

La respuesta inmunitaria frente **al virus SARS- CoV-2**

Sergio Roberto Aguilar-Ruiz y Francisco Javier Sánchez-Peña^{1*}

¹ Posgrado en Biomedicina Experimental, Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Avenida a San Felipe del agua s/n, col. Reforma, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. *Correo electrónico: kowalski-23@hotmail.com

Fecha de recepción: 6 de mayo del 2020
Fecha de aceptación: 5 de junio del 2020

Conocimientos previos

El sistema inmunitario es una red compleja de moléculas, células, órganos y tejidos que funcionan en equipo para proteger al cuerpo de patógenos microbianos (como bacterias, virus, parásitos y hongos). Las células de este sistema se derivan de precursores en la médula ósea y están presentes normalmente en forma de células circulantes en sangre y **linfa*** (Sompayrac, 2019). A grandes rasgos, la respuesta inmune se puede dividir en dos categorías: las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa, que actúan de manera secuencial, sinérgica y complementaria, cuyos defectos en cualquiera de los sistemas resultan en vulnerabilidad del huésped o en respuestas inapropiadas (Marshall, Warrington, Watson & Kim, 2018).

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa y sus principales componentes defensivos son las barreras anatómicas, como el epitelio y las mucosas, mediadores químicos que reconocen determinadas clases de patógenos (miembros del sistema del **complemento***) o que contribuyen a la inflamación (**citocinas*** y **quimiocinas*** FcR); así como todos los leucocitos de circulación, a excepción de los linfocitos T y B. Entre estas células encontramos a los neutrófilos, monocitos, **células citolíticas naturales*** (NK), monocitos y las células dendríticas (DC); en general, todas éstas contienen

receptores en su superficie para el reconocimiento de componentes microbianos (patrones moleculares asociados a patógenos o **PAMPs***, por sus siglas en inglés) o señales de daño celular (patrones moleculares asociados a daño o DAMPs, por sus siglas en inglés). Los receptores del sistema inmune innato que identifican los PAMPs y **DAMPs*** reciben el nombre de receptores de reconocimiento de patrones (**PRRs***, por sus siglas en inglés) (Marshall *et al.*, 2018).

Las citocinas y quimiocinas son pequeñas proteínas y péptidos que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa, por ejemplo, reclutan a los leucocitos desde la sangre hacia los tejidos infectados y lesionados, proceso conocido como inflamación y –como veremos más adelante– son importantes en la respuesta antiviral. Incluso, también hay citocinas con funciones inmunosupresoras (Marshall *et al.*, 2018).

En cuanto a las células de la respuesta inmune innata, encontramos a los fagocitos, los cuales se subdividen en dos tipos de células principales: neutrófilos y macrófagos residentes de tejidos. Ambos engullen (fagocitan) microbios y los matan a través de múltiples vías bactericidas (Marshall *et al.*, 2018). Las células citolíticas naturales (NK) juegan un papel importante en la eliminación de aquellas infectadas por microbios intracelulares y virus, a través de la liberación de sus gránulos citotóxicos (Marshall *et al.*, 2018; Sompayrac, 2019).

La inmunidad adaptativa es producida por los linfocitos T y B, y se puede dividir en inmunidad celular, la cual es mediada por los linfocitos T y los anticuerpos secretados por los linfocitos B (denominada inmunidad humoral); los linfocitos T y B se caracterizan por expresar receptores muy diversos (TCR y BCR, respectivamente) que pueden reconocer componentes muy específicos de un microorganismo, conocidos como **antígenos***, a esto se le llama especificidad. Además, tienen la capacidad de responder más vigorosamente a exposiciones repetidas del mismo microbio, lo que se conoce como memoria inmunológica.

Los linfocitos B pueden reconocer a los antígenos directamente, a través de su BCR. La función principal de estos linfocitos activados es diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos específicos contra los antígenos extraños. Asimismo, secretan cuatro tipos principales de anticuerpos con funciones biológicas diferentes: IgM (que pueden activar el complemento), IgG (que interaccionan con el complemento y células como fagocitos y células NK), IgE (que interactúan con eosinófilos, basófilos y mastocitos) e IgA (responsable de la inmunidad en las mucosas) (Forthal, 2015). Los anticuerpos cumplen las siguientes funciones:

- I. Bloquean o neutralizan toxinas o virus para que no puedan dañar o infectar a las células.
- II. **Opsonizan*** (recubren) a las bacterias y levaduras, de modo que sean más fácilmente fagocitadas y destruidas.
- III. Activan el sistema del complemento. La función final de este sistema es la formación de un poro en las membranas celulares de las bacterias, así como promover su fagocitosis y la inflamación (Forthal, 2015).

Por otra parte, los linfocitos T no pueden reconocer directamente a los antígenos y requieren que otra célula se los muestre, la cual recibe el nombre de célula presentadora de antígeno (**APC***, generalmente células dendríticas, pero también macrófagos y linfocitos B, entre otras), misma que le presenta los antígenos microbianos a los linfocitos T, asociados con un grupo de moléculas llamadas complejo principal de histocompatibilidad (**MHC***). Existen dos clases de moléculas del MHC: MHC I, que se encuentran en todas las células nucleadas y plaquetas, y MHC de clase II, que se localizan sólo en ciertas células inmunitarias, incluidas las dendríticas, macrófagos y los linfocitos B (Marshall *et al.*, 2018).

Las dos principales subpoblaciones de linfocitos T son los T cooperadores (**CD4+***), los cuales reconocen fragmentos de antígenos unidos al MHC de clase II, y los T citotóxicos (**CD8+***),

que identifican fragmentos de antígenos unidos al MHC de clase I. Los linfocitos T CD4+ cooperadores no tienen actividad citotóxica o fagocítica y no pueden eliminar directamente a los patógenos ni a células infectadas; sin embargo, expresan moléculas en su superficie o liberan factores solubles que van contribuir a que otras células cumplan adecuadamente sus funciones. Con base en su especialización en la defensa contra diferentes tipos de microorganismos, los linfocitos T CD4+ cooperadores se pueden dividir en Th1, que son importantes en la defensa contra microbios intracelulares; Th2, frente a parásitos helmínticos, y Th17, ante bacterias extracelulares y hongos. Un subconjunto de linfocitos T CD4+, conocido como T reguladores (T reg), desempeña un papel crítico en la regulación, ya que limitan o suprimen la respuesta inmunológica (Marshall *et al.*, 2018).

