de un anticuerpo humano neutralizante del anterior virus SARS de 2002 (SARS-CoV-1) para convertirlo en otro que bloquee al SARS-CoV-2 actual, y, por otro, la generación acelerada de nuevos

anticuerpos mediante la recreación de un centro germinal en placas de cultivo, es decir, fuera de personas o animales.

Si la estrategia funciona, se probará en modelos animales y posteriores ensayos clínicos con pacientes. El objetivo final es la producción de fármacos antivirales basados en estos anticuerpos a escala industrial, como sucede en los tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer. A diferencia de otros antivirales, los anticuerpos tienen especificidad por el patógeno, carecen de efectos secundarios y son duraderos. Una única dosis puede ser eficaz durante días o semanas sin tener que aplicarla varias veces al día o todos los días.

El equipo de investigadores que dirige el inmunólogo **Balbino Alarcón**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid), ha utilizado con éxito el primero de dichos métodos para generar los primeros anticuerpos neutralizantes. Uno de ellos, denominado H5L5, bloquea la entrada del virus en células humanas en un 30%.

“Para que el virus entre en la célula”, explica **Alarcón**, “la proteína S de su envuelta debe unirse a la proteína celular ACE2. El éxito de las vacunas depende de que se generen anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, capaces de unirse y bloquear al virus antes de que penetre en las células. Sin embargo, el corto tiempo de reacción a la pandemia hace que, mientras se logra una vacuna eficaz, métodos como el de la administración de anticuerpos neutralizantes generados fuera del organismo parezcan la mejor opción”.

Las inmunoglobulinas son producidas en el laboratorio mediante predicciones teóricas que simulan la unión del anticuerpo a la proteína S del virus. Dado que se conoce la estructura molecular de un anticuerpo humano que neutraliza al SARS anterior, el de 2002, unido a la proteína S de este virus, así como la estructura S del coronavirus actual, y puesto que ambas solo difieren en unos pocos elementos, los denominados *aminoácidos*, ¿por qué no cambiar estos elementos distintos para que un anticuerpo contra SARS-CoV-1 pueda ahora neutralizar a SARS-CoV-2?

“Es como una llave en una cerradura, si se cambia ésta un poco, se puede modificar la llave para que se adapte a la nueva. Mediante aproximaciones computacionales hemos calculado los aminoácidos del anticuerpo humano original que habría que sustituir para que reconozca y neutralice al SARS-CoV-2. Se obtienen así nuevos anticuerpos recombinantes, entre ellos H5L5, que es por ahora el mejor, ya que consigue neutralizar el virus en un 30%”, detalla **Alarcón**.

Estos primeros anticuerpos obtenidos darán la pista a los investigadores para saber qué aminoácidos sustituir a fin de generar inmunoglobulinas de muy alta afinidad. “Creemos que es posible conseguir el bloqueo del 100% del coronavirus a bajas concentraciones”, añade.

Además de estas versiones sintéticas de anticuerpos, los investigadores están probando otra técnica, con vistas al futuro, para generar inmunoglobulinas mediante la recreación de un “centro germinal” *in vitro*, es decir, fuera del organismo. Estos centros son lugares dentro del cuerpo donde se producen las células inmunitarias, los linfocitos B,

generadoras de anticuerpos específicos que confieren protección a largo plazo cuando se produce la segunda infección de una enfermedad.

“Antes de la pandemia de Covid-19 estábamos trabajando en la recreación de centros germinales fuera de los animales. La ventaja de este sistema es que podemos seleccionar aquellos linfocitos B que produzcan los anticuerpos más interesantes, ya sean inmunoglobulinas tipo A o G, que tengan mayor afinidad de forma dirigida, mientras que, si se prueban en animales, solo cabe la opción de esperar y ver. El proceso, adaptado al SARS-CoV-2, consiste en la estimulación de la reacción *in vitro* usando la proteína S del virus, seguido de una fase de selección de anticuerpos a lo largo de 7 a 10 días. Además, con este sistema se puede generar cualquier tipo de anticuerpo”.

Las inmunoglobulinas resultantes de ambos procedimientos podrían combinarse entre sí o con las de otros investigadores para producir una mezcla de anticuerpos que impida la aparición de “mutantes víricos” supervivientes a la neutralización. “Se podrían administrar por vía endovenosa o local en las mucosas de la nariz y boca en función del tipo de anticuerpo, de forma profiláctica para personal más expuesto y susceptible de enfermar gravemente o como terapia para evitar que el virus se disemine hacia los órganos internos y facilitar su eliminación en pacientes graves”, concluye **Alarcón**.

**Gema de la Asunción / CSIC Comunicación**