



Dra. Elizabeth Olivares Martínez
Departamento de Inmunología y Reumatología,
INCMNSZ
eliolivares@live.com

Mimetismo molecular, autoinmunidad y COVID-19

Las enfermedades autoinmunes son padecimientos crónicos causados por la pérdida de la tolerancia inmunológica hacia componentes propios del organismo (autoantígenos), lo que conlleva un daño generalizado u órgano específico. Dentro de los principales factores involucrados en la patogénesis de estas enfermedades están la genética y los factores ambientales y, de estos últimos, las infecciones y la exposición a patógenos tienen un papel relevante, ya que están involucrados en la iniciación y exacerbación de estas enfermedades.

Actualmente, se han descrito varios mecanismos a través de los cuales se puede entender este proceso; uno de ellos es el **mimetismo molecular** (quizá el más relevante), el cual, tras una infección, ocurre la activación y expansión de los linfocitos T y B (células del sistema inmune) para tratar de eliminar al patógeno. Sin embargo, estas células pueden reconocer componentes propios que son similares a ciertos componentes de los agentes infecciosos; a este fenómeno se le conoce como reactividad cruzada, generando así una respuesta autoinmune. Otro mecanismo es la **propagación del epítipo**, en el que los linfocitos T autorreactivos (células que reconocen a componentes propios) se activan por autoantígenos liberados de forma secundaria al daño inicial. Un tercer mecanismo es a través de la **activación por espectador**, en ella, la activación y expansión clonal de las células T autorreactivas es mediada por las citocinas generadas durante el proceso de inflamación en una infección y, a diferencia del mimetismo molecular y la

propagación del epítipo, este proceso activa a las células autorreactivas con diferentes especificidades, por lo que el rompimiento de la tolerancia inmunológica es a través de una respuesta policlonal no específica.

Existen múltiples ejemplos de mimetismo molecular aplicados a diferentes modelos de autoinmunidad, por mencionar algunos; se ha encontrado una similitud en ciertas proteínas de citomegalovirus y del virus de Epstein Barr con el epitelio de las glándulas salivales en síndrome de Sjögren; proteínas de *Chlamydia pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* B en diabetes mellitus tipo 1; la polimerasa del virus de la hepatitis B con la proteína básica de mielina en esclerosis múltiple; los antígenos de *Streptococcus* beta-hemolítico grupo A con la miosina (presente en el tejido cardíaco, tejido sinovial, piel y sistema nervioso central) en enfermedades reumáticas.

Sin embargo, ninguno de los mecanismos mencionados anteriormente, en conjunto o individualmente, son capaces de detonar por sí solos una enfermedad autoinmune. Esto es claro, ya que no todos los afectados por infecciones desarrollan dicha enfermedad. Es aquí donde toma importancia el concepto del “terreno fértil”, en donde los mecanismos relacionados con el medio ambiente deben llevarse a cabo en un terreno “apto” para desarrollar el proceso de autoinmunidad, el cual dependerá de la susceptibilidad genética del individuo, de las características de su sistema inmune y del medio ambiente que lo rodea.

En este sentido, en las primeras descripciones de la infección por SARS-CoV-2, se observó una importante respuesta autoinmune desencadenada por este virus, así como las manifestaciones atípicas que se pueden presentar aún varios meses después de la infección. Se ha documentado en cohortes de pacientes que tuvieron COVID-19 la persistencia de anticuerpos anti-celulares, factor reumatoide y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína 1, solo por mencionar algunos, inclusive un año después de la infección. En ciertos casos se vio la asociación entre niveles de autoanticuerpos y trombosis en pacientes con COVID-19 grave. Es relevante que, en los últimos cuatro

años, han surgido una gran cantidad de reportes que muestran que COVID-19 podría favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Por ejemplo, en niños, el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, con cuadros muy similares a la enfermedad de Kawasaki, tuvo un incremento importante en la incidencia durante el 2020; en la mayoría de los casos, los pacientes eran positivos para SARS-CoV-2. En adultos, se vio un incremento de enfermedades autoinflamatorias relacionadas con COVID-19, la más frecuente Guillain-Barré, seguida por vasculitis sistémica, citopenias, vasculitis relacionadas con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, enfermedad de Crohn, enfermedad mixta del tejido conectivo.

Tenemos varias evidencias para sospechar que el desarrollo de autoinmunidad por SARS-CoV-2 es a través del mimetismo molecular por: 1) la homología entre el proteoma humano y el SARS-CoV-2; 2) la reactividad cruzada de los anticuerpos en los pacientes con COVID-19 contra epítipos humanos y virales; 3) la asociación epidemiológica entre el SARS-CoV-2 y el desarrollo de autoinmunidad; 4) y la generación del síndrome de Sjögren en modelos murinos por inoculación de SARS-CoV-2. Sin embargo, se requieren más estudios, tanto en modelos de animales como en cohortes longitudinales en humanos, para poder corroborar esta asociación.

Referencias

- Sharma C & Bayry J. *High risk of autoimmune diseases after COVID-19*. *Nat Rev Rheumatol*. 2023; 19:399-400
- Herrán RM, Ramírez-Santana C, et al. *Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19*. *J Autoimmun*. 2023;139: 103070
- Hileman CO, Malakooti SK, et al. *New-onset autoimmune disease after COVID-19*. *Front Immunol*. 2024; 8; 15:1337406