Finalmente, los linfocitos T citotóxicos CD8+ destruyen células infectadas que presentan antígenos en el MHC de clase I y son altamente eficaces en la defensa contra bacterias intracelulares y virus (Marshall *et al.*, 2018).

Respuesta inmunitaria antiviral

Una vez que el sistema inmunológico detecta una infección viral, diferentes estrategias de la respuesta inmune innata y adaptativa se activan. En la respuesta innata participan los interferones (**IFN***) del tipo 1, los cuales son citocinas que impiden la replicación del virus en las células infectadas, y las células NK, que detectan células infectadas y las eliminan. Por su parte, la respuesta inmunológica adaptativa está mediada primordialmente por anticuerpos que se unen a los virus y los neutralizan, y la actividad de los linfocitos T CD8+, que al igual que las células NK, destruyen células infectadas (Figura 1). A continuación, se detalla la participación de cada uno de estos mecanismos de la respuesta inmunológica contra los virus.

En una infección viral, varios tipos de moléculas pueden alertar al sistema inmunológico acerca del peligro del patógeno invasor:

- I. PAMP estructurales, como el ácido nucleico genómico, informan al huésped de la presencia del virus.
- II. PAMP generados por la replicación viral, como los genomas de ARN de doble cadena (dsARN), alertan al huésped de la propagación activa de un virus.
- III. DAMP, que son generados por estrategias de replicación viral, tales como modificaciones de la membrana celular o formas inusuales de muerte celular (**necrosis***), revelan un daño celular irreparable.
- IV. Estrategias de evasión inmune que utiliza el virus, como disminuir la expresión de moléculas del MHC de clase I en las células infectadas (Braciale & Hahn, 2013).

En general, después que un virus invade al huésped, el sistema inmune innato lo identifica por primera vez utilizando sus PRRs, que reconocen los PAMP virales, como proteínas y ácidos nucleicos. A través de estas vías de señalización intracelular, el virus puede inducir la síntesis de citocinas inflamatorias e IFN del tipo I, este último transmite señales mediante el receptor para el IFN tipo I (IFN-AR) y tiene los siguientes efectos:

- I. Activan la expresión de varios genes que confieren a las células una resistencia frente a la infección vírica, lo que se llama estado antiviral.
- II. Activa y aumenta la **citotoxicidad*** de las células NK para que maten a las células infectadas en las que el virus inhibe la expresión de moléculas de clase I del MHC.
- III. Provocan el secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos, maximizando así la oportunidad de encontrar antígenos víricos.
- IV. Aumentan la expresión de moléculas de la clase I y II del MHC, facilitando la presentación del antígeno a células T por las APC.
- V. Durante la inmunidad adaptativa, aumenta la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+ y promueven la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4+ en un perfil Th1 (Esquema 1).

Prácticamente todas las células humanas pueden responder al IFN tipo I a través del receptor IFN-AR, pero no todas expresan PRR inductores de IFN tipo I como las células de la inmunidad innata. Existen varios PRR antivirales que convergen en la producción de IFN tipo I, pero los que detectan ácidos nucleicos son los más potentes, incluidos los receptores del tipo Toll (**TLR***) asociados con el **endosoma***, como son: TLR3, TLR7/8 y TLR9, y los receptores del tipo RLR asociados con el **citosol*** **RIG-1*** y **MDA-5*** (Braciale & Hahn, 2013) (Figura 2A).

Mientras la inmunidad innata combate al virus, la inmunidad adaptativa antiviral comienza a generarse en los órganos linfáticos secundarios, cuando los péptidos antivirales (antígenos) presentados por las células dendríticas a través de las moléculas de clase I o de clase II del MHC son reconocidos por linfocitos T CD8+ y T CD4+, respectivamente; o cuando los linfocitos B identifican directamente el antígeno viral que circula en el sistema linfático.

Los linfocitos T CD8+ activados proliferan y migran a los lugares de infección para inducir citotoxicidad celular o **apoptosis*** en las células infectadas que presentan dichos antígenos. Mientras que los linfocitos B activados proliferan y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos contra el virus, los cuales lo neutralizan e impiden su propagación; además, los anticuerpos se unen a los antígenos virales presentes en la superficie de las células infectadas, lo que permite que sean reconocidas y destruidas por las células NK, un proceso conocido como citotoxicidad mediada por anticuerpos.

Los linfocitos T CD4+ activados son importantes para provocar el efecto citotóxico en los linfocitos T CD8+, la activación de las APC para que sean más eficaces y la maduración de la respuesta de anticuerpos en los linfocitos B. Los linfocitos T CD4+ activados por el antígeno vírico, IFN del tipo I y otras citocinas se diferencian en **células efectoras*** con perfil Th1 para migrar al sitio de infección

y fortalecer las respuestas antivirales de las células NK y respuestas microbicidas de los macrófagos activados (Braciale & Hahn, 2013) (Figura 2B).

Respuesta inmunitaria frente al virus SARS-CoV-2

Durante la entrada a una célula, por la fusión del virión –ya sea en la membrana o en el endosoma–, el SARS-CoV-2 libera su genoma en el citoplasma. Tras la endocitosis y degradación de las partículas virales, los TLR asociados con el endosoma –como TLR7 y TLR8– pueden detectar el genoma de cadena simple (ssARN) del **SARS-CoV-2***. Los virus de ssRNA, como los coronavirus, forman moléculas de dsRNA durante su replicación, que pueden ser detectadas por TLR3 en el endosoma y RIG-I, MDA5 y PKR en el citosol, sólo que TLR3 detecta moléculas dsARN que provienen de otras células infectadas (Figura 2A) (Jensen & Thomsen, 2012; Li *et al.*, 2020).

