FALLA EN LA INMUNIDAD INNATA POR INTERFERONES TIPO I COMO SUSTRATO PATOGENICO PARA COVID-19 GRAVE

La infección por SARS-CoV-2 puede causar enfermedad respiratoria grave. Sin embargo, muchos individuos presentan síntomas leves con una patología limitada al tracto superior (TRS).

Al igual que otros virus respiratorios, la alta replicación nasofaríngea seguida de diseminación viral, en los individuos asintomáticos o presintomáticos, favorece una efectiva transmisibilidad del SARS-CoV2. Al ingresar a través de la boca o las fosas nasales el virus prolifera inicialmente en las células epiteliales allí presentes, generando una infección de varios días. Múltiples análisis a nivel unicelular sobre sobre resultados de secuenciación de ARN (scRNA-seq) han establecido blancos putativos del SARS-CoV-2 dentro de la nariz, orofaringe, u otros sectores del TRS, entre ellos células ciliadas y caliciformes, como así también más abajo (neumocitos tipo II del parénquima pulmonar). La respuesta en cuanto a la producción de interferón tipo I (IFN-I) ante la infección por SARS-CoV-2 parece ser deficiente en cultivos de células epiteliales, en paralelo a una sesgada producción de citocinas proinflamatorias.

Asimismo, se han identificado errores innatos en cuanto a la señalización vía de estos IFN-I al igual que la presencia de autoanticuerpos contra los mismos en pacientes con COVID-19, lo cual brinda una explicación viable para el déficit de inmunidad antiviral de los casos severos. Dentro de esto contexto, días atrás apareció un trabajo sobre un análisis exhaustivo de los fenotipos celulares de la mucosa nasal en los inicios de la infección por SARS-CoV-2. Se efectuaron scRNA-seq a partir de hisopados de pacientes (n = 58) tomados en los primeros momentos del episodio, para así elaborar un mapeo tanto del epitelio como de las células inmunes. La infección por SARS-CoV-2 condujo a una pérdida sustancial de células ciliadas maduras, asociada con una expansión de células secretoras, diferenciación y acumulación de células deuterosomales[[1]](#footnote-1), quizás en un intento de repoblación compensatoria ante el daño al epitelio ciliado. En las células de individuos con COVID-19 leve o moderado se observó una amplia inducción de genes antivirales, entre los cuales se hallan los respondedores al IFN-I, no así en los pacientes severos donde esta respuesta apreció silenciada (a pesar de una franca carga viral) en presencia de un reclutamiento mucoso de células mieloides bien inflamatorias, fuente principal de citocinas flogósicas como el TNF-α e IL-1β. El uso de transcriptómica permitió analizar no solo el ARN celular hospedero, sino también el correspondiente al SARS-CoV-2, a fin de rastrear el tropismo viral a subtipos epiteliales específicos e identificar las vías vinculadas con la susceptibilidad o resistencia a la infección. En su conjunto los resultados sugieren una falla temprana de la inmunidad antiviral propia de las células epiteliales nasales como defecto subyacente en la progresión hacia COVID-19 grave.

**Referencia**

Ziegler CGK et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. Cell 184: 1-21; Sept 2, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.023>

1. Deuterosoma: proteína dentro de una célula multiciliada que produce múltiples centríolos (cada cilio tiene un cuerpo basal formado a partir de un centríolo al que se ancla). [↑](#footnote-ref-1)