



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EDITORIAL

Posible efecto del «pecado antigénico original» en la vacunación frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2

Possible effect of the “original antigenic sin” in vaccination against new variants of SARS-CoV-2

En 1960, Francis¹, estudiando la respuesta a la revacunación frente a la gripe y observando que los revacunados presentaban una menor respuesta inmune que los que no se habían vacunado previamente, propuso el nombre de «pecado antigénico original» (PAO) (en inglés, *original antigenic sin*) al fenómeno que determinaba que, tras una segunda exposición a una variedad antigénica distinta del mismo virus, el sistema inmune respondía con anticuerpos de una menor intensidad y especificidad.

Este fenómeno, también denominado «paradoja de Hoskins o interferencia negativa», determina que en una nueva vacunación con cepas antigénicamente distintas del mismo virus, el sistema inmune responde básicamente con los anticuerpos ya presentes (pereza inmunológica) y, en menor medida, con los nuevos inducidos por la nueva vacuna, disminuyendo la eficacia protectora frente a esta segunda^{2,3}. De este modo la huella inmunológica dejada por el primer contacto con el virus determinará la futura respuesta frente al mismo ya que quedaría atrapado por la primera respuesta inmune¹.

El PAO se incrementa mediante la vacunación con dosis bajas de un antígeno debido a que las células B de memoria secuestran los inmunógenos que activan a las nuevas células B, a pesar de que estas últimas posean una elevada afinidad y capacidad de producción de anticuerpos frente al nuevo antígeno³. Así el PAO podría determinar la evasión inmunológica de las nuevas variantes antigénicas en aquellas personas que hayan padecido la infección o les hayan vacunado previamente con otra variante. Este efecto negativo ya se había observado con anterioridad en otras infecciones virales, a parte de la gripe, como el dengue y el papiloma²⁻⁴.

Debemos estudiar en profundidad el posible efecto del PAO en el proceso de revacunación con las nuevas variantes frente al SARS-CoV-2⁵. Se ha postulado que la distancia

antigénica explicaría de qué modo la eficacia de las vacunas pueden estar relacionadas con la vacunación previa. Así, las vacunas con variantes antigénicas alejadas no podrían ser controladas por la respuesta inmune previa que habría creado una «impronta» (*imprinting*) que determinaría la formación inicial de anticuerpos frente a la primera variante reconocida⁶.

En la revacunación, el sistema inmune utiliza la impronta inicial modificando tan solo los clonotipos de las células B, adaptándolos al nuevo antígeno; este fenómeno dejaría a los individuos con una respuesta inmune limitada y preestablecida, de modo que la revacunación obtendría una respuesta inmune siempre inferior a la inducida por el primer contacto con ese virus⁷. Este fenómeno no sería un problema si la memoria inmunológica produjera anticuerpos neutralizantes frente a los nuevos antígenos vacunales; sin embargo sí lo sería si los anticuerpos no fueran neutralizantes como los inducidos por coronavirus humanos distintos del SARS-CoV-2⁵.

Lessler et al.⁸ han propuesto una hipótesis alternativa al PAO que denominan «antigüedad antigénica» (*antigenic seniority*) para explicar la menor respuesta inmune tras una revacunación. Esta hipótesis establece la existencia de una respuesta dominante de anticuerpos como consecuencia de las exposiciones repetidas a los mismos antígenos más que la existencia de una impronta inmune frente al primer antígeno viral. Sin embargo, no parece que en el caso de los coronavirus humanos su exposición repetida determine este tipo de respuesta^{5,9}.

Debido a la constante evolución genética del SARS-CoV-2, tanto natural como por la presión inmune humana, es posible que en un futuro cercano debamos revacunar a la población con las variantes que se hagan predominantes⁹. En este contexto es esperable que el PAO dificulte la obtención de una

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.05.003>

0014-2565/© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.



protección adecuada, favoreciendo su diseminación a pesar de las vacunaciones masivas. De este modo la selección de una variante antigénica similar, ya reconocida por gran parte de la población, para una nueva vacuna podría determinar las siguientes consecuencias:

- a) La inducción del refuerzo anterior (*back-boosting*), es decir, la obtención de una inmunidad protectora aumentada en respuesta a una segunda estimulación de las células B de memoria como consecuencia de la presencia de antígenos comunes o compartidos entre ellas.
- b) La obtención de una respuesta inmune no protectora debido a la inducción de anticuerpos no neutralizantes frente a la nueva variante antigénica.
- c) La utilización de una vacuna multiantigénica podría enmascarar (*antigen masking*) la respuesta inmune protectora frente algunos componentes virales, si alguno de ellos ya lo había detectado previamente el sistema inmune⁶.

Para evaluar la eficacia de la revacunación y el posible impacto del PAO en el SARS-CoV-2, se ha iniciado un ensayo clínico en personas vacunadas con la vacuna ARNm-1273. Se van a estudiar dos posibilidades: en una de ellas las personas solo recibirán una dosis de la nueva vacuna adaptada a la variante sudafricana (ARNm-1273.351) y, en el otro, una dosis de la combinación ARN-1273 + ARNm-1273.351¹⁰. Los resultados darán información sobre el papel de la impronta antigénica previa en la cantidad y calidad de la respuesta inmune frente a la nueva variante genética del SARS-CoV-2.

En estos momentos es muy difícil adelantar el posible impacto del PAO en las futuras revacunaciones frente al SARS-CoV-2, pero debemos empezar a analizarlo y encontrar la forma de mejorar la presentación antigénica de las nuevas variantes de este virus.

Financiación

No se ha recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

Conflictos de intereses

El autor no presenta ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Francis T. On the doctrine of original antigenic sin. *Proc Am Philos Soc.* 1960;104:572–8.
2. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang JM, Gershwin ME. Original antigenic sin: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:12–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.008>.
3. Yewdell JW, Santos JJS. Original antigenic sin: how original?, how sinful? *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a038786>, a038786.
4. Noori M, Nejadghaderi SA, Rezaei N. Original antigenic sin: a potential threat beyond the development of booster vaccination against novel SARS-CoV-2 variants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2021.199>.
5. Roncati L, Palmieri B. What about the original sin of the humans versus SARS-CoV-2? *Med Hypothesis.* 2020;142, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109824>, 109824.
6. Brown EL, Essigmann HT. Original antigenic sin: the downside of immunological memory and implications for COVID-19. *mSphere.* 2021;6:e00056–21, <http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00056-21>.
7. Kelvin AA, Zambon M. Influenza imprinting in childhood and the influence on vaccine response later in life. *Euro Surveill.* 2019;24, 1900720, [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900720](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900720).
8. Lessler J, Riley S, Read JM, Wang S, Zhu H, Smith GL, et al. Evidence for antigenic seniority in influenza A (H3N2) antibody responses in southern China. *PLoS Pathog.* 2012;8, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002802>, e1002802.
9. Moore JP. Approaches for optimal use of different COVID-19 vaccines. *JAMA.* 2021;325:251–2, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3465>.
10. Safety and immunogenicity study of a SARS-CoV-2 (COVID-19) variant vaccine (mRNA-1273.351) in naïve and previously vaccinated adults 2021 [consultado 4 May 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785144>.

J. Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Facultad de Medicina (UIB), Palma de Mallorca, España

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es