

## [Información de la COVID Commons \(CIC\) Discurso Relampago](#)

Transcripción de una presentación de Rebecca Powell (Icahn School of Medicine, Mt. Sinai),  
January 31, 2023



Título: [Evaluación integral de los anticuerpos SARS-CoV-2-reactivos en la leche humana para determinar su potencial como terapéutico COVID-19 y como medio para prevenir la infección de bebés amamantados](#)

[Rebecca Powell CIC Database Perfil](#)

NSF Award #: [5R01AI158214-02](#)

[Grabación de YouTube con diapositivas](#)

[January 2023 CIC Webinar Información](#)

Transcripción Editor: Lauren Close

---

### Transcripción

#### *Diapositiva 1*

De acuerdo, soy un inmunólogo de leche humana en Mount Sinai en Nueva York. Hoy voy a hablarles de nuestro trabajo sobre la respuesta inmune de la leche humana a la infección por SARS-CoV2.

#### *Diapositiva 2*

Así que solo porque no todo el mundo viene del mismo fondo, voy a dar un poco de antecedentes sobre los anticuerpos y otras partes del sistema inmunológico en general. Así que los anticuerpos son una proteína protectora producida por las células B en respuesta a la presencia de una sustancia extraña. Reconocen y se adhieren a la sustancia extraña para que puedan ser retirados del cuerpo. Cuando esta sustancia extraña entra en el cuerpo, el sistema inmunológico lo reconoce porque sus proteínas difieren del yo y cualquier anticuerpo que pueda reaccionar con el yo no está presente y eliminado como parte del desarrollo del sistema inmunológico. Así que esas proteínas de un elemento extraño, como un virus, son muy diferentes de nuestras propias proteínas. Un anticuerpo tiene dos lados. Tiene el lado variable donde se ve el Vs aquí. Eso es lo que contacta al patógeno como SARS-CoV2, COVID-19. Esos son diferentes para cada anticuerpo - es un poco diferente. Es una región variable y así es como reconocen una proteína extraña. Luego este otro lado es la región constante o la región FC y eso es lo que mediará

algunas otras actividades antivirales y se unirá a los receptores en algunas de las células de nuestro sistema inmunológico.

### *Diapositiva 3*

Así que hay diferentes sabores de anticuerpos. Voy a hablar principalmente de IgA hoy porque IgA es aproximadamente el 90% de los anticuerpos en la leche. Pero en el suero - así que en nuestra sangre se oye sobre todo acerca de IgG, así que eso es lo que es dominante en el suero. Luego hay otros sabores en los que no entraré hoy, pero solo para que sepas que hay muchos tipos diferentes de anticuerpos y no es tan simple decir anticuerpos y terminar con ello. Hay de muchos tipos.

### *Diapositiva 4*

En la leche humana, el anticuerpo, como dije es, cerca de 90% IgA. Sobre todo, como dímero, significando dos IgAs atados juntos. La mayor parte de eso va a estar en forma secretora. Los anticuerpos secretores son poliméricos, lo que significa que tienen diferentes tipos de proteínas combinadas. En este caso, son un dímero que es principalmente cómo se encuentra IgA en la leche. Va a estar unido por otra proteína llamada cadena J que es hecha por las células B y luego envuelta en un componente secretor.

### *Diapositiva 5*

Añado que esto es una pequeña caricatura de eso. Hay dos tipos de IgA - no voy a entrar en eso hoy - pero están estructurados un poco diferentes y IgA-1 es dominante. Así que aquí se ve un dímero que es complejo por j-cadena que es hecha por las células B y eso es principalmente lo que se encuentra en la leche en términos de la composición total. Luego se envuelve como parte de su secreción en la leche en este componente secretor. Por lo tanto, el componente secretorio es crítico para la protección contra la degradación y los entornos mucosos duros como la leche, como la cavidad nasal oral de los bebés y especialmente el tracto gastrointestinal. Así que evolucionamos para tener esta forma altamente protegida de anticuerpos en nuestros fluidos mucosos porque son relativamente duros en comparación con el suero. Lo interesante es que una cosa que estamos explorando en mi laboratorio es que la IgA secretora derivada de la leche - porque se puede obtener leche en grandes cantidades - como una clase terapéutica de anticuerpos contra COVID u otros patógenos puede ser altamente eficiente cuando se necesita que esos anticuerpos sean duraderos en los entornos de mucosa áspera como el tracto respiratorio o el tracto gastrointestinal.

