

[Hum Vaccin Immunother.](#) 2020 : 1–6.

Publicado en línea 2020 Ago 26. doi: [10.1080/21645515.2020.1796425](https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1796425)

PMCID: PMC7484565

PMID: [32845733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845733/)

## **Papel de la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) en la virulencia del SARS-CoV-2 y sus estrategias de mitigación para el desarrollo de vacunas e inmunoterapias para contrarrestar la COVID-19**

[Kumaraqurubaran Karthik](#),<sup>un</sup> [Tuticorin Maragatham Alagesan](#)

[Senthilkumar](#),<sup>un</sup> [Shanmugasundaram Udhayavel](#),<sup>b</sup> y [Gopal Dhinakar Raj](#)<sup>c</sup>

[Información del autor](#) [Información de derechos de autor y licencia](#) Descargo de [responsabilidad](#)

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

### **ABSTRACTO**

[Vete a:](#)

### **Introducción**

La reciente pandemia de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ha sido un problema mundial. COVID-19 causado por el Coronavirus-2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), un nuevo miembro del coronavirus a pesar de que comparte similitudes con el SARS-CoV, su patología, inmunología y otros aspectos de la enfermedad son poco conocidos. Del mismo modo, hay varias especulaciones que giran en torno a la fuente del virus, su huésped intermedio, los eventos de contagio y los vínculos zoonóticos.<sup>1</sup> Actualmente, no hay medicamentos antivirales y vacunas para prevenir y controlar covid-19 y, por lo tanto, se está utilizando terapia de apoyo para tratar a los pacientes. El confinamiento total se ha seguido en varios países para controlar la rápida propagación del SARS-CoV-2. Se recomienda el distanciamiento social y una buena higiene personal para evitar una mayor propagación del SARS-CoV-2 en la comunidad. Los síntomas de COVID-19 van desde fiebre, tos, estornudos, disnea, dolor de cabeza, mialgia, pérdida del gusto y pérdida del sentido del olfato. Los casos asintomáticos son más altos, por lo que controlar la propagación del virus se convierte en un problema importante.<sup>1,2</sup>

Las tasas de morbilidad y mortalidad aumentan día a día en todo el mundo, lo que justifica un desarrollo temprano de vacunas e inmunoterapias para proteger a los humanos de esta terrible enfermedad. En la situación actual, la terapia con plasma parece ser una opción prometedora para el tratamiento de pacientes enfermos. El plasma de pacientes convalecientes posee un título más alto de anticuerpos que se pueden usar como tratamiento profiláctico o terapéutico para COVID-19. Pocos informes muestran resultados prometedores sobre el uso de la terapia con plasma para tratar a los pacientes

con COVID-19, pero recomiendan su uso en la etapa temprana de la infección, ya que el tratamiento en etapa final puede no prevenir la mortalidad.<sup>3,4</sup> El uso de la terapia de plasma en pacientes en una etapa temprana no solo previene la infección, sino que también previene la diseminación viral.<sup>4</sup> Teniendo en cuenta la utilidad de la terapia con plasma y que hay más de 10.000.000 pacientes recuperados en todo el mundo que podrían servir como donantes de plasma, existe la posibilidad de reducir esta enfermedad empleando esta terapia.

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 ayudarán a evitar que la población expuesta contraiga la enfermedad COVID-19. Varias plataformas de vacunas, como la vacuna de subunidades, la vacuna de ADN, la vacuna de ARNm y otras, están bajo consideración para el desarrollo de una vacuna segura y protectora contra COVID-19. En un futuro próximo, habrá una serie de vacunas alineadas para ensayos de fase clínica, ya que varios grupos de investigación están trabajando en el desarrollo de la vacuna COVID-19.<sup>5</sup> Para desarrollar una mejor vacuna y agentes inmunoterapéuticos para la prevención y el control de covid-19, es esencial una comprensión profunda de la biología molecular y la inmunopatología del SARS-CoV-2. Una de esas consideraciones importantes es la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) de los virus como se observa en la fiebre del dengue.<sup>6</sup> La ADE ocurre debido a anticuerpos preexistentes, poco neutralizantes o no neutralizantes que interactúan con viriones y componentes del complemento que mejoran la infección posterior.<sup>7</sup> ADE también se ha documentado en otros coronavirus como el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIP), el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).<sup>8-10</sup> Por lo tanto, es necesaria la debida consideración con respecto a la ADE al diseñar vacunas e inmunoterapéuticos para el SARS-CoV-2. Esta mini-revisión aborda los problemas asociados con la ADE de los virus, las lecciones aprendidas del SARS-CoV y el MERS-CoV, la hipótesis sobre la ADE del SARS-CoV-2 y las formas de mitigarlos para desarrollar mejores vacunas e inmunoterapias contra el SARS-CoV-2.

[Vete a:](#)

## **Mejora de la infección viral dependiente de anticuerpos**

---

La mejora dependiente de anticuerpos es un evento en el que los anticuerpos preexistentes, no neutralizantes o poco neutralizantes aumentan la posterior entrada viral en las células, intensificando así la infección.<sup>7</sup> Este es un fenómeno bien documentado reportado por Hawkes en el año 1964, quien mostró que hubo un aumento en la infectividad de varios arbovirus como el virus de la encefalitis japonesa, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis del Valle de Murray y el virus getah en condiciones *in vitro*.<sup>11</sup> La ADE también puede ocurrir debido a una menor concentración o menor afinidad de anticuerpos neutralizantes. El aumento de la afinidad o concentración de anticuerpos neutralizantes puede aliviar la ADE, mientras que el aumento de la concentración de anticuerpos no neutralizantes puede conducir a la ADE.<sup>12</sup> En condición *in vivo*, los anticuerpos neutralizantes se definen como los anticuerpos que pueden prevenir la entrada viral o su fusión sin ningún apoyo adicional.<sup>13</sup> Los anticuerpos neutralizantes pueden bloquear la interacción receptor-ligando del virus y, simultáneamente, pueden establecer una red con componentes inmunológicos que conducen a la eliminación del virus del huésped.<sup>14</sup> Sin embargo, cuando estos anticuerpos protectores mejoran la patología de la enfermedad, el fenómeno se llama ADE.<sup>15</sup> En entornos clínicos, este fenómeno se ha reportado en varios virus humanos importantes como el virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH), el virus del dengue, el virus sincitial respiratorio (VRS), el virus del ébola, el virus del zika, el virus de la gripe, etc., y también en patógenos veterinarios como el virus de la fiebre aftosa (FMDV), el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV), etc.<sup>16</sup> La ADE inducida por la vacuna se ha documentado en el virus sincitial respiratorio (VSR), donde la vacuna inactivada con formalina generó una respuesta sesgada por Th2 y medió la ADE.<sup>17</sup> Varios factores como la afinidad, la concentración, la especificidad y el isotipo de anticuerpos son responsables de la ADE.<sup>15</sup>

