

[Clin Immunol.](#) 2021 marzo; 224: 108665.

Publicado en línea 2021 Jan 8. doi: [10.1016/j.clim.2021.108665](https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108665)

PMCID: PMC7833091

PMID: [33429060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429060/)

## ¿Las vacunas basadas en ARN de COVID-19 ponen en riesgo enfermedades inmunomeditadas? En respuesta a "potencial reactividad cruzada antigénica entre el SARS-CoV-2 y el tejido humano con un posible vínculo con un aumento de las enfermedades autoinmunes"

[Rossella Talotta\\*](#)

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Descarga de responsabilidad](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Al Editor,

Leí con gran interés el artículo de Vojdani et al. [1], en relación con la hipótesis de un mecanismo de mimetismo molecular entre la nucleoproteína/proteína espiga del Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) y los autoantígenos. Los virus están notoriamente involucrados en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes [2], y **los autores concluyen razonablemente que tal reactividad cruzada podría conducir al desarrollo de trastornos inmunomeditados en pacientes con enfermedad por CORonaVirus-19 (COVID-19) a largo plazo. Los autores también sugieren que un escenario similar podría tener lugar después de la vacunación contra el COVID-19.**

La autoinmunidad asociada a la vacuna es un fenómeno bien conocido atribuido a la reactividad cruzada entre antígenos o al efecto del adyuvante [3]. Al llegar a la vacuna contra la COVID-19, este asunto se complica aún más por la formulación de ácidos nucleicos y el acelerado proceso de desarrollo impuesto por la situación de emergencia pandémica [4]. Actualmente, las vacunas de ARNm formuladas con nanopartículas lipídicas que codifican para la proteína espiga de longitud completa SARS-CoV-2 han mostrado el más alto nivel de evidencia de acuerdo con el perfil de eficacia y seguridad en los ensayos clínicos, por lo que están autorizadas y recomendadas para su uso en los Estados Unidos y Europa. Aunque los resultados de los estudios de fase I y II/III no han planteado problemas graves de seguridad [5], el tiempo de observación fue extremadamente corto y la población objetivo no

definida. Los eventos adversos locales y sistémicos informados parecieron ser dependientes de la dosis y más frecuentes en los participantes menores de 55 años. Estos resultados presumiblemente dependen de la mayor reactividad que ocurre en las personas más jóvenes que puede conferir una mayor protección hacia los antígenos virales, pero también predispone a una mayor carga de efectos secundarios inmunológicos.

No se ha investigado la reactividad de la vacuna de ARNm COVID-19 en individuos que sufren de enfermedades inmunomediadas y que, por lo tanto, tienen una desregulación preexistente de la respuesta inmune. Se puede plantear la hipótesis de que los agentes inmunosupresores prescritos a estos pacientes mitigan o incluso previenen los efectos secundarios relacionados con la inmunogenicidad de la vacuna.

Además del mecanismo de mimetismo molecular, las vacunas de ARNm pueden dar lugar a una cascada de eventos inmunológicos que eventualmente conducen a la activación aberrante del sistema inmune innato y adquirido.

Las vacunas de ARN se han diseñado principalmente para el cáncer y las enfermedades infecciosas. Este enfoque terapéutico innovador se basa en la síntesis de cadenas de ARN que codifican para las proteínas antigénicas deseadas y explota la inmunogenicidad intrínseca de los ácidos nucleicos. Para evitar la degradación por RNasas, el ARN se puede encapsular en nanopartículas o liposomas, que entregan la carga dentro de las células diana después de un proceso de endocitosis. El ARNm se traduce en proteínas inmunogénicas por la maquinaria ribosómica celular [6].

Sin embargo, antes de la traducción, el ARNm puede unirse a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en endosomas o citosol. Los receptores tipo Toll (TLR)3, TLR7 y TLR8 son capaces de reconocer cadenas de ARN de doble cadena (ds) o ARN de cadena simple (ss) en endosomas, mientras que el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5) pueden detectar filamentos cortos y largos de dsRNA en el citosol. El resultado final es la activación de varias cascadas proinflamatorias, incluyendo el ensamblaje de plataformas de inflammasoma, la respuesta de interferón tipo I (IFN) y la translocación nuclear del factor de transcripción factor nuclear (NF)-κB [7].