### *Diapositiva 6*

Anticuerpos secretorios - usted no tiene que conseguir demasiado envuelto en este diagrama, pero como dije y para los que están interesados, la forma en que obtienen su componente secretor es que en realidad cuando las células B transitan a la glándula mamaria y secretan ese dímero IgA cuando se bombea a la leche, una parte del receptor que bombea el IgA a la leche sale y esa es la cadena secretora. Eso es lo que envuelve la IgA. También tenemos IgG y otras formas en la leche. El IgT es cerca del 2% del total y eso va a venir generalmente del suero, viniendo adentro en la manera relativamente pasiva. Las células B que en última instancia

producen leche secretora IgA en realidad se originan principalmente del intestino - del tejido linfático asociado al intestino. Esto se conoce como el enlace entero-mamario y se puede imaginar que este es un mecanismo evolucionado muy importante para ayudar a los bebés a sobrevivir en un entorno. A medida que evolucionamos o en entornos de bajos ingresos hoy en día donde la medicina moderna no está disponible y lo que la persona lactante inhala o ingiere en forma de patógeno, entonces una respuesta inmune se eleva en el intestino predominantemente y luego las células B del tránsito intestinal a través de la linfáticos a la glándula mamaria y así hacer anticuerpos que son altamente duraderos en la leche. Esto realmente protege al bebé de esos mismos patógenos y evita que el bebé muera de esos patógenos.

#### *Diapositiva 7*

¿Qué es la inmunización pasiva? Cuando un bebé o un niño recibe leche humana no lo hacen - no es como si se estuvieran vacunando, no es como si se estuvieran infectando a sí mismos, pero es lo que llamamos inmunización pasiva. Esta protección anterior funciona recubriendo las membranas mucosas del área respiratoria superior de la boca del bebé y el tracto digestivo. Proporciona una capa de protección que puede impedir que las células de esa zona se infecten si el bebé está expuesto al virus. O puede mitigar esa infección, así que ralentiza la replicación viral. Este efecto es temporal y se espera que los anticuerpos se degraden o se laven en pocas horas. Esto tiene que ser rellenado con cada alimento. Los bebés obtienen su leche con mucha frecuencia, por lo que esto no debería ser un problema, pero el efecto va a depender de la dosis. Así que su bebé alimentado exclusivamente con leche materna que no recibe ningún otro alimento o líquido va a tener la capa más duradera de anticuerpos de leche. Entonces un niño que también está comiendo sólidos - no va a ser tan significativo de un efecto, relativamente hablando. Ahora bien, estos anticuerpos de la leche no pasan a través del sistema digestivo del bebé hacia el torrente sanguíneo. Usted no los detectaría en la sangre. Son una capa de las membranas mucosas.

#### *Diapositiva 8*

Nuestros estudios COVID-19 - tenemos dos de ellos. Fui financiado con un R01 para nuestro estudio de infección en 2020 como parte de la financiación de emergencia. También tenemos un estudio de la vacuna que voy a mencionar al final de mi presentación. Para nuestro estudio de infección, los participantes tuvieron una infección por PCR confirmada por SARS-CoV2. Para nuestro estudio de vacunas fueron vacunados, pero eso es un estudio separado. Pedimos alrededor de 30 mls o 1 oz de leche por muestra usando cualquier bomba que estos participantes tenían en casa y estaban cómodos con.

#### *Diapositiva 9*

La leche fue bombeada en casa de acuerdo con un horario que solicitamos. Fue etiquetado y congelado en casa y luego recogido, originalmente por mí, durante el cierre y luego por mensajería o envío por Milk Stork - una empresa de transporte de leche. Luego se diseñó como un estudio longitudinal para que la leche se obtuviera originalmente de tres a seis semanas después de la infección y luego se pidió a los participantes que continuaran extrayendo muestras mensuales durante el tiempo que pudieran.

### *Diapositiva 10*

Inicialmente, para mostrarle los resultados de nuestro estudio de infección COVID, en un subconjunto de muestras tenemos muchas muchas muestras tenemos cientos y cientos de participantes. En esta parte del estudio, analizamos la leche procesada sin diluir. Así que solo centrifugamos la leche para eliminar la grasa y las células y mantenemos la fracción de leche descremada que es lo que probamos. Analizamos a 75 participantes recuperados de COVID-19 y también utilizamos 20 muestras de leche pre-pandémica de otros estudios para formar un corte positivo en términos de anticuerpos contra el pico COVID-19. Utilizamos un ELISA que es un método muy probado y probado para ver la respuesta de anticuerpos en una solución de cualquier líquido contra cualquier proteína de interés. Obtenemos proteína recombinante, la codificamos en una placa de ensayo de plástico, y esencialmente solo miramos la respuesta de la leche contra esa proteína de pico. Podemos cuantificar cuánto anticuerpo hay.

Mirando a 75 personas - esta línea punteada es nuestro corte positivo que se basa en nuestros niveles de fondo de control pre-pandémico en este ELISA - encontramos que casi el 90% de las muestras de leche obtenidas de estos donantes recuperados de COVID-19 tenían niveles significativos de IgA específica de SARS-CoV-2. Este es un nivel de corte positivo absoluto, así que si tiene muestras de antes de una infección que no lo hicimos en el momento de este subconjunto y se puede comparar el aumento relativo para individuos particulares, En realidad es mucho más como un cien por ciento de las personas tienen una respuesta después de la infección. Nuestro límite absoluto es bastante estricto, así que en ese sentido es alrededor del 90% más allá del límite absoluto para la positividad.