[Vete a:](#)

### **Papel de LA ADE en la infección por coronavirus**

ADE se ha reportado desde la década de 1980 en el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV), un alfacoronavirus altamente prevalente entre los gatos salvajes y domésticos. Los gatos con anticuerpos maternos o que recibieron una vacuna contra la FIP sucumbieron al desafío del virus que los animales de control.<sup>8</sup> Se informó que los anticuerpos monoclonales no neutralizantes (mAbs) o los mAbs neutralizantes diluidos contra la proteína FIPV spike (S) mostraron una mejora de la infección por virus, mientras que el tratamiento con proteína A de mAbs previno la mejora en condiciones *in vitro*.<sup>18</sup> Por lo tanto, los anticuerpos contra la proteína S tienen un papel en el desarrollo de ADE en la infección por FIPV. Además, el 50% de los gatos inmunizados pasivamente con anticuerpos anti-FIPV desarrollaron peritonitis cuando se los desafió con el mismo serotipo FIPV.<sup>19</sup> Este es un hallazgo contrastante como se observa en el virus del dengue donde la ADE ocurre entre diferentes serotipos.

[Vete a:](#)

### **ADE del SARS-CoV**

El SARS-CoV utiliza la enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para la entrada en las células que causan problemas respiratorios. Los informes documentan que el SARS-CoV infecta las células inmunes que carecen de ACE2 y este fenómeno se vinculó más tarde con ADE.<sup>20</sup> **Similar a la ADE observada en FIPV, la mayor concentración de anticuerpos de proteína anti-espiga neutralizó el SARS-CoV, mientras que los anticuerpos diluidos de proteína anti-espiga aumentaron la infectividad del SARS-CoV que no se observa con los anticuerpos anti-nucleoproteína. Por lo tanto, los anticuerpos de proteína espiga tienen un papel importante en la ADE del SARS-CoV.**<sup>9</sup> Aunque la ADE se ha documentado en el SARS-CoV, los estudios sobre el papel de la ADE en pacientes humanos son menores. Del mismo modo, se debe proporcionar atención mientras se usa mAbs como agente terapéutico para el tratamiento de CoV. Se encontró que los mAbs contra los epítomos en el dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína espiga del SARS-CoV son protectores, mientras que los mAbs que se dirigen a otros epítomos pueden conducir a ADE. mAb43-3-14 es un mAb del SARS-CoV dirigido al epítomo de la proteína espiga a 597 – 603 aminoácidos y se encuentra que media ADE en primates no humanos.<sup>21</sup> La ADE asociada a la vacuna ha sido una preocupación y, aunque los ensayos de vacunas en el modelo animal mostraron protección, hubo inmunopatología Th2 con infiltración eosinofílica de los pulmones que implica hipersensibilidad a los componentes del SARS-CoV.<sup>22</sup>

[Vete a:](#)

**Comentado [M11]:** SE PIENSA POR ESTA CITA QUE UNA MAYOR TITULACIÓN DE ANTICUERPOS ANTISPIKE DETIENE LA INFECCION, Y UNA MAYOR DILUCIÓN FAVORECE LA INFECCION. PERO ESTE FENÓMENO NO SE OBSERVA EN LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEOPROTEINAS. PARA EL USO TERAPÉUTICO DE SUERO DE CONVALESCIENTE UNA MAYOR CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS DEBE SER USADA CUANDO EL BLANCO ES LA SPIKE.

## ADE de MERS-CoV

El MERS-CoV utiliza dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) como receptor para su entrada. Se sugirió evaluar la vacuna contra el MERS-CoV dirigida a la proteína espiga de longitud completa, ya que tiene el potencial de causar ADE.<sup>10</sup> Un estudio realizado en conejos con MERS-CoV condujo al desarrollo de anticuerpos no neutralizantes que causaron una mejora de la infección durante el desafío posterior. Del mismo modo, la inmunización pasiva de conejos ingenuos con suero de conejos infectados por MERS-CoV condujo a una mayor respuesta inflamatoria.<sup>23,24</sup> Dado que la ADE no se ha estudiado completamente en la infección por MERS-CoV, las investigaciones sobre la ADE arrojarían luz sobre el desarrollo de una mejor vacuna.<sup>25</sup> Hubo una protección cruzada deficiente entre los anticuerpos contra el SARS-CoV y el MERS-CoV en modelos animales y más bien hubo efectos adversos.<sup>23,26</sup>

