

EVOLUCIÓN DEL SISTEMA INMUNE: de la Peste Negra al Covid-19

MARIO DE LA PIEDRA WALTER

Cinco años han pasado desde la pandemia de SARS-CoV-2 y, para los que no sufren los estragos del COVID-persistente, el 2020 parece tan solo un mal recuerdo. Los peores años en la historia siempre se han relacionado con las épocas de pandemias. Basta recordar el año 1349, cuando la peste negra borró la mitad de la población europea, o el año 1918, cuando la influenza H1N1 o "muerte púrpura" acabó con la vida de más de cincuenta millones de personas.

Para el historiador medieval, Michael McCormick, el año 536 se perfila como candidato al más infame. Después de la erupción de un volcán en Islandia, grandes cantidades de azufre se acumularon en la estratósfera y bloquearon la luz solar hasta por dos años, lo que produjo una caída drástica de la temperatura global (invierno volcánico).

Según Cassidorus, un estadista romano, "los rayos del sol eran débiles y de color azul, a medio día no se veían las sombras de los objetos, la luna llena estaba vacía de esplendor y todas las estaciones parecían estar mezcladas." Esto afectó las cosechas, lo que provocó una terrible hambruna.



En el año 541, debido a la alta mortandad y malas condiciones higiénicas, la *plaga justiniana* - la primera plaga bubónica - se extendió por Oriente Medio hasta llegar a Europa y al norte de África a través del mediterráneo. Se estima que la enfermedad persistió en áreas tan lejanas como Irlanda y Persia por más de dos siglos, acabando con hasta el 25% de la población mundial en el siglo VI.

Al segundo brote, en el siglo XIV, se le bautizó como *peste negra*, la pandemia más mortífera de la que se tiene registro. Se estima que, en toda la historia, la plaga ha matado a más de doscientos millones de personas. En 1893 un bacteriólogo ruso, Waldemar Haffkine, desarrolló una vacuna que redujo el riesgo de contraer la plaga hasta en un 50%.

Con los avances en las medidas higiénicas, las campañas de vacunación y el desarrollo de los primeros antibióticos, la plaga se convirtió en una enfermedad endémica en algunos países de Asia, lo que supuso el fin de varios siglos de epidemia.



Yersinia pestis, la bacteria responsable de la plaga (llamada neumónica cuando afecta los pulmones y bubónica cuando afecta los ganglios linfáticos) y que se transmite por las pulgas, es posiblemente uno de los microorganismos más estudiados. Descubierta en 1894 por Alexandre Yersin, un bacteriólogo suizo, su mortalidad es relativamente baja si se trata apropiadamente con antibióticos (11%). Sin embargo, la evolución natural en variantes resistentes a los medicamentos hace de *Yersinia pestis* un peligro constante, con brotes alarmantes en países como la República Democrática del Congo, Madagascar y Perú. Al año se reportan alrededor de 600 casos de peste alrededor del mundo. En febrero del 2024 en los Estados Unidos, uno de los países más desarrollados, se reportó la muerte por peste bubónica de un hombre en Oregón contagiado por su mascota.

Así como cambios genéticos en la bacteria le han permitido ser más resistente, el sistema inmune del ser humano también ha evolucionado para hacerle frente. Después de todo, compartimos una larga historia con *Yersinia pestis*. En las islas británicas, por ejemplo, se halló ADN de esta bacteria en esqueletos del periodo neolítico. Dado que la plaga bubónica se extendió a casi todos los continentes, es posible que haya generado una presión de selección donde los sobrevivientes transmitieron a las generaciones siguientes las variaciones genéticas que les permitieron sobrevivir.

El sistema antígeno leucocitario humano (HLA por sus siglas en inglés) es un grupo de genes que regulan la producción de proteínas en la superficie de la membrana celular, lo que resulta importante para coordinar la respuesta inmune. Estas proteínas sirven como presentadoras de antígenos para identificar a patógenos invasivos y dirigir a las células de defensa contra ellos.

Variantes en los genes del HLA pueden influenciar la eficacia de la respuesta inmune y, en algunas ocasiones, mejorar las defensas contra ciertos organismos. Es probable que alguna de estas variantes otorgara una ventaja para sobrevivir a los brotes de peste bubónica. En un cementerio alemán del siglo XVI, en la ciudad medieval de Ellwangen, científicos secuenciaron el genoma de treinta y seis esqueletos y lo compararon con el de la población actual.

El sistema antígeno leucocitario humano (HLA por sus siglas en inglés) es un grupo de genes que regulan la producción de proteínas en la superficie de la membrana celular, lo que resulta importante para coordinar la respuesta inmune. Estas proteínas sirven como presentadoras de antígenos para identificar a patógenos invasivos y dirigir a las células de defensa contra ellos.



Descubrieron que variantes en HLA que otorgaban mayor protección contra la plaga se podían encontrar entre los habitantes modernos. Otro estudio en cementerios del norte de Europa de personas que murieron antes, durante y después de la plaga del siglo XIV, encontró que los individuos con una variante en el gen *ERAP2* tenían el doble de probabilidad de sobrevivir a la enfermedad que los que no la tenían. Al final de la pandemia europea, hasta un 50% de los individuos cargaban con esta variante.

Se cree que estos mismos cambios genéticos en el sistema inmune, que alguna vez otorgaron mayor protección contra la plaga, son la causa de muchas de las enfermedades autoinmunes actuales en donde las células de defensa reconocen como 'extrañas' a otras células del cuerpo y las atacan.

La variante "protectora" del *ERAP2* es conocida por ser un factor de alto riesgo para padecer la enfermedad de Crohn, una inflamación crónica del tubo digestivo que produce dolores intestinales, úlceras y sangrado, y que se asocia a una desregulación del sistema inmunológico.

Del mismo modo, esta variante está presente en la artritis reumatoide, una enfermedad que inflama y destruye las articulaciones. Es decir, la mutación que hizo posible combatir mejor a *Yersinia pestis* originó un sistema inmune más propenso a errores de autorreconocimiento.

Durante la pandemia del COVID-19, el gen *ERAP2* cobró otra vez relevancia. La misma variante que otorgaba protección contra la peste bubónica se asoció a menores probabilidades de enfermar gravemente de COVID, aunque se desconoce el mecanismo. Esto es un ejemplo de como un mismo gen puede tener efectos distintos en diferentes enfermedades. Conforme seamos sometidos a presiones de selección, nuestras defensas seguirán evolucionando. Estudiar la evolución del sistema inmune nos permite entender nuestra respuesta a enfermedades modernas y nos otorga herramientas de prevención ante futuras amenazas.



BIBLIOGRAFÍA

- Swali, P., Schulting, R., Gilardet, A. et al. *Yersinia pestis* genomes reveal plague in Britain 4000 years ago. *Nat Commun* 14, 2930 (2023).
- Klunk, J., Vilgalys, T.P., Demeure, C.E. et al. Evolution of immune genes is associated with the Black Death. *Nature* 611, 312–319 (2022)
- Cox D. How the bubonic plague rewired the human immune system. BBC (2024)

MARIO DE LA PIEDRA WALTER
Médico por la Universidad La Salle y neurocientífico por la Universidad de Bremen. En la actualidad cursa su residencia de neurología en Berlín, Alemania.