La infección por SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio desencadena una respuesta inmune local, reclutando células NK, monocitos, macrófagos y células dendríticas que actúan ante la infección, mientras activan las respuestas de los linfocitos T CD8+, T CD4+ y linfocitos B. En la mayoría de los casos, este proceso coordinado, controlado y equilibrado es esencial para la reacción inmune del huésped al SARS-CoV-2, lo que puede observarse en pacientes con COVID-19 leve o moderado que mostraron en sus resultados clínicos un incremento de las células NK, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, IFN tipo I y anticuerpos específicos para la glicoproteína espicular (S) y la proteína de nucleocápside (N) del SARS-CoV-2 (Baruah & Bose, 2020; Huang *et al.*, 2020; Thevarajan *et al.*, 2020) (Figura 2B).

En algunos casos, el sistema inmune no es capaz de bloquear eficazmente al virus, como ocurre en personas mayores de edad con un sistema inmune debilitado, y eso facilita al virus evadir la respuesta, multiplicarse y propagarse de forma eficiente por todo el tracto respiratorio hasta llegar a los **alveolos pulmonares*** (Huang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). El daño vascular resultante induce

una respuesta hiperinflamatoria del tipo Th1/Th17 mediada por neutrófilos y macrófagos que secretan excesivamente citocinas y numerosas moléculas que pueden ocasionar un daño colateral (por ejemplo, **proteasas*** y **especies reactivas de oxígeno*** [ROS]) (Wang, Zhang & Bai, 2020; Xu *et al.*, 2020). En conjunto, estos procesos derivan en una respuesta inmune fallida que ocasiona un mal devastador en el sistema microvascular, conduciendo a la activación del sistema de **coagulación*** (activación de plaquetas) e inhibición de la **fibrinólisis*** (el trombo no se desintegra) (Figura 3A). Sin embargo, la respuesta inmune desregulada también tiene una etapa de supresión inmune después de la fase proinflamatoria. Los pacientes con COVID-19 se caracterizan por una reducción sostenida y sustancial de los recuentos de plaquetas y linfocitos periféricos, principalmente linfocitos T CD4 y CD8, lo que se asocia con un alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana secundaria. La coagulación intravascular diseminada (CID) provoca trastornos en la circulación que contribuyen a una situación de fallo en múltiples órganos (Connors & Levy, 2020; Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020)

Mecanismo de evasión inmunológica del virus SAR-CoV-2

Los coronavirus como el **SARS-CoV-1*** y el **MERS-CoV*** han desarrollado múltiples estrategias para evadir la detección inmune y amortiguar las respuestas antivirales. Estas estrategias incluyen:

- I. Evasión del reconocimiento del huésped, para lo cual los coronavirus modifican su ssARN a una estructura parecida al ARN mensajero (mARN) del huésped. Además, tanto ellos como sus productos se ocultan dentro de vesículas de doble membrana (Chen *et al.*, 2009; Oudshoorn *et al.*, 2017).
- II. Supresión de la inducción de IFN tipo I, donde las proteínas del coronavirus pueden inhibir activamente a los receptores y a las moléculas de señalización que están involucradas en la producción de IFN tipo I (Frieman, Ratia, Johnston, Mesecar & Baric, 2009; Li *et al.*, 2016; Lui *et al.*, 2016; Niemeyer *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014).

- III. Supresión de la vía de señalización de los IFN tipo I y así los coronavirus pueden bloquear directamente la vía de señalización del receptor IFN-AR, evitando la activación del estado antiviral de las células (Kopecky-Bromberg, Martínez-Sobrido, Frieman, Baric & Palese, 2007; Wathelet, Orr, Frieman & Baric, 2007).
- IV. Inducción de apoptosis (muerte celular), ya que los coronavirus pueden escapar parcialmente de los mecanismos efectores de los linfocitos T mediante la inducción de apoptosis por vía intrínseca y extrínseca (Yang *et al.*, 2005) (Figuras 2A y 2B).

Inmunopatología asociada a COVID-19

En aproximadamente 80% de los casos de COVID-19, la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 es efectiva y por eso las personas son asintomáticas o presentan síntomas leves, mientras que 20% restante no lo es y el cuadro clínico se complica (Figura 3A) (Huang *et al.*, 2020). La inmunopatología de COVID-19 se parece mucho a la observada en las infecciones por SARS y MERS. Los pacientes con COVID-19 mostraron daño alveolar difuso con la formación de membranas hialinas, con células mononucleares y macrófagos infiltrados en los espacios aéreos, así como un engrosamiento difuso de la pared alveolar.

Estudios recientes encontraron que el aumento de neutrófilos y monocitos inflamatorios (**CD14+*** y **CD16+***), la elevación de los niveles de quimiocinas y citoquinas pro y antiinflamatorias (por ejemplo, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, **TNF α ***, MCP1, IP-10 y **MIP1 α ***), y la disminución de linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos B, linfocitos NK y plaquetas sanguíneas, se correlacionan gradualmente con la gravedad de la enfermedad de COVID-19 (Chen *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Además, observaron que las células T sobrevivientes en el paciente parecen ser hiperfuncionales (incrementaron la expresión de moléculas de activación como HLA-DR, **CD38***, **CD45RO*** y la producción de IFN tipo II (IFN- γ), que también se asocia con la patogénesis de la infección. Aún se desconoce la relación negativa que existe entre los altos niveles

de citocinas y la disminución de linfocitos circulantes en pacientes graves infectados por SARS-CoV-2, pero se cree que estas células circulantes son distribuidas en el tejido pulmonar y/o son eliminadas por apoptosis (Diao *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020) (Figura 3B).

