

[Centro de Información de COVID \(CIC\): Charlas científicas relámpago](#)

Transcripción de una presentación de Cassian Yee (MD Anderson Cancer Center), 26 de octubre de 2021



Título: [Inmunidad de las células T de COVID19: Desarrollo de biomarcadores y estrategias terapéuticas.](#)

Proyecto de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) #:  
[3R01CA237672-02S1](#)

[Grabación de YouTube con diapositivas](#)

[Octubre 2021 Información del seminario web del CIC](#)

Editora de la transcripción: Macy Moujabber

Traducción: Isabella Graham Martínez

---

Transcripción

Lauren Close:

*Diapositiva 1*

Me gustaría dar la siguiente bienvenida a Cassian que se une a nosotros hoy desde la Universidad de Texas en el Anderson Cancer Center. Cassian, si quieres empezar, nos encantaría escuchar tu presentación.

Cassian Yee:

*Diapositiva 2*

¿Pueden ver la pantalla por cierto? ¿Y pueden oírme? Bien, lamento haber tenido que ponerme los audifonos. Hay un poco de ruido ambiental y sé que los títulos cambian un poco, pero esta es una diapositiva que describe el tema de esta discusión en particular, que realmente está mirando a otro aspecto de la inmunidad COVID. La mayoría de la gente se ha obsesionado en neutralizar anticuerpos y respuesta serológica, y creo que como un testimonio de la flexibilidad y agilidad de los NIH, que es probablemente un oxímoron, pero creo que en este caso en particular resultó que fuimos capaces de reutilizar nuestro laboratorio y la financiación suplementaria proporcionada por el NIH para pasar de nuestro trabajo de cáncer de páncreas a COVID-19.

*Diapositiva 3*

Esta es una diapositiva muy llena, pero creo que sólo quiero señalar dos cosas aquí. Una es que la familia de los coronavirus incluye virus no patógenos. Algunos de ustedes reconocen esto. Esta nomenclatura y luego también los coronavirus patógenos. El SARS, el MERS y luego el SARS-CoV-2 que estamos discutiendo aquí.

#### *Diapositiva 4*

Sólo una breve biología para que puedan entender de qué estructuras estamos hablando cuando hablamos de respuestas de células T, y la Glicoproteína Spike es lo que se une al receptor ACE y entrega el virus. [Lo siento por eso no sé si puedo retroceder una diapositiva. Un poco desordenado allí. Ahí vamos. ] Pero entonces el coronavirus obviamente tiene una envoltura nucleocáptica de ARN y lo que voy a hablar de las proteínas estructurales frente a las no estructurales y la mayoría de las respuestas de anticuerpos directa contra las proteínas estructurales como la glicoproteína espiga y S-proteína o S-respuesta que la mayoría IgM, IgA, IgG ensayos serológicos están dirigidos contra.

#### *Diapositiva 5*

Esto es otra vez, me voy a concentrar en tres cosas. Una es la carga de antígeno en púrpura. Es de esperar que esta es una respuesta exitosa donde el aumento de la carga del antígeno induce tanto anticuerpos como respuestas de células T y luego disminuye la carga del antígeno. Ahora, obviamente, en COVID largo o en COVID que no responde a esto [uy lo siento lo hice de nuevo]- y van a ver que el antígeno persistirá y que se correlaciona con la transmisibilidad. Me concentro en la respuesta de las células T en el azul claro. Esto es un poco engañoso porque esto no representa lo que ven aquí necesariamente una respuesta protectora. Es solo una medida estructural del anticuerpo y en lo que me voy a centrar es en diseccionar la respuesta de las células T más de cerca.

#### *Diapositiva 6*

Y la pregunta es, ¿por qué estamos interesados en encontrar epítomos de células T para el SARS-CoV-2? [Y ahora simplemente va por su cuenta. ] Ok, y la razón es porque queremos entender la historia natural de la inmunidad de las células T. Es mucho más difícil medir la inmunidad de las células T que medir la respuesta serológica, y además, si se miden estas respuestas correctamente, tal vez vamos a predecir si está protegido o no o lo malo que puede ir para un individuo en particular y también el efecto de una determinada intervención.

