

La COVID-19 nos revela una nueva inmunodeficiencia

Jorge Laborda

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Castilla-la Mancha

El ser humano siempre desea explicaciones que hagan más aceptables los avatares de la vida y estas siempre son propuestas. Antiguamente, en épocas pre-científicas, una razón avanzada para explicar los caprichos de una u otra enfermedad, que, como la COVID-19, mataba a unos y perdonaba a otros, bien pudiera ser que las personas que se salvaban fueran puras y pías, mientras que las que sucumbían fueran mortales pecadores.

Al contrario, podría ser que los que se salvaran lo hicieran gracias a algún pacto con el diablo, mientras que los que sucumbían seguían, obedientes, la llamada del destino. En ausencia de conocimiento científico, todas las explicaciones eran igual de válidas o, mejor dicho, igual de inválidas.

Grave COVID-19 fraternal

Afortunadamente, el conocimiento acumulado durante décadas sobre las razones de las diferencias entre los seres humanos, tanto en sus cualidades de todo tipo como en sus susceptibilidades a las enfermedades, ha permitido concluir que el principal factor que las explica son los genes que nos ha tocado heredar a cada uno. Un ejemplo más que confirma esta conclusión lo proporciona, por desgracia esta vez, la COVID-19.

Ya sabemos que esta enfermedad suele afectar más gravemente a las personas de más edad. Afecta también más a hombres que a mujeres. Sin embargo, puede afectar también a personas jóvenes, e incluso a niños. En este caso, es también probable que los jóvenes afectados sean hermanos. La razón de esto ha sido estudiada por científicos de la universidad de Radboud, en Nijmegen, Holanda.

Durante el pico de la epidemia, dos parejas de jóvenes hermanos necesitaron ser ingresadas en el hospital y sometidas a ventilación mecánica. Uno de los cuatro no sobrevivió. Esta situación era sorprendente y los científicos decidieron estudiarla.

Una "letra" tuya bastará para enfermarme

Defectos en muchos genes conducen a inmunodeficiencias que impiden la correcta defensa frente a uno u otro tipo de infecciones. Puesto que los pacientes eran hermanos, los principales sospechosos eran los genes que estos compartían. Por ello, los investigadores intentaron encontrar alguna mutación compartida por los hermanos que afectara a algún gen implicado en la respuesta defensiva del sistema inmunitario frente al coronavirus. Esta intuición se reveló cierta.

La primera pareja de hermanos mostró una mutación que había eliminado unas cuantas "letras" en el ADN del gen llamado TLR-7. La ausencia de esas "letras" modificaba tan gravemente la información genética que hacía imposible la generación de la proteína a partir del ADN.

La segunda pareja de hermanos también poseía una mutación en el mismo gen, TLR-7. En este caso, la mutación afectaba a una sola de las "letras", pero también invalidaba la información del gen y hacía imposible la generación de la proteína. En este último caso, solo una letra en el genoma de esos dos hermanos marcaba la diferencia entre la vida y la muerte por infección de coronavirus, muerte que se habría producido en todos los casos en ausencia de medicina moderna.

Curiosamente, no se habían identificado antes problemas inmunitarios causados por defectos en el gen



TLR-7. Ha sido la pandemia de COVID-19 la que ha permitido descubrir este hecho.

El detector TLR-7

¿Qué función inmunitaria desempeña el gen TLR-7? Este gen es uno de los diez genes TLR con los que contamos los humanos. Estos genes producen proteínas especializadas en detectar componentes moleculares de los microorganismos.

Cuando los microorganismos pretenden invadirnos, las proteínas TLR son unas de las primeras en detectarlos y dar la alarma. Cada proteína TLR detecta un componente molecular particular. Por ejemplo, la TLR-4 detecta hidratos de carbono propios de algunas bacterias, y la TLR-5 detecta componentes de los flagelos bacterianos.

Estas últimas proteínas viajan desde la célula infectada a las células vecinas no infectadas aún y les avisan de que un virus enemigo ronda los alrededores. Esto consigue que las células vecinas cambien su estado y se preparen para hacer más difícil que el virus las infecte. Por consiguiente, en ausencia del gen TLR-7 el sistema inmunitario solo puede defenderse del coronavirus por otros medios que lleva más tiempo poner en marcha. Por desgracia, el tiempo necesario es demasiado para algunos.

Curiosamente, el gen TLR-7 se encuentra en el cromosoma X. Es uno más de los muchos del sistema inmunitario que se localizan en ese cromosoma. Esto hace a los hombres más vulnerables que a las mujeres, ya que heredar un cromosoma X defectuoso de la madre portadora es suficiente para generar la deficiencia inmunitaria en los varones. Las mujeres

La proteína TLR-7 se localiza en vesículas en el interior de las células, llamadas endosomas, y es la encargada de detectar ARN extraño que haya podido penetrar en la célula.

La proteína TLR-7 se localiza en vesículas en el interior de las células, llamadas endosomas, y es la encargada de detectar ARN extraño que haya podido penetrar en la célula. Precisamente, el genoma del coronavirus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, está formado por ARN. En ausencia de proteína TLR-7, este ARN invasor no puede ser detectado. Es como si las células fueran sordas o ciegas a la presencia de este tipo de virus.

Cuando el gen TLR-7 funciona con normalidad, la proteína TLR-7 producida, al detectar el ARN extraño, se activa y desencadena una serie de procesos bioquímicos y genéticos que ponen a las células en un estado de defensa frente a los virus. Las células pueden así disminuir la síntesis de proteínas, para impedir que las del virus que las ha infectado también se sinteticen; pueden destruir con más rapidez las proteínas detectadas como extrañas, y pueden secretar al exterior unas proteínas llamadas interferones de tipo 1.

heredan dos cromosomas X y con que tengan solo uno sano es probablemente suficiente para disponer de una protección adecuada. Esto explica por qué las parejas afectadas eran de hermanos, y no de hermanas.

Finalmente, es muy posible que variantes del gen TLR-7 que no lo inutilicen hagan sin embargo que la proteína producida lo sea en mayor o menor cantidad en diferentes personas. Posiblemente algunas variantes de TLR-7 puedan ser también más o menos eficaces para detectar el ARN del coronavirus y desencadenar los procesos de defensa frente a él. Además, variantes en los genes que participan en este mecanismo de defensa podrían también afectar a su eficacia. Así, según las variantes de esos genes que hayamos heredado seremos más o menos susceptibles a la enfermedad. Sea como sea, te deseo buena suerte con tus genes.

Referencia

Caspar I. van der Made et al. (2020). Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA. Published online July 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.13719.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768926>