Otro elemento muy interesante relacionado con la inmunopatología de los coronavirus es que los anticuerpos pueden desencadenar efecto inflamatorio o daño pulmonar (relacionados con la unión a receptores Fc [FcR] en los macrófagos alveolares), o facilitar la entrada del virus en las células huésped, lo que conduce a una mayor infectividad en las células (amplificación dependiente de anticuerpo [ADE]) (Fu, Cheng & Wu, 2020). Sin embargo, no está claro si el aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes durante la enfermedad COVID-19 representa un efecto secundario de la respuesta del huésped frente a altos títulos virales o si un mecanismo ADE podría contribuir a un incremento repentino en la carga viral y el inicio de una tormenta de citocinas.

En la mayoría de los pacientes graves, el cuadro clínico comienza con insuficiencia respiratoria y luego progresa a insuficiencia orgánica múltiple. Los mecanismos propuestos son multifactoriales, pero incluyen un estado de hipercoagulación con trombosis local y sistémica. En particular, la coagulación intravascular diseminada (CID) es un fuerte predictor de mortalidad, con 71.4% de los pacientes fallecidos; mientras que sólo 0.6% de los sobrevivientes desarrollan CID. Además, los resultados de coagulación anormal (altos niveles del dímero D [DD] y productos de degradación de la fibrina [FDP] con tiempos prolongados de protrombina [TP] y tromboplastina parcial activado [TTPa]) también se asocian con el mal pronóstico de la enfermedad (Tang, Li, Wang & Sun, 2020). Se cree que esta alteración de coagulación, junto con la patogénesis inmune causada por la hiperactivación y la agresión directa a otros órganos por el SARS-CoV-2 diseminado, conducen a sepsis viral que comúnmente es observado en pacientes con COVID-19 grave (Li *et al.*, 2020).

Conclusión

El SARS-CoV-2 se ha convertido en una amenaza para la salud mundial y el número de personas infectadas crece rápidamente. En los casos más graves de COVID-19, la respuesta inmune desregulada genera una tormenta de citocinas que causa una mayor patología pulmonar y dificultad respiratoria, así como un mayor riesgo de malos resultados clínicos e incluso el deceso. Por lo tanto, el tratamiento con agentes antivirales no es suficiente para contrarrestar la devastadora “tormenta de citocinas” y la destrucción pulmonar en estos pacientes.

Glosario

ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Alveolos pulmonares: Son estructuras globulares que forman racimos al final de los bronquiolos. En ellos ocurre el intercambio de gases (oxígeno y CO₂) entre el aire inspirado y la sangre que circula por los pulmones.

Antígeno: Cualquier sustancia (casi siempre ajena) que se une de manera específica con un anticuerpo o un receptor en la célula T; a menudo se emplea como sinónimo de inmunógeno.

APC (Células presentadoras del antígeno): Cualquier célula que pueda procesar y presentar péptidos antigénicos relacionados con moléculas MHC clase I y II, y que emita una señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T. Los macrófagos, las células dendríticas (inmunidad innata) y los linfocitos B (inmunidad adaptativa) constituyen las CPA profesionales.

Apoptosis: Cambios morfológicos relacionados con la muerte celular programada; incluyen activación de las caspasas intracelulares, la escisión del ADN, la condensación y fragmentación nuclear, formación de vesículas y liberación de cuerpos apoptóticos que se fagocitan. En contraste con la necrosis, no causa daño a las células circundantes.

ARN: Ácido ribonucleico.

CD (del inglés *cluster of differentiation*): Antígenos que se expresan en la superficie celular. Se les asigna un número sobre la base de su reactividad a un panel de anticuerpos monoclonales.

CD4: Glucoproteína que sirve como correceptor en los linfocitos T restringidos a MHC clase II. La mayor parte de los linfocitos T cooperadores son CD4.

CD8: Proteína dimérica que sirve como correceptor en los linfocitos T restringida a MHC clase I. La mayor parte de los linfocitos T citotóxicos son CD8.

CD14: Glicoproteína de unión a lipopolisacárido (LPS) en bacterias gram negativas, peptidoglucano en bacterias grampositivas, Hsp60, ceramidas, lipoproteínas modificadas y fosfolípidos aniónicos.

CD16: Receptor tipo III (FcγRIII) de baja afinidad para la fracción Fc de la IgG.

CD38: Glucohidrolasa de NAD que actúa en la adhesión celular; su expresión se pierde o disminuye durante la maduración y se vuelve a expresar durante la activación, transducción de señales y señalización a través de calcio. También actúa como ectoenzima que participa en el metabolismo de nucleótidos.

CD45RO: Isoforma de la proteína tirosina fosfatasa que se encuentra presente sólo en los linfocitos T de memoria.

Células citolíticas naturales (NK): Una clase de linfocitos citotóxicos granulares grandes que no tienen receptores de células T ni B. Participan en la citotoxicidad celular.

Célula efectora: Cualquier célula capaz de mediar una función inmunitaria.

Células fagocíticas: Cualquier célula que pueda capturar, interiorizar y degradar microorganismos o partículas antigénicas (confinadas en una vacuola citoplasmática denominada fagosoma). Los neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas constituyen las células fagocíticas profesionales.

Citocinas: Cualquiera de las numerosas proteínas de bajo peso molecular secretadas que regulan la intensidad y la duración de la respuesta inmunitaria mediante diversos efectos en las células inmunitarias.

Citosol: Fluido intracelular de las células que conforma la mayor parte de lo que se denomina el citoplasma.

Citotoxicidad celular: Daño celular provocado por la acción de anticuerpos específicos y complemento o por células citotóxicas.

Coagulación: Es un medio de defensa del organismo para que la pérdida del líquido vital no se efectúe continua e indefinidamente, sino que en cierto momento se forme el coágulo sanguíneo, una masa densa y semisólida que taponar u ocluye la luz de los vasos sanguíneos rotos o seccionados.

