

COVID-19: els sexes i evolució, a la defensiva

per PAU CARAZO I FERNANDO GONZÁLEZ-CANDELAS

Ser home és factor de risc en la COVID-19, causada pel tristament famós SARS-CoV-2. Encara que no disposarem d'estadístiques precises fins superada la pandèmia, el Centre Europeu de Prevenció i Control de Malalties estima que la taxa de pacients en estat crític és 2,7 vegades superior en homes. L'entrada del SARS-CoV-2 en les cèl·lules humanes depèn críticament dels enzims ACE2, que actua com el receptor d'entrada dels virus a la cèl·lula, i TMPRSS2, que modula l'afinitat del virus per l'ACE2. Encara que preliminar, les dades disponibles suggereixen que les diferències de letalitat del virus podrien estar lligades en part a l'expressió diferencial del gen que codifica l'ACE2 en dones i homes,¹ així com a possibles efectes de la testosterona en la transcripció de la proteïna TMPRSS2. Més enllà de la COVID-19, la veritat és que l'existència de diferències sexuals en la susceptibilitat enfront de malalties infeccioses no és en absolut una anomalia. Un home amb infecció aguda per HIV presenta major càrrega viral que una dona (entorn d'un 40 % superior) i la letalitat de moltes malalties infeccioses és major en homes que en dones: 1,5 vegades major per a la tuberculosi, fins a 5 vegades major per al virus del papil·loma humà (VPH) o el doble en el cas del virus Epstein-Barr.

La medicina avança amb passes de gegant en la comprensió dels mecanismes fisiològics que hi ha al darrere d'aquestes diferències, deguts en gran manera a aquest efecte dels cromosomes i hormones sexuals en el desenvolupament del sistema immunitari. El sistema immunitari consta de dos mecanismes fonamentals de defensa davant d'un patògen: la resposta innata i l'adaptativa. La resposta immunitària innata té a veure amb mecanismes d'acció immediata davant d'un patògen, com els macròfags fagocítics, que engullen literalment els patògens, o la inflamació del teixit, que ajuda a combatre la infecció. La resposta adaptativa és molt més complexa i es basa en el desenvolupament d'anticossos específics davant de cada patògen en particular. Doncs bé, les dones es caracteritzen per respostes immunitàries innates i adaptatives generalment més fortes que els homes, la qual cosa fa que

tendisquen a desfer-se dels patògens més ràpidament i eficaçment, i que responguen millor a les vacunes. Per exemple, les dones presenten més del doble d'anticossos després de vacunar-se contra la grip. Entendre aquestes diferències resulta imprescindible per a combatre eficaçment les malalties infeccioses, però ens diu molt poc sobre per què es donen en un primer lloc. És ací on la biologia evolutiva té molt a oferir.

Les diferències sexuals exposades més amunt tenen el seu reflex al llarg de l'arbre de la vida. El sistema immunitari de mascles i femelles ha evolucionat de forma similarment diferent en moltes espècies, des dels eriçons de mar fins a les gallines passant per insectes, rèptils i mamífers. Per a comprendre el per què d'aquesta evolució diferencial és necessari entendre dos compromisos indefugibles en l'evolució del sistema immunitari. En primer lloc, un sistema immunitari és molt costós de produir i, per tant, es desenvolupa a costa d'altres funcions biològiques, com la reproducció. Quanta energia es pot dedicar al desenvolupament del sistema immunitari dependrà, per tant, de la seua importància per a l'eficàcia biològica d'un organisme. Un sistema immunitari fort serà capital en espècies que hagen de fer front a molts patògens al llarg de la seua vida. Això, al seu torn, dependrà de l'ecologia, que condicionarà la càrrega de patògens en l'ambient, i de la longevitat i complexitat social d'una espècie, que determinaran la facilitat amb la qual es transmetrà un patògen quan es produïssa una infecció. Les rates penades, per exemple, són reservoris naturals de virus per motius relacionats amb la seua elevada longevitat i sociabilitat. D'una banda, arriben a viure fins a quaranta anys en la naturalesa (per a la seua grandària corporal, divuit de les úniques dinou espècies de mamífers que viuen més que els humans són rates penades). Per l'altre, formen complexes colònies de fins a vint milions d'individus, com la que es troba a la reserva de Bracken Cave (Texas, els Estats Units), el paradís d'un virus. A més, un sistema immunitari s'enfronta al desafiament permanent d'haver de combatre cèl·lules nocives i alhora tolerar cèl·lules beneficioses en l'organisme. Si és molt reactiu i agressiu davant de patògens externs pot acabar atacant les seues pròpies cèl·lules (malalties autoimmunes) o bacteris mutualistes beneficiosos.