### *Diapositiva 11*

Este cribado inicial 40 de las muestras de spike positivo fueron tituladas, por lo que se diluyó en serie para encontrar el título final de unión, por lo que esta es una evaluación de la afinidad y o cantidad de anticuerpos. La manera que usted hace eso como usted es usted mira básicamente qué dilución de la leche da un valor óptico de la densidad de uno así que la cantidad de luz en este ensayo de ELISA. Luego puede ver que cada uno de estos es la curva de dilución. Se puede ver cada muestra de leche, aunque positiva, se ve muy diferente porque la calidad de la respuesta difiere. Así que lo que encontramos es que de estas 40 muestras que fueron positivas en la pantalla, el 95% de ellas tenían un título de punto final positivo, por lo que eran de alta calidad. Alrededor de la mitad de esos eran lo que consideramos alto título, por lo que una alta calidad o cantidad de anticuerpos en la muestra, que es aproximadamente cinco veces el punto final de corte del título.

### *Diapositiva 12*

Alrededor del 95% también tenía anticuerpos secretores específicos de picos, que por supuesto nos interesa mucho porque es la clase más duradera de anticuerpos en la leche. Cuando hacemos nuestro anticuerpo secretorio ELISA buscamos anticuerpos. Buscamos componentes secretores para que puedan estar en IgA, podría estar en IgM, que también tiene una forma secretora. Podría ser algún otro artefacto extraño como el componente de secretaria flotante pero eso es mucho menos probable. Pero solo porque medimos IgA no significa que sepamos que es IgA secretora

hasta que también midamos anticuerpos secretorios y comparemos esos datos. Lo que también encontramos fue que alrededor del 75% de estas muestras contenían IgG específica de picos, que es la forma dominante y el suero, pero también se puede detectar en la leche. Fue muy bajo y como se puede ver solo acerca de realmente uno más allá de nuestro corte de alto título y fue generalmente una respuesta IgG bajo título. Pero es difícil detectar IgG en la leche porque en general muy poco está en la leche.

#### *Diapositiva 13*

Era muy importante era que encontramos que el IgA y los títulos secretorios del anticuerpo eran altamente correlacionados que sugirieron fuertemente que la mayoría o casi toda la IgA estaba en forma secretora. Esto es muy importante para la protección potencial del bebé. También realizamos los ensayos de la neutralización que miraron la capacidad de estos anticuerpos de bloquear realmente la infección del SARS-CoV-2. Esto fue usando un pseudovirus que es un virus inofensivo que se ha hecho para tener el pico SARS-CoV-2 unido a él y así podemos medir lo bien que los anticuerpos bloquean la infección. Lo que encontramos fue que había una potente actividad neutralizadora de COVID que se correlacionaba fuertemente con la cantidad de IgA secretora en la muestra.

#### *Diapositiva 14*

Luego, finalmente, lo que encontramos más recientemente, que es muy importante, es que la respuesta a la infección por IgA secretora de leche es muy duradera con el tiempo. Cuando tenemos puntos de tiempo de hasta 12 meses después de la infección, lo que se puede ver es que apenas hay un cambio significativo en estas 20 personas o así que hemos mirado hasta ahora. Se puede ver que cuando hacemos el análisis estadístico no hay cambio entre estos grupos en ningún momento en términos del título de punto final para la IgA secretora. Esta es una respuesta muy duradera en el tiempo después de la infección.

#### *Diapositiva 15*

Para resumir: la respuesta a la infección post-COVID-19 es la IgA secretora dominante que realmente es una respuesta clásica a la infección de la mucosa. La IgA secretora se neutraliza y es muy, muy duradera en el tiempo. No te lo mostré, pero te diré que la respuesta a la vacuna post COVID-19 es en realidad IgG dominante. Es una respuesta de inyección intramuscular clásica que no sigue esta vía mucosa en absoluto. Las vacunas contra la adenobasa como J&J y AstraZeneca tuvieron respuestas muy pobres en la leche. En realidad, se encontraron títulos muy bajos y anticuerpos secretores muy bajos para cualquier tipo de vacuna y su durabilidad fue muy limitada a lo largo del tiempo. Por lo tanto, un fuerte contraste con la respuesta a la infección de la mucosa la respuesta de inyección intramuscular fue realmente diferente y no muy duradera. Así que lo que realmente nos dice es que las vacunas que provocan una potente respuesta de IgA secretora como su respuesta clásica a la infección de la mucosa - esas vacunas son realmente necesarias. Esa es una de las metas generales de mi laboratorio es - diseñar esas vacunas con la población lactante en mente. Tenemos algunos estudios preliminares en animales hacia esa meta ahora mismo.

*Diapositiva 16*

Me gustaría agradecer a todos en mi laboratorio el Laboratorio Kramer por la proteína Medela por apoyar inicialmente los costos de envío de leche por Milk Stork. Estoy apoyado por el NIH y por supuesto nuestros donantes de leche. Gracias.