Complemento: Grupo de proteínas séricas que interactúan entre sí y con otras moléculas de la inmunidad innata y la adaptativa, para realizar funciones efectoras decisivas. La vía clásica (activada por el complejo antígeno-anticuerpo), la alternativa (activada por la superficie microbiana) y de la lectina (activada por lectinas plasmáticas que se unen a los microbios) del sistema del complemento consisten en una cascada de enzimas proteolíticas que

genera mediadores inflamatorios y opsoninas. Las tres vías llevan a la formación de un complejo lítico celular terminal común que se inserta en las membranas celulares de los microorganismos.

COVID-19: Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2.

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño.

dsARN: ARN de doble cadena o bicatenario.

Endosoma: Vesícula de la membrana intracelular en la que se interiorizan proteínas extracelulares durante el procesamiento del antígeno.

Especies reactivas de oxígeno (ROS): Metabolitos muy reactivos del oxígeno, incluidos el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, que producen los fagocitos activados.

Fibrinólisis: Proceso en el que se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia, con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular.

IFN: Interferón.

IFN-AR: Receptor de IFN.

Ig: Inmunoglobulina.

IL: Interleucinas.

Interferones (IFN): Subgrupo de citocinas nombradas así originalmente por su capacidad de interferir con las infecciones víricas, pero que tienen otras funciones inmunomoduladoras importantes. Los interferones del tipo I son el alfa y beta, cuya principal tarea es prevenir la replicación vírica en las células. El interferón del tipo II, también llamado gamma, activa los macrófagos y otros diversos tipos celulares.

IP-10: Proteína (CXCL10) inducida por interferón tipo II (gamma).

Linfa: Líquido intersticial derivado del plasma sanguíneo que contiene diversas moléculas grandes y pequeñas, linfocitos y algunas otras células. Circula por los vasos linfáticos.

MDA-5: Proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma.

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.

MHC (complejo mayor de histocompatibilidad): Complejo de genes que codifican las moléculas de la superficie celular y que son necesarios tanto para la presentación de antígenos a los linfocitos T, como para el rechazo rápido de injertos y están agrupados en las clases I y II. En el ser humano se denomina complejo HLA. MHC de clase I (en humanos HLA-A, B y C) se expresa en casi todas las células con núcleo y su función es presentar antígeno a las células T CD8+. MHC de clase II (en humanos HLA-DP, DQ y DR) se expresa en las células presentadoras de antígeno y su función es presentar antígeno a las células CD4+.

MIP1 α : Proteína (CCL3) inflamatoria de macrófagos.

Necrosis: Cambios morfológicos que acompañan a la muerte de células individuales o grupos de células y que liberan grandes cantidades de componentes intracelulares al ambiente, lo que causa deterioro y atrofia del tejido.

Opsonización: Proceso que facilita la fagocitosis mediante el depósito de opsoninas (por ejemplo, anticuerpos o C3b) sobre el antígeno.

PAMP: Patrones moleculares asociados al patógeno.

Proteasas: Tipo de enzima que descompone las proteínas en otras más pequeñas o unidades proteínicas más pequeñas, como péptidos o aminoácidos.

PRR: Receptores de reconocimiento de patrón.

Quimiocinas: Cualquiera de los diversos polipéptidos de bajo peso molecular secretados que median la quimiotaxis (migración celular) para diferentes leucocitos y regulan la expresión o la adhesividad (o ambas) de las integrinas leucocíticas.

Receptor Fc (FcR): Receptor en la superficie celular específico y selectivo para la porción Fc de ciertas clases de inmunoglobulina (IgG, IgE e IgA). Se encuentra en linfocitos, mastocitos, macrófagos y otras células accesorias.

RIG-1: Proteína 1 inducible por ácido retinoico.

SARS-CoV-1: Coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave.

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

ssARN: ARN de cadena sencilla o monocatenario.

TLR: Receptor tipo *toll*.

TNF α : Factor de necrosis tumoral.

Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018).** *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Elsevier.
- Baruah, V., & Bose, S. (2020).** Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92, 495-500. doi: 10.1002/jmv.25698
- Braciale, T. J., & Hahn, Y. S. (2013).** Immunity to viruses. *Immunological Reviews*, 255(1), 5-12. doi: 10.1111 / imr.12109
- Chen, Y., Cai, H., Xiang, N., Tien, P., Ahola, T., & Guo, D. (2009).** Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9), 3484-3489. doi: 10.1073/pnas.0808790106
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., & Wang, H., et al. (2019).** Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease. The *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. doi: 10.1172 / JCI137244
- Connors, J., & Levy, J. (2020).** COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033-2040. doi: 10.1182/blood.202000600
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Wang, G. et al. (2020).** Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>
- Forthal, D. N. (2015).** Functions of antibodies. *Antibodies for Infectious Diseases*, 23-48. doi: 10.1128 / 9781555817411.ch2
- Frieman, M., Ratia, K., Johnston, R. E., Mesecar, A. D., & Baric, R. S. (2009).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF- κ B signaling. *Journal of Virology*, 83(13), 6689-6705. doi: 10.1128 / JVI.02220-08
- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020).** Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*, 3, 1-6. doi: 10.1007 / s12250-020-00207-4

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Gu, X. et al. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Jensen, S., & Thomsen, A. R. (2012).** Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *Journal of Virology*, 86(6), 2900-2910. doi: 10.1128/JVI.05738-11
- Kopecky-Bromberg, S. A., Martínez-Sobrido, L., Frieman, M., Baric, R. A., & Palese, P. (2007).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *Journal of Virology*, 81(2), 548-557. doi: 10.1128/JVI.01782-06
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q. & Wu, J. (2020).** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Li, S.-W., Wang, C.-Y., Jou, Y.-J., Huang, S.-H., Hsiao, L.-H., Wan, L., Lin, Y.-J., Kung, S.-H. & Lin, C.-W. (2016).** SARS coronavirus papain-like protease inhibits the TLR7 signaling pathway through removing Lys63-linked polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 678. doi: 10.3390/ijms17050678
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Lui, P.-Y., Wong, L.-Y. R., Fung, C.-L., Siu, K.-L., Yeung, M.-L., Yuen, K.-S., Chan, Ch.-P., Woo, P. Ch., Yuen, K.-y. & Jin, D.-Y. (2016).** Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerging Microbes & Infections*, 5(1), 1-9. doi: 10.1038/emi.2016.33
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018).** An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2), 1-10. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1
- Niemeyer, D., Zillinger, T., Muth, D., Zielecki, F., Horvath, G., Suliman, T., Barchet, W., Weber, F., Drosten, Ch., & Müller, M. A. (2013).** Middle East respiratory syndrome coronavirus

accessory protein 4a is a type I interferon antagonist. *Journal of Virology*, 87(22), 12489-12495. doi: 10.1128 / JVI.01845-13

Oudshoorn, D., Rijs, K., Limpens, R. W., Groen, K., Koster, A. J., Snijder, E. J., Kikkert, M., & Bárcena, M. (2017). Expression and cleavage of Middle East respiratory syndrome coronavirus nsp3-4 polyprotein induce the formation of double-membrane vesicles that mimic those associated with coronaviral RNA replication. *MBio*, 8(6), e01658-01617. doi: 10.1128/ mBio.01658-17

Sompayrac, L. M. (2019). *How the immune system works*. New Jersey: Hoboken.

Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and haemostasis*, 18, 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

Thevarajan, I., Nguyen, T. H., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., van de Sandt, C. E., Cowie, B. et. al. (2020). Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*, 26(4), 453-455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2

Wang, F., Hou, H., Luo, Y., Tang, G., Wu, S., Huang, M., Liu, W., Zhu, Y., Lin, Q., Mao, L., Fang, M., Zhang, H. & Sun, Z. (2020). The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI insight*, 5(10). doi: 10.1172/jci.insight.137799

Wang, J.-Z., Zhang, R.-Y., & Bai, J. (2020). An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *International Journal of Cardiology*, 312, 137-138. doi: /10.1016 / j.ijcard.2020.04.009

Wathelet, M. G., Orr, M., Frieman, M. B., & Baric, R. S. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *Journal of Virology*, 81(21), 11620-11633. doi: 10.1128 / JVI.00702-07

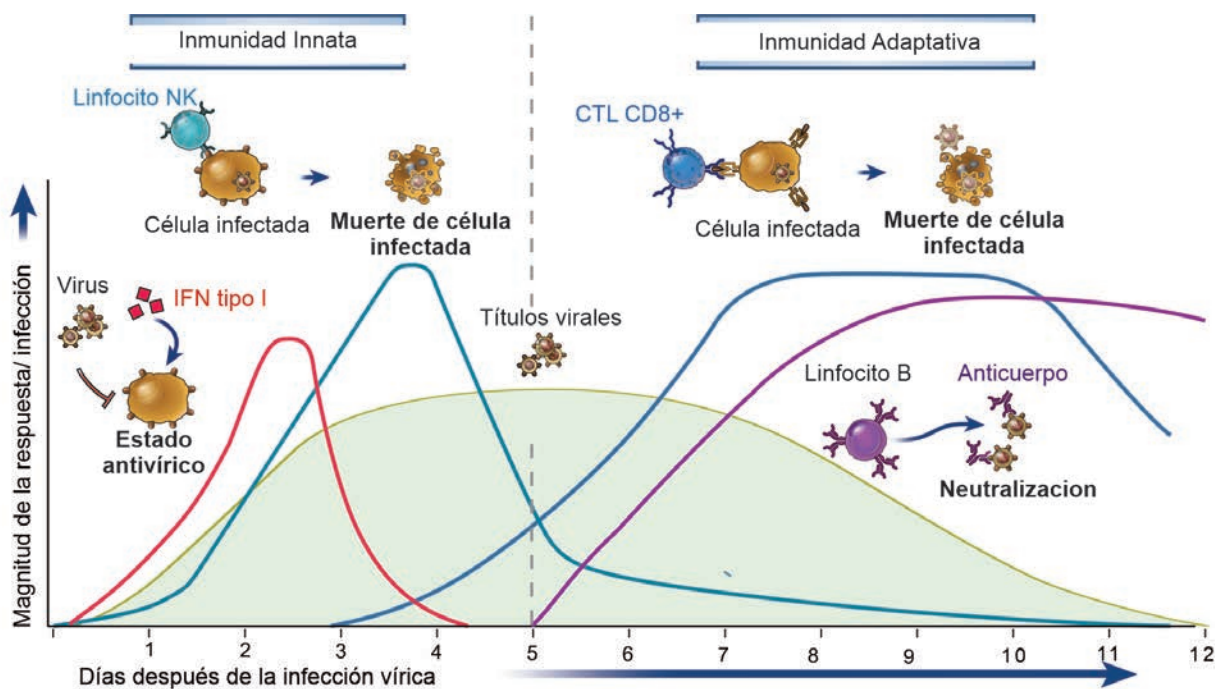
Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Wang, F.S. et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Yang, X., Chen, X., Bian, G., Tu, J., Xing, Y., Wang, Y., & Chen, Z. (2014). Proteolytic processing, deubiquitinase and interferon antagonist activities of Middle East respiratory syndrome coronavirus papain-like protease. *Journal of General Virology*, 95(3), 614-626. doi: 10.1099 / vir.0.059014-0

Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and Its Association with Mortality in Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi: 10.1111/JTH.14848

