

# Autoinmunidad y COVID-19

Se puede considerar la *autoinmunidad* como la condición en la cual el organismo monta una respuesta inmune contra lo propio. Sin embargo, esta definición puede llevar a confusión, si se toma como sinónimo de enfermedad autoinmune. Si incluimos dentro de la definición de autoinmunidad cualquier respuesta inmune contra lo propio, tendríamos que hacer lo mismo con la antiidiotípica normal, que se monta con el objeto de modular la respuesta mediada por anticuerpos, por ejemplo, luego de una infección viral como así también, la de anticuerpos naturales, cuya función es la de eliminar detritus del organismo. Podríamos agregar la respuesta autoinmune contra células transformadas, también de beneficio para el huésped.<sup>1</sup> Por lo tanto, no siempre la autoinmunidad es sinónimo de un estado patológico, sino que es un proceso normal del organismo, necesario para la regulación del sistema inmune y el equilibrio macromolecular, mientras que la enfermedad autoinmune sería la manifestación clínica de un proceso autoinmune con el consiguiente daño tisular patológico. Aunque aún se desconoce la etiología exacta de las enfermedades autoinmunes, existen varios factores que se cree contribuyen a su aparición: la predisposición genética; los desencadenantes ambientales (microambiente) como las infecciones bacterianas, incluida la microbiota intestinal; hongos; virus e infecciones parasitarias, así como también agentes físicos y químicos; factores hormonales y desregulación del sistema inmunológico del huésped.

Los mecanismos sugeridos de inducción de la autoinmunidad incluyen, entre otros, el mimetismo molecular, donde la infección puede conducir a la activación de las células presentadoras de antígenos que, a su vez, pueden activar las células T autorreactivas precebadas y, por lo tanto, conducir a la producción de mediadores proinflamatorios, que, por su parte, pueden provocar daño tisular.<sup>2</sup> Otros mecanismos alternativos sugeridos incluyen tanto la propagación de epítopos como la presentación de antígenos crípticos.<sup>3</sup> También habría que considerar la respuesta inmune inicial a un péptido que es complementario a un autoantígeno. Este péptido inmunógeno complementario podría surgir de la transcripción antisentido de la hebra antisentido del gen que codifica para el autoantígeno, o podría ser similar a un péptido antisentido, que es producido por un microbio simbiótico o patógeno. Los idiotopos de anticuerpos de pépti-

dos anticomplementarios generarían una respuesta de anticuerpos antiidiotípicos, que reaccionan de forma cruzada con los epítopos de autoantígenos que son complementarios al péptido inmunogénico inicial.<sup>4</sup>

Desde los comienzos del siglo XXI los seres humanos vienen padeciendo la transmisión zoonótica de virus pertenecientes a la subfamilia de virus ARN monocatenarios positivos de la familia *Coronaviridae*. La infección por el SARS-CoV-2 es el tercer caso de aparición de un coronavirus, después del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS-CoV) en 2012.<sup>5,6</sup> En diciembre de 2019, surgió un nuevo brote de una nueva cepa de infección por coronavirus en Wuhan, China, el SARS-CoV-2. La enfermedad, que fue declarada como pandemia a principios de marzo de 2020, y sus características clínicas, evolución y epidemiología son bien conocidas hoy.

Los mecanismos patogénicos y los aspectos clínico - radiológicos compartidos entre las enfermedades hiperinflamatorias y el COVID-19 sugieren que el SARS-CoV-2 podría actuar como un factor desencadenante para el desarrollo de una rápida desregulación autoinmune y / o autoinflamatoria, que conduce a la neumonía intersticial grave en individuos con predisposición genética.<sup>7</sup>

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado a COVID-19 es similar a la exacerbación aguda en la enfermedad intersticial pulmonar en la enfermedad del tejido conectivo.<sup>8</sup> La respuesta inmune exuberante observada en el COVID-19 plantea una pregunta sobre la fisiopatología de la enfermedad: ¿es el virus SARS-CoV-2 patogénico por sí mismo o su letalidad está relacionada con una respuesta autoinmune incontrolada?