#### *Diapositiva 7*

Por lo tanto, este es un documento, en realidad, sólo un año de trabajo. Un año y medio de trabajo. Tengo que felicitar realmente al Dr. Ke Pan y el Dr. Yulun Chiu en el laboratorio que realmente condujo esta investigación en un momento muy difícil y que está mostrando su uso.

#### *Diapositiva 8*

Lo siento, necesito un control de tiempo. ¿Cuánto tiempo tengo? Porque lo olvidé. ¿Tengo cinco minutos o diez minutos?

Lauren:

Tienes 10 minutos y estás a unos tres minutos, así que tienes mucho tiempo para expandirte.

#### *Diapositiva 9*

Sí, voy a tratar de no darle demasiado de un discurso presionado aquí, pero quiero señalar un aspecto muy importante aquí que es que cuando usted está viendo la respuesta de la célula T, usted está viendo un poco de proteína que se trajo a la superficie de la célula, que es una secuencia de nueve aminoácidos, un péptido de nueve longitudes, o un 14 [inaudible] si es una

respuesta CD8 de clase 2. Voy a centrarme en la respuesta de la célula CD8 T de clase 1. Así que la célula T CD8, a través de su receptor de células T reconoce una secuencia de nueve péptidos de aminoácidos traídos a la superficie que son pedazos y trozos de una proteína. Y esa proteína puede venir de cualquier parte.

Puede venir de la superficie, venir de proteínas no estructurales vienen de factores de transcripción, lo que tienes. Así que la respuesta de las células T es mucho más amplia que una posible respuesta de anticuerpos y el problema es que no se puede predecir lo que esto es sólo haciendo análisis cíclico [?], y creo que ese es el punto de esta discusión en el documento es que si quieres averiguar lo que ese péptido, Sabes dónde está el dinero, robas ese péptido del MHC de SARS-CoV-2 para infectar las células o expresar células y luego corres a través del tipo de espectrometría de masas, hay un montón de algoritmos que usamos para priorizar los péptidos que tenemos. Esto se supone que es una célula T con un receptor de células T y lo que estoy mostrando aquí es que no sólo sacamos el péptido sino que validamos su inmunogenicidad, lo que significa que ese péptido no sólo se procesa y se presenta en la superficie de una célula infectada por el virus, pero que puedes inducir una respuesta de células T y que la respuesta de células T proviene de células mononucleares de sangre periférica humana normal. Esa respuesta de la célula T es suficiente para reconocer una célula infectada. Por lo tanto, tiene suficiente afinidad para reconocer que el objetivo y que el péptido está presente con suficiente densidad que esta interacción ocurrió conduce a matar, y voy a hablar de la TCRT en sólo un minuto.

#### *Diapositiva 10*

Pero creo que esta es la estructura de la que estamos hablando. Este es el SARS-CoV-2 genoma ORF1a y 1b. Hay un pico de proteína que todo el mundo sabe sobre pegarse en la superficie. Y luego un montón de genes accesorios que están asociados con la estructura, recordando la cápsula nuclear de la proteína MGP, de este vamos a hablar sólo un minuto. Ahora recuerden, hay una gran parte del gen dedicado sólo a la supervivencia y función del virus SARS-CoV-2.