Un estudio reciente sobre el MERS-CoV mostró que los anticuerpos neutralizantes (mAbs) se unen a RBD de manera similar a la unión al receptor (DPP-4) y esta unión causa ADE. La unión de anticuerpos neutralizantes a RBD puede causar un cambio conformacional en la proteína S similar a la interacción receptor-virus. Un mAb de MERS-CoV, Mersmab1 se une al RBD, lo estabiliza y causa un cambio conformacional en el pico, exponiendo así el S2' para la escisión proteolítica similar al receptor DPP-4.<sup>27</sup> Se observaron informes similares en el SARS-CoV, donde S230 (mAb específico para RBD del SARS-CoV) se une al receptor, estabiliza el RBD y causa un cambio conformacional para exponer el S2'.<sup>28</sup> La subneutralización o una dosis intermedia de mAb pueden causar ADE. Los autores concluyen que en condición *in vivo*, ADE puede ocurrir en función de la afinidad de mAbs y también en la concentración del anticuerpo. Por lo tanto, para mitigar el problema de ADE causado por la neutralización de mAbs, se pueden diseñar mAbs o vacunas dirigidas a la proteína espiga que no sea RBD.<sup>27</sup>

[Vete a:](#)

## Papel de la ADE en el SARS-CoV-2: ¿qué se ha aprendido hasta ahora?

Actualmente no hay pruebas de que la ADE ocurra en la infección por SARS-CoV-2, todavía hay varias hipótesis según los informes anteriores de SARS y MERS-CoV y también con pocos estudios *in vitro* con SARS-CoV-2. La capacidad del anticuerpo para neutralizar el virus tiene un papel en la producción de ADE. Los anticuerpos que se unen con mayor afinidad a la RBD de la proteína S del SARS-CoV pueden prevenir la unión al virus-ACE2, evitando así la entrada del virus. Los anticuerpos neutralizantes de mayor afinidad, incluso a una concentración mínima, pueden proteger la infección y no se someten a ADE.<sup>29</sup>

Hallazgos recientes documenta que una respuesta más fuerte de anticuerpos IgG contra la proteína nucleocápside de pacientes con COVID-19 mostró un retraso en la eliminación del virus mientras que hubo un aumento en la gravedad de la infección. Además, se encontró que los pacientes con una respuesta de anticuerpos más débil a la proteína nucleocápside tenían un aclaramiento temprano del virus SARS-CoV-2. Por lo tanto, los anticuerpos contra la proteína nucleocápside del SARS-CoV-2 pueden no ser neutralizantes. Estos hallazgos también contribuyen a la hipótesis de ADE de SARS-CoV-2.<sup>30</sup>

**Comentado [MI2]:** LA ELECCIÓN DEL RBD COMO BLANCO DE ANTICUERPOS PARECE QUE FUE UN ERROR, HAY QUE VER SI LAS VACUNAS ACTUALES TIENE COMO BLANCO EL RBD.?

**Comentado [MI3]:** SE PIENSA QUE UNA MAYOR AFINIDAD DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES, NO GENERARIAN ADE, E INCLUSO UNA MENOR TITULACIÓN TAMPOCO LO PRODUCIRIA.

PARECE QUE NO TUVIERON EN CUENTA LOS GLICANOS, ESTOS GENERAN DOS POSICIONES ISOMERICAS DE CONTACTO O UNION ENTRE EL ANTICUERPO NEUTRALIZANTE Y EL RBD. SI ES ASI NECESITAS POR LO MENOS DUPLICAR O TRIPLICAR LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES PARA NO GENERAR ADE. SE ENTIEDE? VER ARTICULO.  
<https://doi.org/10.1038/s41557-021-00758-3>

**Comentado [MI4]:** PUEDE SER QUE ESTE FENÓMENO SEA PATRIMONIO DE LA IGG ANTIESPIKE Y ANTINUCLEOPROTEINA. O MEJOR DICHO CONTRA LA FAMILIA DE IGG. QUIZÁS HABRÍA QUE IMITAR AL HUESPED Y UTILIZAR LA IGA COMO NEUTRALIZANTE DEL VIRUS, DADO QUE AL SER UNA ANTICUERPO SECRETADO EN LAS MUCOSAS, SERIA MAS EFECTIVO Y SUPUESTAMENTE MENOS DAÑINO. QUE LA IGG.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20126532>  
<https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532v1>

**Comentado [MI5R4]:** SE HA VISTO QUE LA IGA SE MANTIENE EN EL RANGO MÁXIMO DE LA NORMALIDAD DESPUES DE MAS DE 6 MESES POST INFECCION, ESTO INDICARIA QUE SIGUIÓ HABIENDO EXPOSICIONES AL VIRUS EN LAS MUCOSAS.

Los virus unidos a anticuerpos IgG pueden ser absorbidos por células inmunes como monocitos, macrófagos y células B que poseen receptores Fc.<sup>9</sup> Esta absorción aumenta la carga de virus en lugar de eliminar los virus, lo que causa ADE. La ADE está mediada por el receptor Fcγ principalmente por CD32. Un estudio muestra que la ADE del SARS-CoV no utiliza la vía endosomal/lisosomal como la utilizada por ACE2 durante el transporte normal del virus a la célula.<sup>31</sup> **Por lo tanto, se utiliza un nuevo mecanismo de entrada celular durante la ADE. El CD32a se expresa en macrófagos alveolares y una vez que el complejo igG: virus interactúa con este receptor, se libera citoquina proinflamatoria.**<sup>32</sup>

**Existe la hipótesis de que la infección por COVID-19 relacionada con la edad puede estar relacionada con la presencia de una mayor cantidad de proteína C reactiva (PCR) en adultos que en niños y CD32a también es el receptor de PCR.**<sup>33,34</sup>

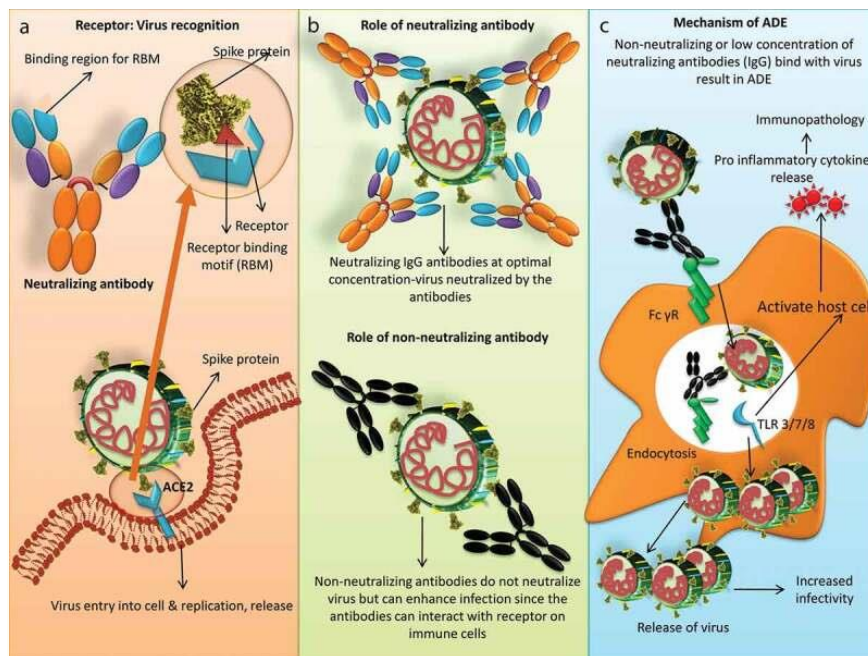
La ADE en el caso del SARS-CoV-2 puede ocurrir debido al cebado causado por otros coronavirus, lo que lleva al desarrollo de anticuerpos no neutralizantes o poco neutralizantes. El SARS-CoV-2 había mostrado un 79% de identidad con sars-CoV y alrededor del 50% con MERS-CoV basado en el análisis del genoma completo, mientras que había un 87,99% de identidad con bat-SL-CoVZC45.<sup>35</sup> Según las secuencias de aminoácidos de la proteína S, hubo un 76% de identidad entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2.<sup>36</sup> La similitud a nivel de aminoácidos sugiere que puede haber epítomos de reactividad cruzada entre los dos SARS-CoV. Se encontró que los epítomos de proteínas espiga del SARS-CoV, 447-458 y 789-799 eran antigénicos y se evaluaron para el desarrollo de vacunas.<sup>37</sup> El SARS-CoV-2 comparte un 72,7% de similitud con 447-458 y un 100% de similitud con 789-799 epítomos del SARS-CoV. Otros epítomos de la proteína espiga del SARS-CoV que no comparten similitud con el SARS-CoV-2 pueden estar involucrados en el fenómeno ADE.<sup>38</sup> Aunque hay pocos epítomos similares en las proteínas espiga del SARS-CoV y el SARS-CoV-2, no hay una comprensión clara con respecto al efecto de los anticuerpos no neutralizantes generados contra el SARS-CoV para inducir la ADE del SARS-CoV-2. Como varios coronavirus de murciélagos comparten más similitud con el SARS-CoV-2, puede haber posibilidades de que la exposición previa a dichos virus pueda provocar ADE del SARS-CoV-2.<sup>38</sup> La vigilancia de la infección por coronavirus en murciélagos en humanos puede iluminar la posibilidad de ADE en el SARS-CoV-2 debido al cebado de otros coronavirus.

Se debe prestar la debida consideración a la ADE al utilizar el plasma del SARS-CoV o mAbs para el tratamiento de la COVID-19. Aunque el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 emplean el mismo receptor, su afinidad de unión difiere. El SARS-CoV-2 se une de 10 a 20 veces fuertemente con ACE2 en comparación con el SARS-CoV, lo que indica que la RBD puede ser diferente.<sup>39</sup> Se encontró que los anticuerpos policlonales de SARS-CoV RBD reaccionan de forma cruzada y previenen la entrada de SARS-CoV-2 en condiciones *in vitro*.<sup>40</sup> Otro estudio informó que el mAb específico del SARS-CoV, CR3022 podría unirse a la RBD del SARS-CoV-2, pero no compitió con ACE2 por su unión.<sup>41</sup> Por lo tanto, se concluyó que CR3022 se une con una región de la proteína espiga distal a la RBD reconocida por ACE2.<sup>42</sup> Por el contrario, un estudio de neutralización reciente documenta que la respuesta de anticuerpos de neutralización cruzada fue deficiente entre el SARS-CoV y el SARS-

**Comentado [MI6]:** LOS ADES SE PUEDEN PRODUCIR POR REACCIÓN CRUZADA CON OTROS CORONAVIRUS MAS LOS GLICANOS QUE GENERAN 2 POSICIONES ISOMERICAS DE ACOPLE.

**Comentado [MI7]:** LOS GLICANOS DEL RBD PUEDEN PRODUCIR EL MISMO FENÓMENO

CoV-2, lo que indica el desarrollo de anticuerpos no neutralizantes que pueden tener un papel en la ADE.<sup>43</sup> CR3022, sin embargo, se une fuertemente con la proteína espiga, sin embargo, no hubo neutralización del SARS-CoV-2 en condiciones *in vitro*. CR3022 debe investigarse más a fondo para la protección *in vivo* contra el SARS-CoV-2 a pesar de su incapacidad en condiciones *in vitro*.<sup>42</sup> La inmunización contra el SARS-CoV-2 RBD en modelo de roedor mostró que solo hubo desarrollo de anticuerpos neutralizantes fuertes contra la región RBD del SARS-CoV-2 y no contra el ADE.<sup>42</sup> Se requieren más estudios para la identificación de mAbs humanos que podrían ayudar en el desarrollo de una vacuna de protección cruzada.<sup>38</sup> El cóctel de mAbs para el tratamiento de COVID-19 también podría ser una opción que mostró una buena respuesta en las enfermedades SARS-CoV y Ébola.<sup>44,45</sup> [Figura 1](#) representa el papel de los anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes en el desarrollo de ADE del SARS-CoV-2.