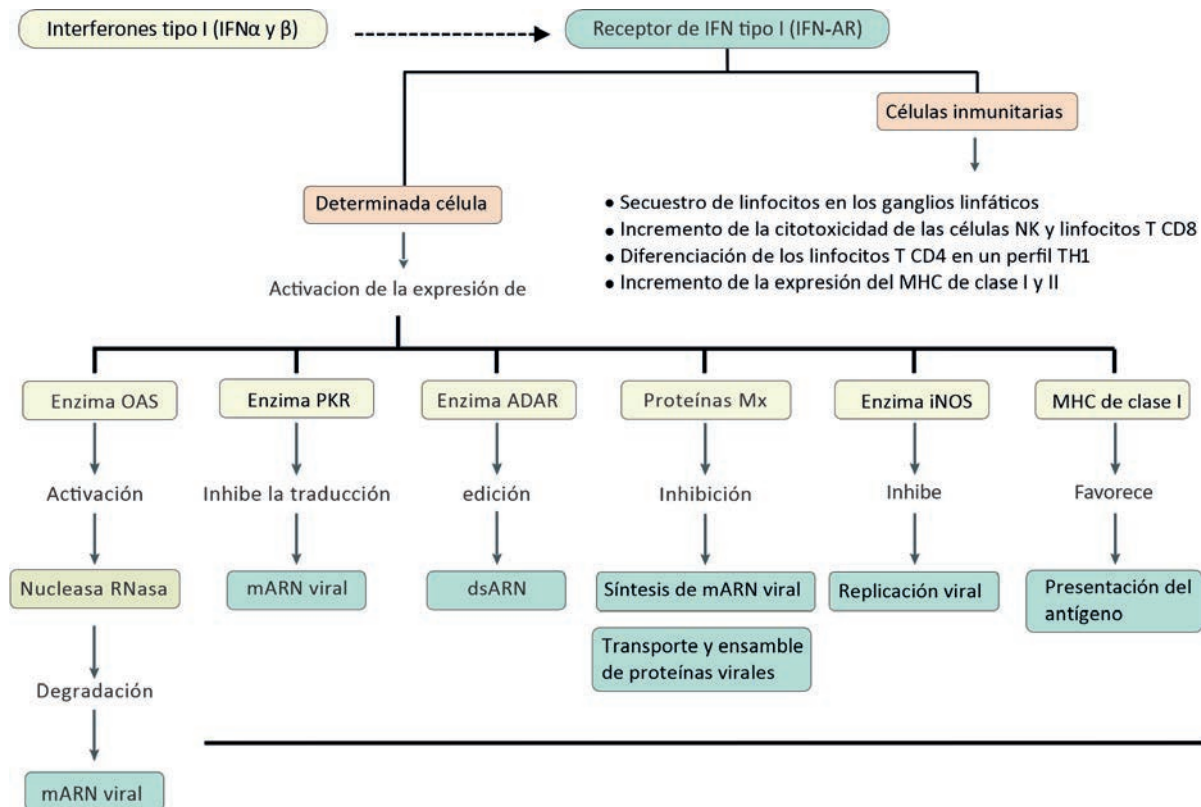
Yang, Y., Xiong, Z., Zhang, S., Yan, Y., Nguyen, J., Ng, B., Lu, H., Brendese, J., Yang, F., Wang, H. & Yang, X. F. (2005). Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochemical Journal*, 392(1), 135-143. doi: 10.1042/BJ20050698

Figura 1. Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas contra los virus



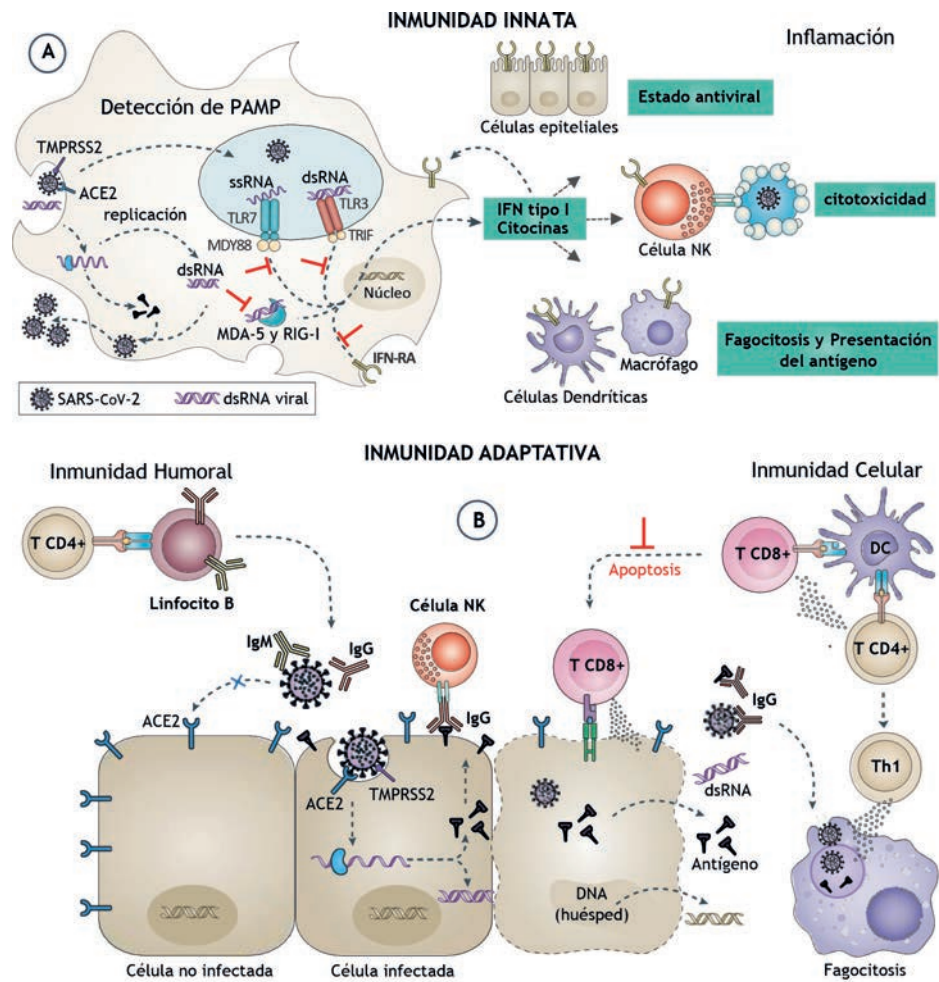
Cinética de las respuestas innatas y adaptativa inmunitarias que erradican a los virus. La inmunidad innata está mediada por IFN de tipo I, que evita la infección, y linfocitos NK, que eliminan a las células infectadas. La inmunidad adaptativa está mediada por anticuerpos y linfocitos citotóxicos CTL, que también bloquean la infección y matan a las células infectadas, respectivamente. Fuente: Adaptada de Abbas, Lichtman & Pillai, 2018.

