



## Falla Respuesta Inmunológica inicial Puede Ser Mortal En Pacientes COVID-19

**C**COVID-19 mata a algunas personas y deja a otras relativamente ilesas. ¿Pero por qué? La edad y las condiciones de salud subyacentes son factores de riesgo, pero los científicos están tratando de descubrir otras diferencias, incluso en los genes o el sistema inmunológico de las personas, que pueden influir.

Recientemente, se publicaron dos estudios en la revista *Science* que muestran que las fallas en la respuesta temprana del cuerpo a la infección viral, una causada por defectos genéticos y otra por respuestas inmunes traidoras, que están detrás de algunos casos graves de COVID-19.

En el primer estudio, los investigadores identificaron ciertos defectos genéticos en algunas personas con COVID-19 grave que hacen que el cuerpo produzca menos interferones, proteínas que son parte del sistema de alerta temprana del sistema inmunológico (*Zhang y col. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 24 Sep 2020: eabd4570 DOI: 10.1126/science.abd4570*). Sin embargo, en otras personas con enfermedades graves, las propias

respuestas inmunitarias del cuerpo desactivan los interferones, según encuentra el segundo estudio publicado en línea en *Science* el mismo día (*Bastard y col. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 24 Sep 2020: eabd4585 DOI: 10.1126/science.abd4585*).

Estos defectos significan que el coronavirus que causa el COVID-19, el SARS-CoV-2, puede infectar las células sin generar señales de alarma, evitando el ataque habitual de defensas provocado por los interferones y provocando una enfermedad más grave, dicen los investigadores.

Los resultados se suman a la creciente evidencia de que las respuestas inmunes tempranas fuertes al COVID-19 son cruciales para proteger a las personas de enfermarse gravemente (*SN: 23/9/20*). Los hallazgos pueden eventualmente conducir a tratamientos que puedan ayudar mejor a las personas que se enferman gravemente, dice Brianne Barker, inmunóloga de la Universidad Drew en Madison, Nueva Jersey, que no participó en ninguno de los estudios.

Los interferones son una parte clave del sistema de alerta temprana del cuerpo (*SN: 6/8/20*). Alertan a las células no infectadas de que un virus de cualquier tipo ha invadido el cuerpo. En respuesta a los interferones, las células ponen en marcha medidas de protección, que tienen como objetivo frenar la replicación viral. Pero en una minoría de personas con COVID-19 potencialmente mortal, había un problema con ese sistema de alarma, encontraron los estudios.

En el primer estudio, el genetista de enfermedades infecciosas **Jean-Laurent Casanova** y sus colegas analizaron los planos genéticos de 364 pacientes que habían sido hospitalizados con COVID-19 grave. De otras 295 personas críticamente enfermas, los investigadores examinaron piezas más pequeñas de ADN que juntas forman mensajeros genéticos que ayudan a producir proteínas. A modo de comparación, el equipo también analizó a 534 personas levemente sintomáticas o asintomáticas.

De esos 659 pacientes gravemente enfermos, 23 tenían defectos en los genes inmunitarios que participan en la defensa viral. Por lo general, los genes identificados, se sabe que desempeñan un papel en la neumonía potencialmente mortal causada por la influenza, producen proteínas que detectan los invasores virales o alertan a las células inmunitarias para que comiencen a producir interferones. Pero las fallas en el código genético de algunos pacientes producen proteínas que no funcionan correctamente, lo que hace que el cuerpo produzca menos interferones de lo habitual. Los experimentos con células en placas de laboratorio y la medición de los niveles de interferón en sangre muestran que las personas con estos defectos genéticos no producían muchos interferones.

En otras personas con COVID-19 grave, el sistema inmunológico se vuelve contra los propios interferones para causar una enfermedad grave, encontraron **Casanova y su equipo** en el segundo estudio. De 987 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, 135 personas, o casi el 14 por ciento, tenían proteínas inmunes en la sangre que podrían unirse a los interferones.

En 101 pacientes gravemente enfermos, esas proteínas inmunes, llamadas autoanticuerpos porque reconocen partes del huésped en lugar de invasores extraños, también podrían evitar que el interferón active otras partes del sistema inmunológico. Cuando los investigadores utilizaron plasma, la parte de la sangre que contiene anticuerpos, de ocho pacientes con autoanticuerpos en placas cultivadas en laboratorio, el equipo descubrió que el coronavirus podría infectar esas células incluso en presencia de interferón.

Ninguna de las 663 personas con enfermedad leve o asintomática tenía esas proteínas. El equipo también analizó muestras de sangre tomadas de 1.227 personas antes de que comenzara la pandemia y descubrió que solo cuatro personas tenían autoanticuerpos que reconocían el interferón.

En otras personas con COVID-19 grave, el sistema inmunológico se vuelve contra los propios interferones para causar una enfermedad grave, encontraron Casanova y su equipo en el segundo estudio. De 987 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, 135 personas, o casi el 14 por ciento, tenían proteínas inmunes en la sangre que podrían unirse a los interferones.

En 101 pacientes gravemente enfermos, esas proteínas inmunes, llamadas autoanticuerpos porque reconocen partes del hospedador en lugar de invasores extraños, también podrían evitar que el interferón active otras partes del sistema inmunológico. Cuando los investigadores utilizaron plasma, la parte de la sangre que contiene anticuerpos, de ocho pacientes con autoanticuerpos en placas cultivadas en laboratorio, el equipo descubrió que el coronavirus podría infectar esas células incluso en presencia de interferón.

Ninguna de las 663 personas con enfermedad leve o asintomática tenía esas proteínas. El equipo también analizó muestras de sangre tomadas de 1.227 personas, antes que comenzara la pandemia y descubrió que, solo cuatro personas tenían autoanticuerpos que reconocían el interferón.