

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

COVID-19

**DOVEZI ȘTIINȚIFICE NOI: CARE AR FI CAUZELE
FORMELOR GRAVE DE COVID-19**



Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Dovezi științifice noi: Care ar fi cauzele formelor grave de COVID-19

La etapele incipiente ale pandemiei circulau mai multe informații care afirmau că boala COVID-19 atinge doar un grup specific al populației, printre care sunt bătrânii și persoanele cu boli cronice sau deficiențe imunitare severe. Deși această categorie a populației comportă un risc mai mare de a contracta boala, odată cu răspândirea bolii și colectarea unor date epidemiologice sistematice pe tot globul pământesc s-au observat unele particularități greu de explicat în temeiul informațiilor disponibile la moment. S-a constatat un gen răspuns individual la infecția cu virusul SARS-CoV2 care variază de la o persoană la alta, iar explicația nu poate și corelată cu factori comuni.

Un studiu realizat de cercetătorii de la Inserm (Institutul Național de Sănătate și Studii Medicale), Universitatea din Paris, Institutul Spitalului de Asistență Publică (Spitalul Necker pentru Copii AP-HP), Universitatea Rockefeller, Institutul Medical Howard Hughes (HHMI), împreună cu echipa dirijată de Pr. Guy Gorochov de la Centrul de Imunologie și Boli Infecțioase (Universitatea din Sorbona/Inerm/CNRS) a căutat un răspuns pentru diferențierea individuală a stării și gravității bolii COVID-19. Echipa franco-germană dirijată de către Jean Laurent Casanova și Laurent Abel a identificat cauzele genetice și imunologice care explică 15% dintre formele grave de COVID-19. Un punct comun găsit la acești bolnavi a fost **defectul de activitate a interferonilor de tip I**, o moleculă a sistemului imunitar care în mod normal are o puternică activitate antivirală.

Încă la începutul pandemiei cu boala COVID-19 cercetătorul Jean-Laurent Casanova și echipa sa au organizat un consorțiu internațional "*COVID human genetic effort*" cu scopul de a identifica factorii genetici și imunologici care ar putea explica apariția și răspândirea formelor grave ale maladii. Au fost urmăriți pacienții cu forme severe, unii dintre care erau incluși în cohortele Franceze Covid și CoV Contact promovate de către Inserm. Astfel la unele persoane se observă o însănătoșire ușoară și rapidă în urma infectării cu infecții precum herpesul, gripa, tuberculoza, hepatita de tip A, de vreme ce altele dezvoltă forme clinice grave, uneori fatale, probabil și datorită faptului că ar fi purtătoare de alterații genetice care decid răspunsul imunitar la infecțiile urmărite.

Considerând aceste date, **s-a presupus existența unei alterații genetice congenitale care împiedică producerea interferonilor de tip I**. Aceste molecule sunt secretate de majoritatea celulelor organismului când acesta este infectat cu un ARN viral precum SARS-CoV2. S-a observat că unul din markerii specifici de răspuns la infecții - interferonul de tip I, care în mod normal este activizat instant în caz de contaminare virală, nu a funcționat în răspunsul la infectarea cu SARS-CoV2. În plus la asemenea pacienți și concentrația virală sanguină persistentă demonstra controlul slab al replicării virale de către sistemul lor imunitar, carență care determina în continuare un răspuns inflamator ineficient și patologic.

Așadar, cercetătorii și-au concentrat analiza pe siguranța mecanismelor imunitare specifice, adică pe activitatea interferonilor (IFN) de tip I ca și molecule antivirale

puternice, pentru care la anumiți pacienți s-au observat anomalii genetice care **diminuează producerea interferonilor de tip I** (la 3-4% din formele grave), iar la alți pacienți s-au constatat chiar **maladii autoimune care blochează acțiunea interferonilor de tip I** (defect prezent la 10-11% din pacienții cu forme grave). Ansamblul acestor descoperiri ar explica per total 15% din formele grave de COVID-19.

Primul articol publicat în acest sens de revista *Science*¹ descrie la pacienții cu forme severe de COVID-19 anomalii prezente în 13 gene, unele deja cunoscute pentru implicarea lor în răspunsul imun controlat de către interferonul de tip I împotriva virusului gripal. Mutațiile la nivelul acestor gene sunt cauza unor forme severe ale gripei. Aceste variații genetice sunt prezente și la adulții care nu au fost bolnavi anterior, în mod principal de gripă. Consecința principală a acestor mutații este defectul de producere a interferonului de tip I, fapt confirmat prin datele obținute în laboratoarele Institutului de Studii Saint Louis după colectarea celulelor de la un pacient purtător al mutației în gena IRF7.