Diagrama 1. Funciones biológicas de los interferones tipo I



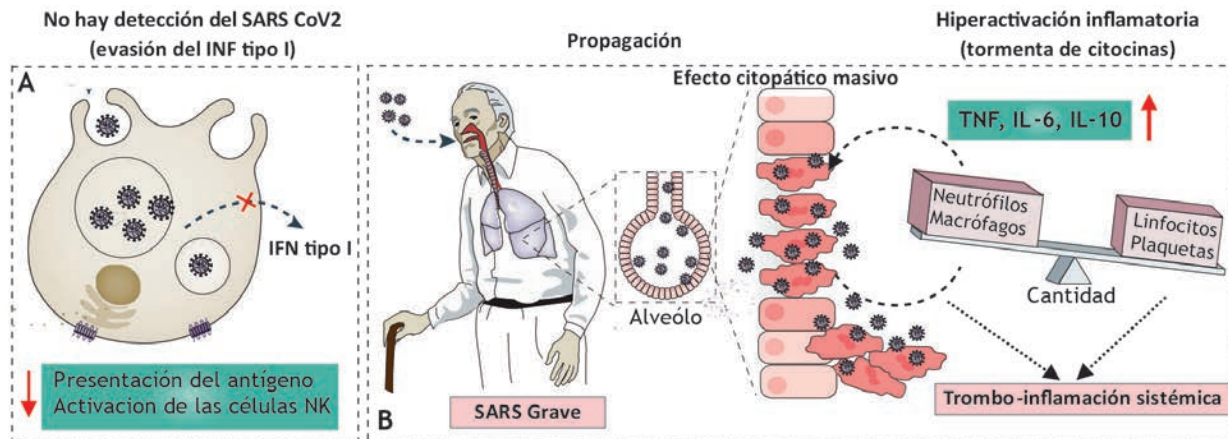
Los IFN tipo I contribuyen a la resistencia frente a la infección viral mediante la unión a receptores de membrana presentes tanto en células infectadas como en células sanas, lo cual dispara diferentes vías de señalización que culminan en lo que se conoce como el estado antiviral y sus efectos corresponden a la degradación del material genético del virus, inhibir la síntesis de proteínas y el ensamblaje proteico, entre otras. Por otra parte, también se incrementa la respuesta inmunológica celular de los linfocitos CD8+, NK y CD4+, así como otras acciones en contra del virus. OAS: 2-5 Oligoadenilato sintetasa. PKR: Proteína quinasa R. ADAR: Adenosindesaminasa específica de ARN. iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible. MHC: Complejo de histocompatibilidad. Proteínas MX: Dinaminas con actividad de GTPasas. mARN: ARN mensajero. dsARN: ARN bicatenario, células naturales asesinas (NK). Fuente: autores de revisión.

Figura 2. La respuesta inmune en la infección por el virus SAR-CoV-2



A) SARS-CoV-2 es detectado por fagocitos (por ejemplo, macrófagos) a través de la expresión de los receptores endosómicos (TLR3 y TLR7/TLR8) y citosólicos (MDA-5 y RIG-1). Esta activación desencadena la liberación de citocinas e IFN tipo I. El IFN tipo I induce el estado antiviral de las células, activa a las NK para que eliminen células infectadas e induce la maduración de células dendríticas para que activen a linfocitos T CD4+ y CD8+. **B)** Los linfocitos T CD4+ cooperan con los linfocitos CD8+ para aniquilar a las células infectadas e instruyen a los linfocitos B para producir anticuerpos de alta afinidad contra los antígenos del SARS-CoV-2. Los coronavirus pueden evadir: a) el reconocimiento del huésped induciendo vesículas de doble membrana; b) la acción antiviral del IFN tipo I inhibiendo las vías de señalización de receptores que inducen IFN tipo I (como TLR3, TLR7/8, RIG-1 y MDA5) o la vía del receptor que responden al IFN tipo I, o de otras citocinas (como el IFNRA y TNF-R); y c) mecanismos de linfocitos T induciendo apoptosis o muerte celular. Los mecanismos de evasión del virus se muestran en símbolos rojos. Fuente: autores de revisión.

Figura 3. Inmunopatología de COVID-19



A) Las células infectadas por el virus pueden escapar del reconocimiento del huésped y evadir los efectos de IFN de tipo I, lo que resulta en una replicación viral incontrolada. **B)** La infección y el daño citopático resultante induce la infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos y de linfocitos T (con perfil Th1/Th17) al sitio de infección, promoviendo una mayor inflamación y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio. Los anticuerpos son muy importantes para bloquear la infección viral; sin embargo, anticuerpos no neutralizantes de baja afinidad se unen a partículas de virus y facilitan la entrada viral y la infección. En pacientes con COVID-19 grave, pero no en aquellos con enfermedad leve, la linfopenia y trombocitopenia son características comunes, con un número drásticamente reducido de linfocitos T CD4+, T CD8+, linfocitos B y células NK, y plaquetas. La tormenta de citocinas desencadena un ataque violento del sistema inmune al cuerpo, activando la coagulación, que en casos más severos dicha tormenta alcanza a circular en otros órganos (coagulación intravascular diseminada [CID]), provocando el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), que puede conducir a la muerte. Fuente: autores de revisión.