Es importante destacar que la regulación al aumento de estas vías inmunológicas se considera ampliamente como la base de varias enfermedades inmunomediadas, especialmente en sujetos genéticamente predispuestos que tienen un aclaramiento deficiente de ácidos nucleicos [8]. Esto podría ser particularmente cierto en individuos femeninos jóvenes, debido a la sobreexpresión de genes ligados al X que presiden la respuesta antiviral y el efecto estimulante desempeñado por los estrógenos en el sistema inmunológico. El cromosoma X alberga varios genes implicados en la respuesta inmune, incluidos los genes *TLR7* y *TLR8*, y alrededor del 10% de los microARN que controlan indirectamente la activación del sistema inmune [9].

Por lo tanto, los pacientes jóvenes y femeninos que ya están afectados o predispuestos (por ejemplo, anomalías inmunológicas y serológicas en ausencia de síntomas clínicos, familiaridad con enfermedades inmunomediadas) a trastornos autoinmunes o autoinflamatorios deben evaluarse cuidadosamente para determinar

los beneficios y riesgos de la vacunación con ARNm covid-19. Según los datos epidemiológicos, estos sujetos pueden desarrollar la infección de forma asintomática o pauci-sintomática y vale la pena señalar que, en línea con el artículo de Vojdani et al. [1], la presencia de células autorreactivas y autoanticuerpos de reacción cruzada contra los epítomos del SARS-CoV-2 puede incluso volverse naturalmente protectora de la infección. Hasta que se demuestre lo contrario, la administración de una vacuna de ácido nucleico puede poner a estos individuos en riesgo de efectos secundarios inmunológicos no deseados, ya sea sensibilizando a los PRR o generando clones y anticuerpos de células de reactividad cruzada. Además, la vacuna de ARNm COVID-19 podría estimular de manera diferente las células dendríticas mieloides o plasmocitoides (DC), generando un desequilibrio en las vías de citoquinas aguas abajo que desempeñan un papel crucial en la autoinmunidad y la autoinflamación [3].

Las modificaciones en la composición de nucleósidos y nanopartículas a través de una fabricación adecuada pueden ayudar a prevenir algunos de estos inconvenientes. Por ejemplo, se demostró que la sustitución de uridina por pseudouridina reduce la inmunogenicidad y la producción de IFN tipo I al tiempo que mejora la síntesis de proteínas antigénicas virales [10]. Una fuerte respuesta de IFN de tipo I puede, de hecho, afectar negativamente la eficacia de la vacuna al suprimir el proceso de traducción de ARNm [10]. Sin embargo, los IFN tipo I desempeñan un papel beneficioso en el fortalecimiento de la respuesta antiviral, ya que favorecen la maduración de los CD, la citotoxicidad mediada por células T CD8 + y la secreción de varias citoquinas, como la interleucina (IL)-12 y la IL-23 [11]. En particular, los polimorfismos en los genes que codifican estas citoquinas o sus receptores se han asociado con la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes [12]. Además, una producción excesiva de IFN tipo I puede resultar en la ruptura de la tolerancia inmunológica y, por lo tanto, en la autoinmunidad [10].

Los componentes lipídicos también pueden dictar el tipo y la intensidad de la respuesta inmune, al mejorar la producción de IFN- $\gamma$ , IL-2 y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  con la posterior activación de linfocitos T CD4 + y CD8 +. Aunque este no es el caso de las vacunas autorizadas de ARNm COVID-19, futuras formulaciones que contengan adyuvantes como los agonistas TLR [13] puede exacerbar trastornos autoinmunes o autoinflamatorios preexistentes y, por lo tanto, debe desalentarse en esta cohorte de pacientes.

**Dado el estado actual de la técnica, mi opinión es que las personas con una respuesta inmune disfuncional deben recibir la vacuna de ARNm COVID-19 solo si los beneficios de este enfoque superan claramente cualquier riesgo y después de una evaluación cuidadosa caso por caso**

[Vete a:](#)

## Fuentes de financiación

---

Ninguno.