Prin urmare, **indiferent de vârstă, persoanele purtătoare de aceste mutații au un risc mai ridicat de a dezvolta o formă potențial mortală de gripă sau boală COVID-19. O metodă simplă și rapidă de detectare a persoanelor cu acest risc sporit este un test de dozare serică a interferonilor de tip I prin tehnica digitală ultrasensibilă ELISA** (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* - dezvoltată în 1971 la Universitatea din Stockholm), utilizată și de către echipa lui Guy Gorochov la Centrul de Imunologie și Maladii Infecțioase.

Administrarea precoce de interferon de tip I la acești pacienți ar putea fi o pistă terapeutică eficientă de combatere a formelor grave de COVID-19, aceste medicamente fiind disponibile pe piață de peste 30 de ani și lipsite de efecte secundare majore, dacă sunt administrate pentru perioade scurte.

În al doilea studiu publicat în *Science*² cercetătorii au observat la 101 din cei 987 pacienți cu forme grave de infecție COVID-19 (suferind de pneumonie potențial mortală) titre elevate de anticorpi sanguini împotriva interferonului de tip I din corp (autoanticorpi), aceștia fiind capabili să blocheze acțiunea antivirală a moleculelor de interferon de tip I: 49 pacienți prezintă anticorpi împotriva IFN- ω și IFN- $\alpha 2$, 45 pacienți comportă anticorpi doar împotriva IFN- $\alpha 2$ și 41 - doar împotriva IFN- ω . La oameni se cunosc 17 tipuri de interferoni de tip I (IFNS): IFN- α (cu 13 subtipuri), IFN- ω și IFN- β , IFN-epsilon și IFN-kappa. Acești auto-anticorpi sunt prezenți la peste 10% din pacienții care au dezvoltat o pneumonie gravă ca urmare a infectării cu SARS-CoV2, dar au fost observați și la pacienții suferinzi de alte patologii, pentru care urmau tratament de urată la Spitalul Public al Universității din Sorbona și înaintea începerii epidemiei. Acești auto-anticorpi sunt absenți la persoanele care dezvoltă o formă benignă a bolii COVID-19 și

¹ <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/09/29/science.abd4570>

² <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/09/23/science.abd4585>

sunt rar atestați în populația generală. Prezența lor anulează efectul interferonilor de tip I împotriva virusului SARS-CoV2. Producerea de anticorpi împotriva propriului sistem imunitar este și un probabil indicator de alte alterații genetice care urmează a fi studiate.

O posibilă modalitate de tratament pentru persoanele care produc autoanticorpi ar putea fi plasmafereza (extragerea componentelor sangvine care conțin acești anticorpi) sau tratamente care pot reduce producerea acestora de către limfocitele B.

Analiza unui eșantion de control compus din 1227 persoane sănătoase a permis evaluarea prevalenței autoanticorpilor împotriva interferonului de tip I ca fiind 0,33% în populația generală - o cifră de 15 ori mai inferioară decât cea observată la pacienții cu forme grave de COVID-19. Aceste rezultate indică necesitatea testării acestor anticorpi la populația generală pentru o studiere aprofundată și pentru o posibilă delimitare a populației cu risc ridicat.

În aceeași publicație se anunță că din 101 pacienți care aveau anticorpi împotriva propriului interferon de tip I, 95 erau bărbați. Această proporție extremă este superioară celei observate la pacienții cu forme grave ale bolii COVID-19 care nu aveau acești anticorpi neutralizanți. Pe de altă parte, una dintre cele 6 femei care aveau prezenți în ser autoanticorpii în cauză, suferea de o boală genetică - *Incontinentia pigmenti*, iar gena care produce această maladie este legată de cromozomul X ce diferențiază sexul feminin de cel masculin. Aceste date sugerează că producerea de autoanticorpi poate fi legată de cromozomul X.

Proporția exagerată de bărbați la care s-au depistat acești anticorpi contrastează cu proporția mult mai scăzută de bărbați în populația care suportă forma asimptomatică a bolii COVID-19 - doar 28%. S-a constatat că 49,5% din pacienții la care s-a depistat prezența acestor anticorpi aveau o vârstă de peste 65 de ani, în comparație cu proporția de 38% din restul coortei, ceea ce sugerează că frecvența prezenței acestor autoanticorpi crește o dată cu vârsta.

Sursele:

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/09/29/science.abd4570>

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/09/23/science.abd4585>