Davant d'aquest desafiament, i de manera consistent al llarg de l'arbre de la vida, l'evolució sembla

¹ Diferències d'expressió en aquest mateix gen també podrien explicar, almenys parcialment, l'efecte de l'edat i l'especificitat del virus per determinats teixits, però no tractarem ací aquests temes.

«De manera consistent al llarg de l'arbre de la vida, l'evolució sembla haver donat una major importància al sistema immunitari de les femelles»



«L'existència de diferències sexuals en la susceptibilitat davant de malalties infeccioses no és en absolut una anomalia»

haver donat una major importància al sistema immunitari de les femelles. Per a començar, perquè el sexe que inverteix més a cuidar la descendència (típicament les femelles) es veurà afavorit per un sistema immunitari més robust que el sexe que inverteix més a reproduir-se ràpidament i molt (típicament els mascles). Mentre que per a les femelles sol resultar fonamental mantenir-se sanes per a cuidar de la descendència, l'evolució tendeix a afavorir estratègies de «vida ràpida» en els mascles. De manera similar, la gestació també afavoreix sistemes immunitaris més robustos, eficaços i subtils a l'hora de detectar patògens, amb respostes inflamatòries menys perilloses durant la gestació. Això últim cobra especial rellevància en mamífers, on el sistema immunitari femení ha de tolerar les cèl·lules del fetus i alhora protegir-lo de patògens externs. En definitiva, l'evolució sembla haver cisellat el sistema immunitari de mascles i femelles com a resultat d'històries de vida lleugerament diferents.

La biologia evolutiva també resulta imprescindible per a entendre com evolucionen els patògens davant de nosaltres, els seus hostes. Alguns virus podrien haver evolucionat per a ser menys virulents amb el sexe femení. Encara que tant mascles com femelles són vectors dels mateixos virus, per a molts patògens la transmissió vertical es produeix majoritàriament durant l'embaràs, el part i la lactància. Un virus menys virulent en dones, amb menys capacitat per a matar un hoste femení, ampliarà considerablement les seues possibilitats de transmetre's verticalment. En l'espècie humana, per exemple, el virus HTLV-1 pot produir leucèmia letal en adults i és especialment prevalent al sud del Japó i al Carib. Al Japó, on la lactància és més prolongada que al Carib i per tant la transmissió vertical està especialment esbiaixada cap a les dones, el virus resulta més virulent en homes (entre 2 i 3,5 vegades més). No així al Carib.

Adoptar una mirada evolutiva ajuda, doncs, a explicar per què homes i dones reaccionen de manera diferent davant de determinades malalties infeccioses i a entendre (i combatre) les estratègies dels virus en la seua incessant carrera evolutiva per infectar-nos i propagar-se entre nosaltres. Aquesta és, sens dubte, una de les raons per les quals la ciència bàsica és tan important. Qui, si no, podria haver predit que entendre els virus, la longevitat i els intricats comportaments socials d'un fosc i esquiu mamífer alat podria arribar a ser tan rellevant per a la nostra salut? 🌱

PAU CARAZO. Investigador Ramón y Cajal de l'Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva (Universitat de València).

FERNANDO GONZÁLEZ CANDELAS. Catedràtic de Genètica de la Universitat de València. Responsable de la Unitat Mixta d'Investigació «Infecció i Salut Pública» (FISABIO- I²SysBio, Universitat de València). CIBER Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP).