

SUSCEPTIBILIDAD PARA COVID-19 GRAVE

Variantes genéticas y autoanticuerpos que inhiben la inmunidad antiviral están relacionados con COVID-19 grave

Por **David B. Beck** e **Ivona Aksentijevich**

Inflammatory Disease Section, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA.

Science, 23 de octubre, 2020

La pandemia del COVID-19 ha llevado a cambios en todos los aspectos de nuestras vidas y ha colocado a la investigación biomédica a la vanguardia. Una de las muchas preguntas urgentes que rodean al SARS-CoV-2 es la de identificar a los determinantes del espectro clínico, desde personas con enfermedad asintomática hasta los pacientes con COVID-19 grave. Hasta un 40% de las infecciones pueden ser asintomáticas, lo que sugiere que una gran proporción de personas están protegidas de la enfermedad (1). En el otro extremo del espectro está la enfermedad grave, con una tasa global de mortalidad estimada cercana al 1% (2). En las páginas 422 y 424 de este número, Zhang y colegas (3) y Bastard y colegas (4), respectivamente, reportan el análisis de > 1600 pacientes infectados con SARS-CoV-2 de > 15 países, para identificar los factores endógenos que determinan la susceptibilidad para COVID-19 severo.

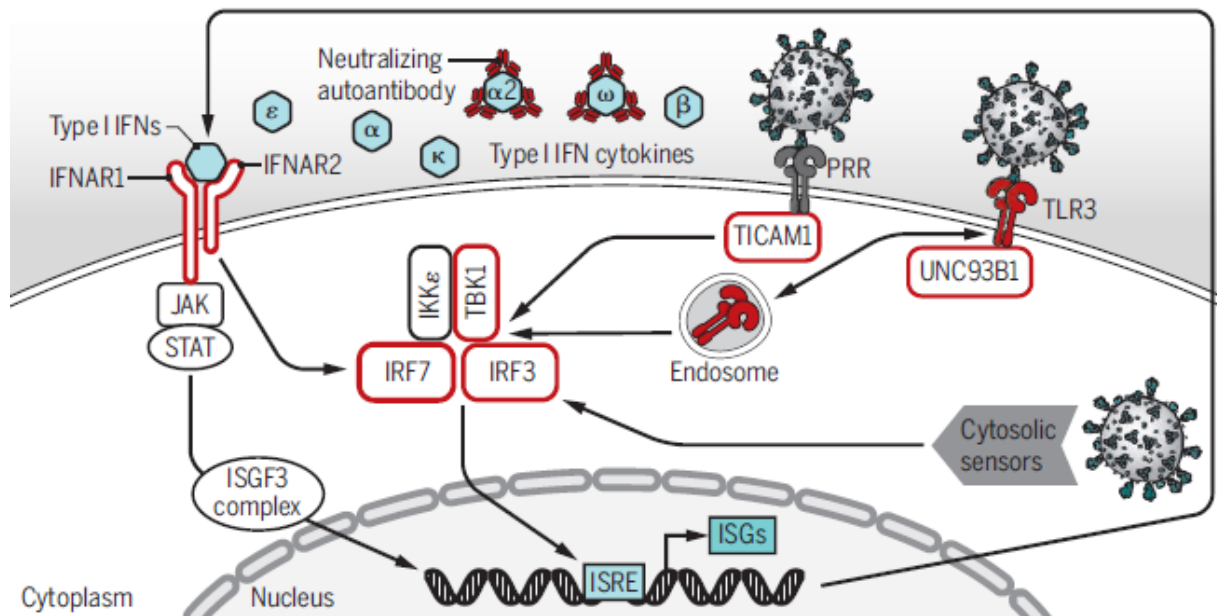
Muchos estudios se han centrado en caracterizar la heterogeneidad del COVID-19 en términos de demografía, con evidencia clara de una mayor mortalidad en hombres y en personas mayores. El sistema inmune adaptativo, que incluye tanto a las células B como a las T, ha sido recientemente reconocido por desempeñar un papel fundamental en proveer una inmunidad preexistente al SARS-CoV-2 (5-7). Estos estudios han destacado los mecanismos que protegen contra los síntomas severos pero no han revelado los factores que predisponen a la mortalidad. Consecuentemente, las respuestas inmunes adquiridas a infecciones previas pueden explicar un gran porcentaje de la variabilidad en la presentación de la enfermedad, aunque las preguntas persisten sobre los determinantes adicionales de la enfermedad, como las comorbilidades preexistentes.