[Vete a:](#)

## Declaración de interés concurrente

---

El autor no tiene intereses contrapuestos que declarar.

[Vete a:](#)

## Agradecimientos

---

Ninguno.

[Vete a:](#)

## Referencias

---

1. Vojdani A., Kharrazian D. Potencial reactividad cruzada antigénica entre el SARS-CoV-2 y el tejido humano con un posible vínculo con un aumento de las enfermedades autoinmunes. *Clin. Immunol.* 2020; 217 doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
2. Talotta R., Robertson E. La autoinmunidad como la cola del cometa de la pandemia de COVID-19. *Mundo J. Clin. Casos.* 2020; 8:3621–3644. doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3621. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
3. Goriely S., Goldman M. De la tolerancia a la autoinmunidad: ¿existe un riesgo en la vacunación temprana? *J. Comp. Pathol.* 2007; 137:S57–S61. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kostoff R.N., Kanduc D., Porter A.L., Shoenfeld Y., Calina D., Briggs M.B., Spandidos D.A., Tsatsakis A. Mecanismos inducidos por vacunas e infecciones naturales que podrían modular la seguridad de la vacuna. *Toxicol. Informes.* 2020; 7:51–64. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.10.016. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
5. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., Bailey R., Swanson K.A., Roychoudhury S., Koury K., Li P., Kalina W.V., Cooper D., Frenck R.W., Hammitt L.L., Türeci Ö., Nell H., Schaefer A., Ünal S., Tresnan D.B., Mather S., Dormitzer P.R., Şahin U., Jansen K.U., Gruber W.C. Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
6. Marc M.A., Domínguez-Álvarez E., Gamazo C. Estrategias de vacunación con ácidos nucleicos contra enfermedades infecciosas. *Opinión Experta. Droga Deliv.* 2015; 12 doi: 10.1517/17425247.2015.1077559. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Reikine S., Nguyen J.B., Modis Y. Reconocimiento de patrones y mecanismos de señalización de RIG-I y MDA5. *Frente. Immunol.* 2014; 5 doi: 10.3389/fimmu.2014.00342. 342-indefinido. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

8. Pelka K., Shibata T., Miyake K., Latz E. TLRs de detección de ácido nucleico y autoinmunidad: nuevos conocimientos de la biología estructural y celular. *Immunol. Rev.* 2016; 269:60–75. doi: 10.1111/imr.12375. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Schurz H., Salie M., Tromp G., Hoal E.G., Kinnear C.J., Möller M. El cromosoma X y los efectos específicos del sexo en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. *Genómica.* 2019; 13 doi: 10.1186/s40246-018-0185-z. 2-indefinido. [ Articulo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleScholar](#)]
10. D'haese S., Lacroix C., Garcia F., Plana M., Ruta S., Vanham G., Verrier B., Aerts J.L. Off the beaten path: novel mRNA-nanoformulations for therapeutic vaccination against HIV. *J. Control. Lanzamiento.* 2020 doi: 10.1016/j.jconrel.2020.11.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. He S., Mao X., Sun H., Shirakawa T., Zhang H., Wang X. Potenciales dianas terapéuticas en el proceso de reconocimiento de ácidos nucleicos: oportunidades y desafíos. *Tendencias Pharmacol. Ciencia.* 2015; 36:51–64. doi: 10.1016/j.tips.2014.10.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Vandebroek K. Polimorfismos del gen de las citoquinas y la enfermedad autoinmune humana en la era de los estudios de asociación de todo el genoma. *J. Interf. Citoquina Res.* 2012; 32:139–151. doi: 10.1089/jir.2011.0103. [ Articulo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleScholar](#)]
13. Liang Z., Zhu H., Wang X., Jing B., Li Z., Xia X., Sun H., Yang Y., Zhang W., Shi L., Zeng H., Sun B. Adyuvantes para vacunas contra el coronavirus. *Frente. Immunol.* 2020; 11 doi: 10.3389/fimmu.2020.589833. [ Articulo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleSchol](#)]