Los virus pueden tener un efecto citopático o inducir reacciones de hipersensibilidad de tipo II y de tipo IV. La hipersensibilidad de tipo II ocurre cuando los autoanticuerpos secundarios a la infección viral causan daño tisular. Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV ocurren cuando las células T preparadas para combatir la infección viral inducen inflamación o matan directamente las células diana del huésped. Estas reacciones pueden ocurrir aun si el virus tiene poco o ningún efecto citopático *per se*.

Los virus que han sido propuestos como gatillo de la enfermedad autoinmune son: Parvovirus B19, Epstein Barr-

virus (EBV) Citomegalovirus (CMV), Herpes virus 6, HTLV-1, Hepatitis A y C y virus de la Rubeola. Todos ellos llevarían a una inflamación crónica y a enfermedades autoinmunes, tales como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, Sjögren, colangitis biliar primaria, esclerosis múltiple, púrpura de Schönlein - Henoch, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, etc., con la consiguiente formación de autoanticuerpos, tales como: anti-SSA/Ro [52], anti-SSA/Ro[60], anticuerpos anti-nucleares, anti-dsDNA, anti-histonas, anti-Sm y otros.<sup>9,10</sup>

Otro mecanismo que interviene en las infecciones virales y que puede tener implicancias en el desencadenamiento de una enfermedad autoinmune sería la NETosis. La activación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) es un mecanismo antimicrobiano que interviene atrapando y matando a los patógenos invasores, minimizando el daño en las células del hospedador. Los NET son redes de fibras compuestas de ADN y cromatina que se expulsan de los neutrófilos haciendo impacto en los patógenos. La formación excesiva de NET ha sido involucrada en la respuesta autoinflamatoria en diversas enfermedades autoinmunes. Proteasas derivadas de los NET como la elastasa pueden causar la liberación de peptidilarginina deaminasa (PAD), que provoca la citrulinización de proteínas propias, que pueden llevar al desarrollo de enfermedades autoinflamatorias, volviéndolas autorreactivas y causando una cascada inflamatoria patogénica.<sup>11-13</sup>

La importancia del reconocimiento y comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes en las infecciones virales, incluido el COVID-19, que son capaces de desbalancear la homeostasis interna del sistema inmune desencadenando una enfermedad autoinmune puede ser crucial para el manejo de las afecciones a largo plazo (o inmediato), sobre todo en estos momentos de pandemia.

### Dr. Orlando Gabriel Carballo

Bioquímico, Especialista en Inmunología.

Jefe del Laboratorio de Inmunología, Hospital Carlos G. Durand, CABA.

Prof. Asociado, Cátedra de Inmunología y Microbiología, Inst. Universitario,

Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Referencias bibliográficas

1. Shoenfeld Y. Common infections, idiopathic dysregulation, autoantibody spread and induction of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1996; 9: 235-239.
2. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton LJ. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:80-94.
3. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol* 2019;45:394-412.
4. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-73.
5. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China in February 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
6. Ramadan N, Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a review. *Germs* 2019;9:35042.
7. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and / or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* 2020;19(5):102524.
8. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Hannemann M, Umatham V, Gebauer N et al. COVID-19-induced acute respiratory failure-an exacerbation of organ-specific autoimmunity?. [Internet]. medRxiv [Preprint]. 2020 [Consultado 30 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20077180v1.full.pdf>
9. Selmi C, Leung PS, Sherr DH et al; mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. *J Autoimmun* 2012;39:272-84.
10. Floreani A, Leung PSC, Gershwin ME. Environmental basis of autoimmunity. *Clin Rev Allerg Immunol* 2016;50:287-300.
11. Muller S, Radic M. Oxidation and mitochondrial origin of NET DNA in the pathogenesis of lupus. *Nat Med* 2016;22(2):126-7.
12. Apel F, Zychlinsky A, Kenny E. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2018;14(8):467-75.
13. Wigerblad G, Kaplan M. NETs spread ever wider in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020;16(2):73-4.