[Figura 1.](#)

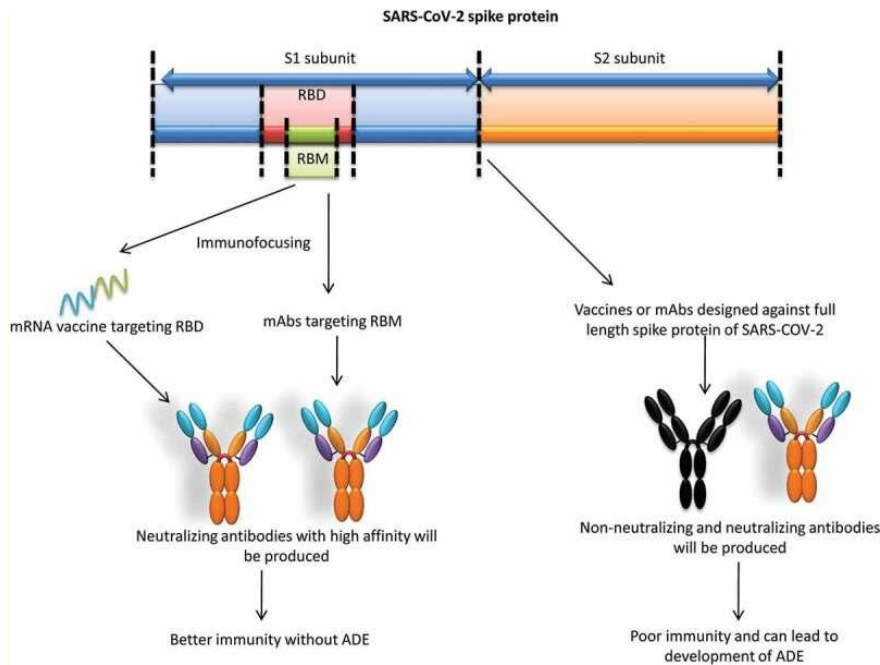
Papel de los anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes en la infección viral y mecanismo de la ADE en el SARS-CoV-2. (a) La proteína espiga del SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y se replica. ACE2 reconoce el motivo de unión al receptor en la proteína espiga y el mismo motivo de unión al receptor (RBM) es reconocido por los anticuerpos. (b) Los anticuerpos neutralizantes a una concentración óptima neutralizan el virus, mientras que los anticuerpos no neutralizantes pueden aumentar la infección. (c) Mecanismo de ADE en el SARS-CoV-2. El complejo virus-anticuerpo (neutralizante o no neutralizante) se une al receptor Fcγ en las células inmunes de la superficie como monocitos o macrófagos, lo que lleva a la entrada del virus sin el uso del receptor ACE2. Esto conduce a una mayor replicación y liberación de virus. La unión de virus-anticuerpo a FcγR también puede inducir una respuesta proinflamatoria. El ARN viral en los endosomas se detecta a través del receptor Toll-like 3 (TLR3), TLR7 o TLR8 activando la célula huésped para liberar citoquinas proinflamatorias que conducen a la inmunopatología.

[Vete a:](#)

## Consideración para el desarrollo de vacunas e inmunoterapia para el SARS-CoV-2

---

Se pueden utilizar diferentes enfoques para mitigar el problema de la ADE en la infección por SARS-CoV-2. Como los motivos de unión al receptor (RBM) en RBD del SARS-CoV-2 producen anticuerpos neutralizantes, las regiones distintas de RBM pueden protegerse mediante la glicosilación de estos epítomos.<sup>25</sup> Esto puede prevenir el desarrollo de anticuerpos no neutralizantes. Otro enfoque será el desarrollo de una vacuna o agente inmunoterapéutico dirigido solo a los epítomos neutralizantes para producir una mejor respuesta inmune. Este enfoque se denomina inmunoenfoco y se dirige solo al epítomo en el RBD para producir anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 (Figura 2). Como ya se ha informado, una vacuna desarrollada utilizando un pequeño dominio S1 del MERS-CoV obtuvo una mejor inmunidad que la proteína S de longitud completa sin el problema de la ADE.<sup>46</sup> También se puede considerar el desarrollo de una vacuna basada en la proteína N que también se encontró que se conserva entre el SARS y el MERS-CoV.<sup>47</sup> El otro enfoque de la vacuna de ARNm dirigido al epítomo específico se puede desarrollar para producir anticuerpos neutralizantes y ya se ha centrado en este enfoque ha sido proporcionado por los desarrolladores de vacunas para producir una mejor vacuna.<sup>48</sup> La comprensión clara de la RBD tanto del SARS-CoV como del SARS-CoV-2 es esencial antes de intentar desarrollar cualquier vacuna de protección cruzada. Además de la elección del objetivo del antígeno para el desarrollo de la vacuna, la elección del adyuvante, la vía de inmunización y la edad en el momento de la vacunación también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la ADE y la inmunopatología.<sup>46</sup> Se encontró que la vacuna (inactivada con formalina) contra el virus del sarampión y el virus sincitial respiratorio (VSR) que estimuló la respuesta Th2 indujo ADE. Del mismo modo, los estudios muestran que la vacuna contra el SARS-CoV y el MERS-CoV que estimula la respuesta Th1 protege contra la infección y también contra la inmunopatología.<sup>49-50</sup> Por lo tanto, las vacunas que inducen la inmunidad Th1 pueden diseñarse para mitigar el problema de ADE, pero se debe brindar atención porque el aumento de la respuesta de las células T también puede conducir a la inmunopatología.<sup>51</sup>



**Figura 2.**

Estrategias de mitigación de ADE en SARS-CoV-2. Apuntar a la proteína espiga de longitud completa puede producir una mejora dependiente de anticuerpos (ADE), mientras que el inmunoenfoque o la orientación al motivo de unión al receptor (RBM) pueden provocar anticuerpos neutralizantes de alta afinidad que pueden prevenir la ADE.