También han surgido factores de riesgo genéticos del huésped, como una posible explicación de la heterogeneidad clínica, además de ofrecer datos para una potencial comprensión de las vías moleculares, para una intervención terapéutica a medida.

Los estudios a pequeña escala han mostrado la vía del interferón tipo I (IFN) como protectora contra el SARS-CoV-2 (8, 9). La vía del IFN tipo I juega un papel crucial en la mediación de las respuestas inmunes innatas a las infecciones virales. Esta familia de citoquinas se compone de 13 subtipos de IFN- α , IFN- β , IFN- ω , IFN-k e IFN- ϵ , que todos señalizan a través del receptor heterodimérico de IFN I, compuesto de los receptores IFN- α/β 1 (IFNAR1) e IFNAR2 (ver **figura**).

DetECCIÓN VIRAL POR LA VÍA DEL INTERFERÓN TIPO I

Las partículas virales son detectadas por varios PRR, incluidos los sensores citosólicos. Los IFN de tipo I son potentes citoquinas antivirales producidas por las células de la inmunidad innata. Se unen a un receptor específico de la superficie celular y envían señales a través de la vía JAK-STAT para inducir la expresión de ISG que codifican otras proteínas antivirales y diversos factores de transcripción. Los subgrupos de pacientes con COVID-19 grave tienen variantes genéticas con pérdida de función en varios miembros de la vía del IFN tipo I (rojo) o autoanticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I, específicamente IFN- α 2 e IFN- ω .



COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; IFN, interferón; IFNAR, receptor de IFN de tipo I; ISG, gen estimulado por IFN; IKK ϵ , inhibidor del factor nuclear κ B quinasa subunidad epsilon; ISRE, elemento de respuesta estimulado por IFN; IRF, factor regulador de IFN; JAK, quinasa de Janus; PRR, receptor de reconocimiento de patrones; STAT, transductor de señal y activador de transcripción; TBK1, quinasa 1 de unión a TANK; TICAM1, molécula adaptadora 1 que contiene el dominio TIR; TLR, receptor tipo Toll.

En las células hospedadoras, los IFN de tipo I se expresan en pequeñas cantidades, preparándose para combatir infecciones. Tras la infección, son rápidamente producidos por las células inmunes, como macrófagos y células dendríticas, para limitar la propagación de los patógenos. Además, los IFN de tipo I inducen la expresión de varios cientos de genes estimulados por el interferón, que pueden limitar aún más la replicación de los patógenos a través de varios mecanismos. Sin embargo, esta respuesta inmunitaria típicamente protectora, cuando se sobreactiva, puede conducir a enfermedades autoinmunes. Por el contrario, las variantes de pérdida de función en los genes que codifican miembros de la vía del IFN de tipo I conducen a inmunodeficiencias graves, caracterizadas por infecciones virales potencialmente mortales. Recientemente, múltiples estudios demostraron que la alteración de las respuestas de IFN tipo I pueden ser un sello distintivo del COVID-19 grave (10–12), pero el por qué se suprimió esta vía, permanece confuso.

Zhang y colaboradores reportan un gran esfuerzo de secuenciación genética para definir los factores de riesgo del huésped para la infección por SARS-CoV-2, analizando exomas o secuencias de

genoma de 659 pacientes con COVID-19 grave para variantes patógenas raras que podrían estar asociadas con una enfermedad potencialmente mortal. Los autores se centraron en la vía del IFN tipo I y analizaron 13 genes candidatos que previamente se han relacionado con la susceptibilidad a otras infecciones virales. Las variantes perjudiciales que pueden afectar la función genética fueron identificadas en el 3,5% (23/659) de los casos. Defectos en la expresión génica de IFN tipo I y en los niveles de proteínas se encontraron en las células de pacientes que albergaban estas variantes, demostrando recurrentes disminuciones en la actividad de esta vía en la enfermedad severa. Las cargas virales del SARS-CoV-2 fueron más altas en las células inmunes de los pacientes que en las células de los donantes sanos (que no tenía infección y eran seronegativos para SARS-CoV-2), demostrando una incapacidad para eliminar adecuadamente el virus. Juntos, estos datos implican la importancia de la señalización del IFN tipo I en defensa contra la infección por SARS-CoV-2 y sugieren que las variantes deletéreas heredadas explican un subconjunto de COVID-19 severo.

Bastard y sus colaboradores identificaron autoanticuerpos neutralizantes como otra posible causa de COVID-19 severo. Los autoanticuerpos reconocen y por lo tanto puede inhibir a las proteínas del huésped; ellos son un sello distintivo de muchas enfermedades autoinmunes y se cree que contribuyen a la fisiopatología autoinmune. Los autoanticuerpos neutralizantes contra los IFN de tipo I, principalmente IFN- α 2 e IFN- ω , se encontraron hasta en 13,7% (135/987) de los pacientes con riesgo vital por COVID-19 y se demostró que neutralizan la activación de la vía in vitro. Por el contrario, estos autoanticuerpos no estaban presentes en 663 pacientes con covid-19 asintomático o leve y solo se encontraron en 0.33% (4/1227) individuos sanos no expuestos al SARS-CoV-2. La presencia de autoanticuerpos neutralizantes se correlacionó con niveles bajos de concentraciones de IFN- α sérico. También se detectaron anticuerpos contra el IFN tipo I en muestras de sangre de algunos pacientes obtenidas antes de la infección por SARS-CoV-2, lo que indica que su producción no fue provocada por el virus en estos pacientes. Notablemente, estos autoanticuerpos inactivantes se identificaron principalmente en hombres (94%) y puede ser una causa de la mayor mortalidad específica de los hombres en ciertas enfermedades.

Analizando los pacientes con COVID-19 graves, estos dos estudios proporcionan evidencia de que los IFN de tipo I protegen contra el COVID-19 y que el limitar esta respuesta, a través de mutaciones genéticas o de autoanticuerpos, conduce a una enfermedad grave. Los autoanticuerpos contra otras citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo IFN tipo II (IFN-g), interleucina-6 (IL-6), IL-17A e IL-17F, se han encontrado en individuos sanos, en pacientes con enfermedades autoinmunes y en otras infecciones oportunistas, aunque la función de estos los autoanticuerpos no siempre se comprende (13). Estudiar los mecanismos de la inmunodeficiencia adquirida, quizás relacionado con el sexo y el envejecimiento, podría ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad las enfermedades infecciosas.

Las concentraciones de IFN de tipo I están estrictamente reguladas, con varias enfermedades autoinflamatorias monogénicas raras y trastornos de inmunodeficiencia causados por demasiada o muy poca producción de interferón, respectivamente. La gente sana puede tener respuestas de IFN de tipo I deterioradas debido a variantes heredadas de pérdida de la función en genes que codifican componentes de la cascada de señalización de IFN tipo I, pero que permanecen clínicamente en silencio hasta que encuentran virus particulares u otros microbios (8). Este puede ser el caso en pacientes con COVID-19 grave que no tienen antecedentes o historia de inmunodeficiencia clínica. Colectivamente, este trabajo tiene importantes implicaciones terapéuticas. Se están estudiando el IFN-b inhalado y terapias antivirales sistémicas para COVID-19 en ensayos clínicos (14). Los

estudios de Zhang y colaboradores y Bastard y colaboradores ofrecen una vía potencial para identificar a las personas que están en riesgo de desarrollar una amenaza infección por SARS-CoV-2 con riesgo de vida, principalmente en hombres mayores, mediante un cribado pre-sintomático de sus muestras de sangre para autoanticuerpos contra el IFN de tipo I.

La identificación de estos pacientes también puede ser importante para evitar un posible uso terapéutico de su plasma convaleciente (que contendrá los autoanticuerpos neutralizantes de citoquinas), en ensayos clínicos en curso. Además, el tratamiento con IFN- β recombinante puede no beneficiar a los pacientes con autoanticuerpos neutralizantes, mientras que puede funcionar bien para los pacientes que portan variantes de pérdida de función en los genes de IFN tipo I, distintos de IFNAR1 o IFNAR2. En los pacientes con autoanticuerpos, el tratamiento con IFN- β puede ser beneficioso porque los autoanticuerpos neutralizantes contra esta citoquina parecen ser menos comunes (4, 14). Los hallazgos de estos estudios han allanado el camino para la medicina de precisión y las estrategias de tratamiento personalizadas para COVID-19.

Lo que permanece desconocido son las contribuciones de la variación genética fuera de la vía del IFN tipo I para la defensa contra la infección por SARS-CoV-2. Además, aunque Zhang y colegas se centraron en variaciones raras de la línea germinal, en el rol de polimorfismos comunes de un solo nucleótido (SNP) y en mutaciones somáticas adquiridas en las células inmunes, que se acumulan con la edad, necesitan ser investigados. Los estudios genéticos más completos también podrían ayudar a proporcionar conocimientos sobre la contribución potencial de la variación deletérea en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2 en niños (15). Aunque los estudios de Zhang y colaboradores y Bastard y colaboradores destacan la importancia de las vías responsables de la eliminación de las infecciones, también es posible que las variantes pro-inflamatorias puedan reducir o amplificar la gravedad de la enfermedad. Por qué algunos pacientes portadores de variantes patógenas de estos genes de la inmunidad innata, como los relacionados con el gen del IFN, permanecen asintomáticos hasta su exposición a un patógeno específico probablemente se explica por la presencia de otros alelos modificadores genéticos o de factores epigenéticos. Los estudios genómicos imparciales pueden responder algunas de estas preguntas; sin embargo, necesitan expandirse a mayores más diversas poblaciones (más allá de la mayoritaria ascendencia europea) y poder así abordar la susceptibilidad al SARS-CoV-2 y a otras infecciones virales potencialmente pandémicas.

En última instancia, a través de esfuerzos colaborativos, la investigación biomédica debe ayudar y ayudará a combatir la propagación del virus mediante la identificación de personas en riesgo con pruebas de diagnóstico rápido y facilitando nuevas terapias dirigidas.

REFERENCIAS

1. D. P. Oran, E. J. Topol, *Ann. Intern. Med.* 173, 362 (2020).
2. D. M. Morens, A. S. Fauci, *Cell* 182, 1077 (2020).
3. Q. Zhang *et al.*, *Science* 370, eabd4570 (2020).
4. P. Bastard *et al.*, *Science* 370, eabd4585 (2020).
5. A. Grifoni *et al.*, *Cell* 181, 1489 (2020).
6. C. Kreer *et al.*, *Cell* 182, 843 (2020).
7. A. Sette, S. Crotty, *Nat. Rev. Immunol.* 20, 457 (2020).
8. C. I. van der Made *et al.*, *JAMA* 324, 663 (2020).

9. M. LoPresti *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 107, 381 (2020).
10. J. Hadjadj *et al.*, *Science* 369, 718 (2020).
11. P. S. Arunachalam *et al.*, *Science* 369, 1210 (2020).
12. J. S. Lee, E. C. Shin, *Nat. Rev. Immunol.* 20, 585 (2020).
13. C.-L. Ku *et al.*, *Hum. Genet.* 139, 783 (2020).
14. E. Davoudi-Monfared *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 64, e01061 (2020).
15. C. Gruber *et al.*, *Cell* 10.1016/j.cell.2020.09.034 (2020).

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)