La proteína de la espiga, resulta que la gente ha ido y mirado las respuestas de las células T, sólo mirando esta parte de la proteína de la espiga porque, bueno, ya sabes, es accesible, vamos a por ello. Y vienen a través de un número de péptidos por lo que se puede ver estas son listas de péptidos algunos nueve o algunos más largo se muestra a lo largo de aquí y un número de diferentes individuos han publicado sobre esto y han hecho un gran problema el hecho de que hay inmunrespuestas dominantes que son respuestas principales de células T dominantes. No sólo las personas están infectadas con el SARS-CoV-2, sino que aparentemente también están en donantes sanos, y así que si nos fijamos visualmente estas barras altas aquí representan lo que los otros científicos han llamado respuestas inmunodominantes. Y resulta, oh Dios mío, que también se encuentran en individuos sanos que nunca han estado expuestos a SARS-CoV-2 como saben, así que dicen oh wow, hay alguna reactividad cruzada y así sucesivamente y esto lo hace como una gran historia. Y no estoy diciendo que no sea cierto, pero estoy diciendo que es defectuoso. Y la razón por la que es defectuosa es que la gente está tomando un montón de epítomos péptidos diferentes, y pueden ver aquí toda la lista que viene de diferentes partes de la proteína y han mirado las respuestas en los pacientes y ven respuestas variables y eso es genial y de hecho si miran en el archivo metabólico hay 2.000 epítomos de clase 1 y 1,400 epítomos de clase 2 por lo que todos ellos se predicen. Ahora, para que entiendas aún más profundamente por qué estoy un poco apasionado con esto es que puedes tomar cualquier péptido que se une al MHC muy bien, que se predice que se une. Por lo tanto, sólo un mapa a lo largo de la secuencia

de lanzar que en PBMC, vas a obtener una respuesta de células T. Ahora, si ese péptido se presenta realmente con esa respuesta de células T es relevante o no, en su mayor parte y usted sabe que esta es una declaración controvertida, probablemente, es que todos estos estudios ignoran ese hecho. Ellos sólo quieren saber esta reactividad y algunos de ellos pueden ser golpeados algunos de ellos puede que no.

#### *Diapositiva 11*

Pero decidimos, bien, vamos a ir a por ello. Vamos a ver para estos epítomos inmunodominantes, la gente se predice bien que todos están predichos. ¿Realmente generan una célula

T que reconoce el objetivo? Y por desgracia, hicimos todo este trabajo, él hizo en realidad, generar células T, los sacamos a cabo, ampliamos, los ordenamos; se puede ver que es un buen cúmulo lo que significa que son todos y sólo específico para este péptido. Ellos no reconocen el SARS-CoV-2 expresando objetivos tan cero plano, completamente plano, se puede ver que aquí, por lo que no es relevante, en lo que a nosotros respecta desde el punto de vista [murmillos]. Por lo tanto, estos se predicen, pero no provocan la respuesta de reconocimiento de la célula T.

#### *Diapositiva 12*

¿Qué hacemos en su lugar? Fuimos por el dinero. Fuimos tras el péptido. Hicimos el análisis del espectrómetro de masas. Miramos todos estos genes. Y con el fin de hacer esto lo más eficaz posible, hemos diseñado las células angio que presentan para expresar estas diferentes partes del SARS-CoV-2 y con diferentes alelos HLA para ser lo más amplio posible en una cobertura. Pueden ver que resaltamos aquí la glicoproteína de membrana proteica no estructural.

#### *Diapositiva 13*

Nosotros hicimos el análisis. Lo comparamos con la base de datos para asegurarnos de que estos genes realmente se expresan, y así es como lo sustituimos lo que solíamos usar tumores ahora pero ahora usamos la célula de ingeniería SARS-CoV-2 y luego corrimos a través de este protocolo como te expliqué antes. Generamos células T contra estos epítomos peptídicos y luego probamos que estas células T de hecho matan a la célula de ingeniería.

#### *Diapositiva 14*

Y este es un ejemplo de un espectrómetro de masa y se puede [deconfluyente? ]. Se obtiene una secuencia peptídica.

