

Sistema Inmune, Infección por SARS-CoV-2 y Desarrollo de COVID-19

Immune System, SARS-CoV-2 Infection and Development of COVID-19

Viviana Medrano^{1,5a}, Aleida Verduquez-Orellana^{2,3,5b,c}, Brenda Gisela Martinez-Oliva^{4,5a,d}, Marisol Córdova^{2,5e}
Miguel Guzman-Rivero^{2,5f*}

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 promueve un descontrol del sistema inmune con predominio de una respuesta inflamatoria de rápida instauración y el desencadenamiento de una tormenta de citocinas. El objetivo de esta revisión es comprender mejor los mecanismos inmunológicos y su descontrol activados por SARS-CoV-2. La activación de la inmunidad innata, contra la infección, es el factor clave para el control viral o su progresión hacia COVID-19. La respuesta inmune adaptativa, igualmente es perturbada por SARS-CoV-2 con lo cual se posibilita una mayor tasa de infección, así como también el descontrol inmunológico sistémico que puede desencadenar shock y daño tisular en diferentes órganos, muerte por COVID-19 o autoinmunidad post COVID-19.

Palabras claves: COVID-19; descontrol inmunitario; tormenta de citocinas.

Abstract

The SARS-CoV-2 infection promotes a lack of control of the immune system with a predominance of a rapidly onset inflammatory response and the triggering of a cytokine storm. The objective of this review is to understand better the immune mechanisms and their lack of control activated by SARS-CoV-2. The activation of innate immunity against infection is the key factor for viral control or its progression towards COVID-19. The adaptive immune response is also disturbed by SARS-CoV-2, which enables a higher infection rate, as well as systemic immune lack of control that can trigger shock and tissue damage in different organs, death from COVID-19 or autoimmunity post-COVID-19.

Keywords: COVID-19; uncontrolled immunity; cytokine storm.

El tracto respiratorio, por su ubicación anatómica y conexión con el medio ambiente, está expuesto a la agresión de diferentes patógenos¹. Sus células epiteliales, blanco habitual de la acción de los patógenos son a su vez las responsables de activar una respuesta inmunológica de tipo inflamatoria local² que determinará el curso de la respuesta inmunológica sistémica posterior para el control definitivo de la infección o, en su defecto, ocasionará un daño severo del parénquima pulmonar³.

La infección por el virus SARS-CoV-2 (agente causal de la COVID-19) desencadena una perturbación de la respuesta inmunológica, con predominio de una respuesta pro inflamatoria agresiva de rápida instauración acompañada de un pobre control de la respuesta antiinflamatoria denominada tormenta de citoquinas⁴, por lo que, el objetivo del presente artículo de revisión es comprender mejor los mecanismos inmunológicos activados frente a la

infección por SARS-CoV-2 y el descontrol de la respuesta inmunológica durante la COVID-19.

1. La inmunidad innata frente a SARS-CoV-2

La inmunidad innata comprende la activación de mecanismos moleculares de inflamación, iniciados por la interacción de los receptores TLR-3, TLR-7, TLR-8, RIG-I y MDA-5 presentes en las células presentadoras de antígenos (APC) y la unión de estos a las moléculas PAMPs, del virus SARS-CoV-2 y las DAMP del huésped⁵, y mediante una cascada de señalización intracelular se alcanzará la posterior transcripción genética del factor nuclear kappa Beta (NF- κ B)⁵, responsable molecular del inicio del proceso inflamatorio, que, a su vez, induce la activación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y otros que activarán la respuesta inmunológica adaptativa como se resume en la Figura 1⁶. Así mismo, las citocinas proinflamatorias, interactúan molecularmente con el endotelio del parénquima pulmonar, promoviendo el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos con la finalidad de fagocitar al SARS-CoV-2⁷. No obstante, la acumulación de estas células ocasionará, de igual manera, un aumento de la permeabilidad del endotelio permitiendo así la salida de proteínas del plasma sanguíneo⁸.

2. Inmunidad mediada por células T frente a SARS-CoV-2

Este tipo de respuesta es activada indirectamente por acción de los interferones Tipo I (α y β) sobre los receptores para interferón- α (IFNAR) de las APC⁹. El virus, como parte de sus estrategias de evasión, puede inhibir la interacción de

¹Servicio de laboratorio clínico del Hospital Clínico Boliviano Belga, Cochabamba, Bolivia.

²Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

³Servicio de laboratorio de Radio-Inmuno-Ensayo, Centro de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

⁴Centro de Investigación, Universidad Privada Latinoamericana.

⁵Sociedad Boliviana de Inmunología (SOBOIN)

⁶Especialista en inmunología. ⁷Master en Inmuno-hematología. ⁸Master en Epidemiología Clínica. ⁹Master en Bioquímica Clínica. ¹⁰Master en Biología celular y molecular. ¹¹PhD en bioquímica pura y aplicada.

*Correspondencia a: Miguel Guzman-Rivero.

Correo electrónico: j.guzman@umss.edu.bo

Recibido el 26 de agosto de 2021. Aceptado el 30 de noviembre.

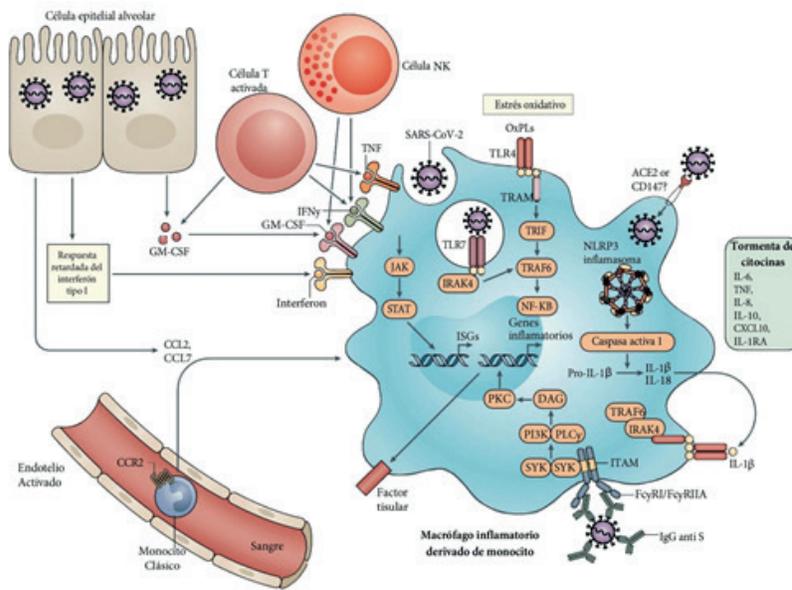


Figura 1. Representación gráfica del desarrollo de la respuesta inmune innata y adaptativa frente al virus SARS-CoV-2. Las NK y linfocitos T activados promueven la activación de macrófagos por la producción de GM-CSF, TNF e IFN γ . