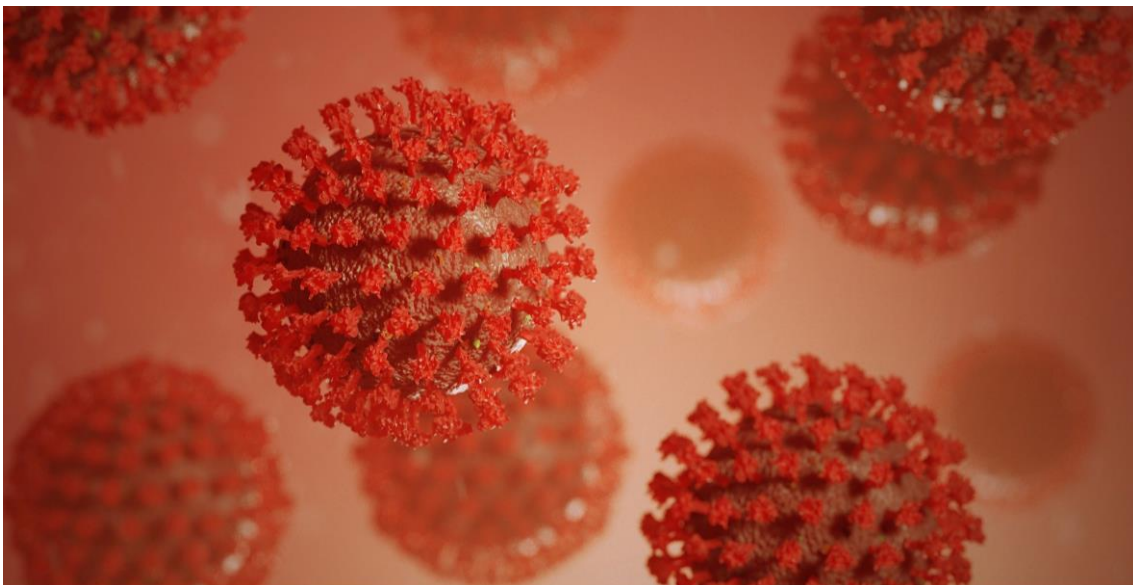


Madrid, viernes 25 de septiembre de 2020

Científicos del CSIC participan en el descubrimiento de causas genéticas e inmunitarias que agravan la Covid-19

- Más del 10% de pacientes que desarrollan Covid-19 grave, algunos de ellos jóvenes y sanos, tienen anticuerpos ‘erróneos’ que atacan al propio sistema inmunitario
- Un 3,5% de pacientes son portadores de mutaciones genéticas que afectan a su respuesta inmunitaria
- Los hallazgos pueden ayudar a comprender las bases moleculares que explicarían por qué la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres



Causas genéticas e inmunitarias agravan la Covid-19, según un estudio. / Pixabay

Un estudio internacional con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha descubierto la existencia de causas genéticas e inmunológicas que agravan la Covid-19. Más del 10 % de pacientes que desarrollan Covid-19 grave, algunos de ellos jóvenes y sanos, tienen anticuerpos *erróneos* –o autoanticuerpos- que atacan al

propio sistema inmunitario. Al menos otro 3,5% son portadores de mutaciones genéticas que afectan a su respuesta inmunitaria. En ambos grupos el resultado es básicamente el mismo: los pacientes presentan un defecto de la inmunidad mediada por los interferones tipo I, un grupo de 17 proteínas cruciales para la protección de nuestras células frente a las infecciones virales. El hallazgo podría contribuir a identificar personas con riesgo de sufrir una infección grave y a personalizar los tratamientos.

Estos descubrimientos, publicados en dos artículos en la revista *Science* ([1](#) y [2](#)), ayudan a explicar por qué algunos individuos desarrollan una infección por SARS-CoV-2, el virus causante de la Covid-19, mucho más grave que otros de la misma edad (incluyendo individuos entre 20 y 30 años sanos que requieren ingreso en UCI). Los hallazgos pueden también ayudar a comprender las bases moleculares que explicarían por qué la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres.

“Los resultados demuestran que diferencias genéticas que existen en la población pueden explicar por qué personas sanas sin enfermedades previas que se infectan con SARS-CoV2 pueden llegar a desarrollar Covid-19 muy grave”, explica la investigadora del CSIC **Anna Planas**, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), que ha participado en el estudio.

“Que más del 10% de pacientes de Covid-19 grave tenga autoanticuerpos neutralizantes significa que el propio organismo está bloqueando una importante vía de respuesta contra el virus”, añade Planas. “En estos estudios se presentan evidencias de que los pacientes ya tenían estos anticuerpos antes de la infección, lo que indica que hay personas que tendrían un bloqueo en la respuesta anti-viral que podría hacerles más susceptibles a la infección por SARS-CoV2”, añade.

“Además, que el 3,5% de los pacientes con Covid-19 grave tenga alteraciones en genes implicados en la respuesta antiviral mediada por la vía de interferón de tipo I significa que el sistema inmune de estos pacientes tiene menos capacidad para hacer frente a la infección por SARS-CoV2. Es posible que estudios genéticos en curso puedan encontrar otras variaciones genéticas que expliquen la diferente susceptibilidad de las personas a la infección por SARS-CoV2”, añade.

“Los resultados obtenidos probablemente tendrán repercusiones en el manejo y tratamiento de los pacientes con estas alteraciones, ya que permiten identificar a personas con riesgo de sufrir una infección grave y abre la vía para adaptar los tratamientos a los pacientes en función del defecto genético o molecular detectado, un ejemplo de medicina personalizada y de precisión”, comenta **Carlos Rodríguez Gallego**, del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, que ha participado en el estudio.

El enigma de los Covid-19 atípicos.

Estos resultados han sido obtenidos por investigadores del consorcio internacional [COVID Human Genetic Effort](#), en el que colaboran cientos de centros de todo el mundo. El consorcio ha recabado muestras de pacientes de todo el mundo para estudiar si pudiera haber alguna base genética que explicara las diferencias de gravedad producidas por el SARS-Cov-2. En un primer estudio, los investigadores analizaron más

de 650 muestras de pacientes hospitalizados con neumonía grave que requirieron ingreso en UCI (14% de los cuales habían fallecido) y se analizaron también muestras de 530 individuos que tuvieron una infección asintomática o leve. En este estudio se analizaron **13 genes que se sabía que eran críticos para la defensa frente al virus de la gripe**; estos genes gobiernan la inmunidad mediada por los interferones tipo I.

Los interferones tipo I son parte de la inmunidad innata e intrínseca, los componentes del sistema inmunológico que actúan inmediatamente para combatir y frenar la infección, antes de que la inmunidad adquirida o adaptativa comience a desarrollar sus mecanismos efectores de defensa, entre ellos la producción de anticuerpos, lo que tarda varios días. Los interferones tipo I son unas moléculas, del grupo de las citocinas, producidos por varios tipos de células, especialmente por células del sistema inmunológico, pocas horas tras una infección viral. Los interferones secretados son reconocidos por receptores que se encuentran en prácticamente todos los tipos celulares de nuestro organismo y desencadenan una potente actividad frente al virus.

Tras los estudios genéticos realizados en centros de secuenciación, pronto comenzó a verse que había pacientes graves que tenían variantes raras en estos 13 genes y más del 3% de los pacientes graves, tenían mutaciones que afectaban profundamente a alguno de los genes estudiados. Experimentos posteriores mostraron que las células inmunológicas de esos pacientes no producían interferones tipo I en respuesta al SARS-CoV-2. Estudios realizados en la Universidad Rockefeller mostraron, además, que las células humanas portadoras de esas mutaciones eran más vulnerables al virus y morían en mayor cantidad y más rápidamente que las células sin esas mutaciones.

Una enfermedad autoinmune que bloquea las defensas

Se conocen al menos tres tipos de enfermedades infecciosas que, además de ser causadas por mutaciones que afectan a determinadas proteínas implicadas en la inmunidad frente a esos microorganismos, pueden ser también la consecuencia de la existencia de anticuerpos producidos “erróneamente” (autoanticuerpos) frente a esas proteínas. En el consorcio se estudió por tanto si podría darse un escenario similar que predispusiera a la infección por SARS-CoV-2.

Se estudiaron 987 pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y se comprobó que más del 10% de los pacientes tenían autoanticuerpos que se unían y neutralizaban la actividad de interferones tipo I. En algunos casos, esos autoanticuerpos se encontraban ya presentes en sueros de pacientes obtenidos antes de que los pacientes fueran infectados por el SARS-CoV-2; en otros pacientes, esos autoanticuerpos fueron detectados en muestras obtenidas al inicio de la infección, antes de que, en caso de ser desencadenados por el virus, el sistema inmunológico pudiera desarrollar la producción de esos anticuerpos. Sin embargo, esos autoanticuerpos no fueron detectados en 663 individuos con infección por SARS-CoV-2 asintomática o leve. Al analizar muestras de 1.227 individuos sanos, obtenidas antes de la pandemia de Covid-19, cuatro individuos (uno de cada 300) tenían estos autoanticuerpos

“Los datos obtenidos indican que esos autoanticuerpos son la causa de la infección grave y no una consecuencia de la infección”, explica Carlos Rodríguez Gallego. “El hecho de

que la mayoría de pacientes con Covid-19 grave con estos autoanticuerpos sean varones (95%), indica que su producción podría estar relacionada con el sexo”, comenta **Javier Martínez-Picado**, investigador ICREA en IrsiCaixa (Barcelona), también autor de este artículo. “Los pacientes con estos autoanticuerpos se podrían beneficiar de tratamientos dirigidos a la eliminación de estos autoanticuerpos o de tratamientos con interferones tipo 1 frente a los cuales el paciente no tenga autoanticuerpos”, explica **David Dalmau**, investigador de la Mutua de Terrassa (Barcelona), coautor del estudio.

Jean Laurent Casanova, Helen Su, et al. **Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.** *Science*. DOI: [10.1126/science.abd4585](https://doi.org/10.1126/science.abd4585)

Jean Laurent Casanova, Helen Su, et al. **Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.** *Science*. DOI: [10.1126/science.abd4570](https://doi.org/10.1126/science.abd4570)

CSIC Comunicación