Del mismo modo, los mAbs se pueden diseñar con precisión, apuntando solo al epítipo neutralizante, reduciendo así la posibilidad de ADE y, por lo tanto, protegiendo al huésped de COVID-19. La ingeniería de anticuerpos para prevenir la interacción con FcγRs en las células inmunes puede abolir la ADE. Métodos como la mutación en la región Fc pueden bloquear la interacción de los anticuerpos contra el virus del dengue con las células inmunes.<sup>7</sup> Otro enfoque es el uso de nanocuerpos o anticuerpos de dominio único que contienen solo un dominio variable (VHH, región variable de cadena pesada) en lugar de los dos dominios variables habituales, ya que carecen de la cadena ligera.<sup>52</sup> Los nanocuerpos tienen varias ventajas como la facilidad de síntesis, una mayor afinidad con el objetivo, una mejor penetración del tejido, llega fácilmente al sitio objetivo debido a un tamaño y flexibilidad más pequeños y, lo que es más importante, debido a la falta de dominio Fc, no habría un problema de ADE.<sup>53,54</sup> Debido a la falta de vida media de la región Fc de estos anticuerpos será menor requiriendo dosis múltiples. Los nanocuerpos se pueden diseñar aún más según la necesidad y su capacidad de penetración celular se puede mejorar mediante la vinculación de estos anticuerpos con péptidos que penetran en las células.<sup>55</sup> Por lo tanto, aparte de la elección del epítipo para desarrollar mAbs, también se debe considerar la plataforma de síntesis de mAb para generar una terapia segura y protectora sin el problema de ADE. Se pueden emplear tecnologías como el enfoque de escaneo de péptidos de alto nivel, la espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio y otros enfoques computacionales para identificar epítipos asociados con ADE y los epítipos sin ADE



se pueden seleccionar para diseñar vacunas o mAbs. En una nota de precaución, los epítomos identificados desprovistos de ADE pueden no ser inmunogénicos, por lo que pueden fallar en la función principal de protección contra la infección.<sup>56</sup>

[Vete a:](#)

## Conclusiones

---

En el contexto actual, no hay una comprensión clara del virus SARS-CoV-2, desde el huésped intermedio hasta sus medidas de prevención. Por lo tanto, el papel de ADE en el SARS-CoV-2 no está claro, pero los informes anteriores sobre otros coronavirus advierten las complicaciones asociadas con ADE. Por lo tanto, se debe proporcionar el debido cuidado antes de desarrollar la vacuna y los mAbs para la profilaxis y el tratamiento de COVID-19. Para lograr una vacuna protectora y segura o un agente inmunoterapéutico, es esencial comprender claramente la dinámica de COVID-19 para que los objetivos puedan seleccionarse adecuadamente. Los estudios deben centrarse en la inmunopatología del SARS-CoV-2 para predecir el efecto de los anticuerpos en la infección posterior y también para desarrollar una vacuna universal contra el coronavirus. Para estudiar la inmunopatología, es necesario identificar el modelo animal experimental para el SARS-CoV-2 y otros estudios pueden dilucidar el papel de la ADE. Estrategias como apuntar a la RBM de la proteína S o apuntar a otras proteínas que pueden provocar anticuerpos neutralizantes de alta afinidad se pueden utilizar para el desarrollo de vacunas o inmunoterapéuticos a fin de minimizar la ADE. En resumen, un enfoque inmediato pero medido es esencial para el desarrollo de vacunas e inmunoterapias que puedan prevenir de manera segura el COVID-19 sin problemas adversos como ADE.

[Vete a:](#)

## Divulgación de posibles conflictos de intereses

---

No se revelaron posibles conflictos de intereses.

[Vete a:](#)

## Referencias

---

1. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W.. COVID-19, una infección emergente por coronavirus: avances y perspectivas en el diseño y desarrollo de vacunas, inmunoterapias y terapéuticas. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;1–7. doi:10.1080/21645515.2020.1735227. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleScholar](#)]
2. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presunta transmisión asintomática de COVID-19. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2565. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleScholar](#)]
3. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Tratamiento del COVID-19: viejos trucos para nuevos retos. *Cuidado del crit.* 2020; 24(1):91. doi:10.1186/s13054-020-2818-6. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleScholar](#)]
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 y el sistema cardiovascular. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(5):259–60. doi:10.1038/s41569-020-0360-5. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [ [GoogleScholar](#)]

5. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, Gutierrez RA, Gwee SXW, Chua PEY, Yang Q, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J Clin Med*. 2020; 9(3):p ii: E623. doi:10.3390/jcm9030623. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
6. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A. Mejora dependiente de anticuerpos de la enfermedad grave del dengue en humanos. *Ciencia*. 2017; 358(6365):929–32. doi:10.1126/science.aan6836. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
7. Khandia R, Munjal A, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Malik YS, Singh RK, Chaicumpa W. Modulación de la patogenicidad del virus del dengue / zika mediante la mejora dependiente de anticuerpos y estrategias para proteger contra la mejora en la infección por el virus del zika. *Immunol frontal*. 2018; 9:597. doi:10.3389/fimmu.2018.00597. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
8. Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, Dalderup M, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC. Muerte prematura después del desafío del virus de la peritonitis infecciosa felina debido a la inmunización recombinante del virus vaccinia. *J Virol*. 1990; 64(3): 1407–09. doi:10.1128/JVI.64.3.1407-1409.1990. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
9. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, Chen KH, Liu FT, Liu WT, Chen YM, et al. La infección por coronavirus por SARS dependiente de anticuerpos está mediada por anticuerpos contra las proteínas espiga. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 451:208–14. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.090. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
10. Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. Vacunas para la prevención contra la amenaza del MERS-CoV. *Experto Rev Vacunas*. 2016; 15(9):1123–34. doi:10.1586/14760584.2016.1167603. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
11. Hawkes RA. Mejora de la infectividad de los arbovirus por antiseos específicos producidos en aves domésticas. *Aust J Exp Bio Med Sci*. 1964; 42:465–82. doi:10.1038/icb.1964.44. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Quinlan BD, Mou H, Zhang L, Guo Y, He W, Ojha A, Parcells MS, Luo G, Li W, Zhong G, et al. El dominio de unión al receptor SARS-CoV-2 provoca una potente respuesta neutralizante sin mejora dependiente de anticuerpos. *BioRxiv Preprint*. 2020. doi:10.1101/2020.04.10.036418. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. DiLillo DJ, Palese P, Wilson PC, Ravetch JV. Los anticuerpos antigripales ampliamente neutralizantes requieren la participación del receptor Fc para la protección in vivo. *J Clin Invertir*. 2016; 126:605–10. doi:10.1172/JCI84428. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
14. Yasui F, Kohara M, Kitabatake M, Nishiwaki T, Fujii H, Tateno C, Yoneda M, Morita K, Matsushima K, Koyasu S, et al. Las células fagocíticas contribuyen a la eliminación mediada por anticuerpos del coronavirus del SARS infectado por la pulmonar. *Virología*. 2014; 454:157–68. doi:10.1016/j.virol.2014.02.005. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

15. Iwasaki A, Yang Y. El peligro potencial de respuestas de anticuerpos subóptimas en COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020. doi:10.1038/s41577-020-0321-6. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
16. Takada A, Kawaoka Y. Mejora dependiente de anticuerpos de la infección viral: mecanismos moleculares e implicaciones in vivo. *Rev Med Virol*. 2003; 13(6):387–98. doi:10.1002/rmv.405. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Lecciones inmunológicas del desarrollo de vacunas contra el virus sincitial respiratorio. *Inmunidad*. 2019; 51(3):429–42. doi:10.1016/j.immuni.2019.08.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Hohdatsu T, Nakamura M, Ishizuka Y, Yamada H, Koyama H. Un estudio sobre el mecanismo de realce dependiente de anticuerpos de la infección por el virus de la peritonitis infecciosa felina en macrófagos felinos por anticuerpos monoclonales. *Arco Virol*. 1991; 120(3–4):207–17. doi:10.1007/BF01310476. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
19. Takano T, Yamada S, Doki T, Hohdatsu T. Patogénesis de la infección por el virus de la peritonitis infecciosa felina oral tipo I (FIPV): infección por mejora dependiente de anticuerpos de gatos con FIPV tipo I por vía oral. *J Vet Med Sci*. 2019; 81(6):911–15. doi:10.1292/jvms.18-0702. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
20. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJ, Mahalingam S. Fc receptores en la mejora dependiente de anticuerpos de infecciones virales. *Immunol. Rev*. 2015; 268:340–64. doi:10.1111/imr.12367. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
21. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, Zhu H, Liu J, Xu Y, Xie J, et al. Los epítomos inmunodominantes del coronavirus sars en humanos provocaron efectos potenciadores y neutralizantes sobre la infección en primates no humanos. *ACS Infecta Dis*. 2016; 2(5):361–76. doi:10.1021/acsinfecdis.6b00006. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
22. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, Peters CJ, Couch RB. La inmunización con vacunas contra el coronavirus sars conduce a una inmunopatología pulmonar en desafío con el virus DEL SARS. *PLoS UNO*. 2012; 7:e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
23. Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, Vogel L, Lamirande EW, Sutton T, Bock KW, Minai M, Orandle M, Moore IN, et al. Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody. *PLoS Pathog*. 2017; 13:e1006565. doi:10.1371/journal.ppat.1006565. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
24. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Enfermedad mejorada inducida por virus. *Microbiol frontal*. 2018; 9:2991. doi:10.3389/fmicb.2018.02991. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
25. Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS. Avances recientes en el desarrollo de vacunas contra el síndrome respiratorio de Oriente Medio-coronavirus. *Microbiol*

- frontal*. 2019; 10:1781. doi:10.3389/fmicb.2019.01781. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
26. Padron-Regalado E. Vacunas para el SARS-CoV-2: lecciones de otras cepas de coronavirus. *Infectar a Dis Ther*. 2020. doi:10.1007/s40121-020-00300-x. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
27. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, et al. Mecanismo molecular para la mejora dependiente de anticuerpos de la entrada de coronavirus. *J Virol*. 2020; 94:p ii: e02015-19. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
28. Walls AC, Xiong X, Park YJ, Tortorici MA, Snijder J, Quispe J, Cameroni E, Gopal R, Dai M, Lanzavecchia A, et al. Unexpected receptor functional mimicry elucidates activation of coronavirus fusion. *Celda*. 2019; 176(5):1026–1039e15. doi:10.1016/j.cell.2018.12.028. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
29. Pierson TC, Fremont DH, Kuhn RJ, Diamond MS. Structural insights into the mechanisms of antibody-mediated neutralization of flavivirus infection: implications for vaccine development. *Microbio huésped celular*. 2008; 4:229–38. doi:10.1016/j.chom.2008.08.004. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
30. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, He X, Qian X, Sun Q, Hu Q, et al. Cinética viral y respuestas de anticuerpos en pacientes con COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.24.20042382. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, Dutry I, Callendret B, Escriou N, Altmeyer R, et al. Los anticuerpos contra el pico del coronavirus del síndrome respiratorio agudo antisagrado desencadenan la infección de las células inmunes humanas a través de una vía FcγR independiente de la proteasa de pH y cisteína. *J. Virol*. 2011; 85:10582–97. doi:10.1128/JVI.00671-11. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
32. Anania JC, Chenoweth AM, Wines BD, Hogarth PM. La familia humana FcγRII (CD32) de leucocitos FcR en salud y enfermedad. *Inmunol frontal*. 2019; 10:464. doi:10.3389/fimmu.2019.00464. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
33. Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, Mold C, Du Clos TW. El principal receptor de la proteína C reactiva en los leucocitos es el receptor FCGAMMA II. *J Exp Med*. 1999; 190:585–90. doi:10.1084/jem.190.4.585. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
34. Kadkhoda K. COVID-19: una visión inmunopatológica. *mSphere*. 2020; 5(2) :p ii: e00344-20. doi:10.1128/mSphere.00344-20. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
35. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al. Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus de 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *Lanceta*. 2020; 395(10224):565–74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

36. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Identificación preliminar de posibles dianas vacunales para el coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) basadas en estudios inmunológicos del SARS-CoV. *Virus*. 2020; 12(3) :p ii: E254. doi:10.3390/v12030254. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
37. Hua R, Zhou Y, Wang Y, Hua Y, Tong G. Identificación de dos epítopos antigénicos en la proteína espiga del SARS-CoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 319:929–35. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.066. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
38. Tetro JA. ¿El COVID-19 está recibiendo ADE de otros coronavirus? *Microbios e infección*. 2020; 22(2):72–73. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.006. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
39. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Estructura crio-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Ciencia*. 2020. doi:10.1126/science.abb2507. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
40. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L. Caracterización del dominio de unión al receptor (RBD) del nuevo coronavirus 2019: implicación para el desarrollo de la proteína RBD como inhibidor de la unión viral y vacuna. *Célula Mol Immunol*. 2020; 17(6):613–20. doi:10.1038/s41423-020-0400-4. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
41. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu L, Jiang S, Yang Z, Wu Y, et al. Potente unión de la proteína espiga del nuevo coronavirus 2019 por un anticuerpo monoclonal humano específico del coronavirus sars. *Emerge Microbes Infect*. 2020; 9(1), 382–85. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
42. Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee CD, So RTY, Lv H, Mok CKP, Wilson IA. Un epítopo críptico altamente conservado en los dominios de unión a receptores de SARS-CoV-2 y SARS-CoV. *Ciencia*. 2020;368(6491):630-33. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
43. Lv H, Wu NC, Tsang OT, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, So RTY, Chan JMC, Yip GK, Chik TSH. Respuesta de anticuerpos de reactividad cruzada entre las infecciones por SARS-CoV-2 y SARS-CoV. *Representante celular*. 2020; 31(9):107725. doi:10.1016/j.celrep.2020.107725. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
44. Elshabrawy HA, Coughlin MM, Baker SC, Prabhakar BS. Los anticuerpos monoclonales humanos contra los dominios HR1 y HR2 altamente conservados de la proteína espiga del SARS-CoV son más ampliamente neutralizantes. *PLoS Uno*. 2012; 7:e50366. doi:10.1371/journal.pone.0050366. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
45. PREVAIL II Writing Group, Multi-National PREVAIL II Study Team, Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, Neaton J, Neuhaus Nordwall J, Koopmeiners JS, Beigel J, Tierney J, et al. Un ensayo aleatorizado y controlado de ZMapp para la infección por el virus del Ébola. *N Engl J Med*. 2016; 375:1448–56. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]

46. Du L, Tai W, Yang Y, Zhao G, Zhu Q, Sun S, Liu C, Tao X, Tseng CK, Perlman S, et al. Introducción del índice de inmunogenicidad neutralizante en el diseño racional de las vacunas de subunidades contra el coronavirus MERS. *Nat. Commun.* 2016; 7:13473. doi:10.1038/ncomms13473. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
47. Agnihothram S, Gopal R, Yount BL, Donaldson EF, Menachery VD, Graham RL, Scobey TD, Gralinski LE, Denison MR, Zambon M, et al. Evaluación de las relaciones serológicas y antigénicas entre el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio y otros coronavirus para desarrollar plataformas de vacunas para la respuesta rápida a los coronavirus emergentes. *J Infectar Dis.* 2013; 209(7):995–1006. doi:10.1093/infdis/jit609. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
48. Peeples L. News Feature: evitar escollos en la búsqueda de una vacuna contra el COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(15):8218–21. doi:10.1073/pnas.2005456117. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
49. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, Tang X, Temperton NJ, Weiss RA, Brenchley JM, et al. Respuestas de células T al coronavirus completo del SARS en humanos. *J Immunol.* 2008; 181(8): 5490–500. doi:10.4049/jimmunol.181.8.5490. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
50. Prompetchara E, Ketfloy C, Palaga T. Respuestas inmunitarias en COVID-19 y posibles vacunas: lecciones aprendidas de la epidemia de SARS y MERS. *Asian Pac J Alergia Immunol.* 2020; 38(1):1–9. doi:10.12932/AP-200220-0772. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impacto de la mejora inmune en la terapia con globulina hiperinmune policlonal Covid-19 y el desarrollo de vacunas. *EBioMedicina.* 2020; 55:102768. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
52. Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, Robinson G, Hamers C, Songa EB, Bendahman N, Hamers R. Anticuerpos naturales desprovistos de cadenas ligeras. *Naturaleza.* 1993; 363:446–48. doi:10.1038/363446a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Wilken L, McPherson A. Aplicación de dominios variables de cadena pesada (VHHs) de camélidos en la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas y virales. *Int. Rev. Immunol.* 2018; 37:69–76. doi:10.1080/08830185.2017.1397657. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Chi X, Liu X, Wang C, Zhang X, Ren L, Jin Q, Wang J, Yang W. Los anticuerpos humanizados de dominio único neutralizan el SARS-CoV-2 dirigiéndose al dominio de unión al receptor de espiga. 2020. bioRxiv 2020.04.14.042010; Doi: 10.1101/2020.04.14.042010. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
55. Glab-Ampai K, Chulanetra M, Malik AA, Juntadech T, Thanongsaksrikul J, Srimanote P, Thueng-In K, Sookrung N, Tongtawe P, Chaicumpa W. Transcuerpos humanos de cadena única que se unen al dominio I de la proteína no estructural 5A (NS5A) del virus de la hepatitis C. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 15042. doi:10.1038/s41598-017-14886-9. [ Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

56. Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK, Church GM, Trevejo JM, Rajaniemi H. Implicaciones de la mejora de la infección dependiente de anticuerpos para las contramedidas contra el SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol.* 2020. [publicado en línea antes de la impresión, 5 de junio]; 38(7): 789–91. doi:10.1038/s41587-020-0577-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]