#### *Diapositiva 15*

Y esto es lo que tenemos. Bien, publicamos cinco de estos. En realidad hay 18 de estos y se puede ver que cuatro de ellos se encuentran en una proteína no estructural. Uno de ellos se encuentra en la glicoproteína de membrana, y la línea superior es la secuencia. Tomamos la secuencia de SARS-CoV-2. Lo comparamos con todas las secuencias de las otras familias de coronavirus. Vemos que hay algo de identidad y también hay algo de error. Es posible que usted sepa que si usted estuvo previamente expuesto a uno de estos- Lo siento uno de estos otros virus, todavía puede obtener una respuesta a la la célula T específica de SARS-CoV-2

#### *Diapositiva 16*

Eso es interesante. Esto es interesante, pero lo que es más interesante es que resulta estos objetivos y he mostrado de nuevo los mismos cinco objetivos aquí en la región de la proteína no estructural y también la región de la glucoproteína de memoria es que están altamente

conservados entre todas las variantes- Variante alfa, y no muestro la variante delta, sino la variante delta también. Estas son las variaciones, pero pueden ver que no hay ninguna variación. Usted sabe que es altamente conservado en parte porque las proteínas no estructurales pueden ser responsables de la actividad de la helicasa y así sucesivamente.

#### *Diapositiva 17*

Así que hicimos todo este proceso que hice antes para el inmunodominante predicho. No encontramos respuestas.

#### *Diapositiva 18*

Pero aquí lo hicimos y demostramos que, en resumen, que estas células T- que sí responden a los péptidos objetivos de flujo, pero también responden contra el [endógeno caro?] glicoproteína de membrana. Mucha matanza aquí. Mucha matanza aquí.

#### *Diapositiva 19*

Y puedo mostrarles lo mismo para los cuatro- cinco de ellos juntos. El asesinato agradable. Entonces, creemos en el multigrafo y para completar el multigrafo, lo siento por 30 segundos. El último punto que voy a hacer aquí es que vamos a sacar el receptor de células T y demostrar de hecho que el receptor de células T puede transferir especificidad. Así que aquí estamos clonando nuestra transferencia de receptores de células T, específicamente células T no específicas simplemente aleatorias [murmillos] y también reconocidas y lo hacemos.

#### *Diapositiva 20*

Se publica sólo para probar de tuercas a tornillos que sabes que la predicción no conduce a la codificación SARS-CoV-2, pero de hecho, lo que tienes que hacer es hacer el péptido eluido. Algunos de ellos se predicen, por supuesto, entre los cuatro miles son predecibles, pero hay que ir después de los específicos que se eluden y en realidad tenemos un montón ahora, no sólo contra la espiga y la proteína, pero los casos de HLA no NSP.

#### *Diapositiva 21-22*

Y creo que la pregunta que queremos responder es, ¿saben que este ensayo con un grupo más selecto de epítomos péptidos estos epítomos de células T serán relevantes para ver estas respuestas de células T con más detalle? No añades esos tres o cuatro mil y luego esperas tener algo de relevancia. Y creo que estas son las preguntas que vamos a hacer a medida que avanzamos.

#### *Diapositiva 23*

Y lo último que quiero hacer. No todo el mundo sabe de Maurice Hilleman. Es un héroe. Debería ser considerado un superhéroe. Salvó millones de vidas literalmente debido a las estrategias de vacunación que implementó para muchas enfermedades infantiles, rubéola y demás. Paperas, sarampión, rubéola. Y también, Zhang Yongzhen que literalmente dentro de 48 horas dio vuelta sobre el genoma del SARS-CoV-2 en el dominio público para el cual por nuestro impacto Pfizer, y todos los demás han hecho miles de millones de dólares haciendo estas vacunas y salvando vidas y fue gracias a su trabajo que realmente llegamos a donde estamos tan rápido

#### *Diapositiva 24*

Y sólo quiero agradecer a todos los presentes, y demostrar de hecho que este fue un suplemento que salió de una subvención para el cáncer de páncreas y condujo a este tipo de colaboración. Así que agradezco al centro por permitirnos mostrar parte de este trabajo. Muchas gracias.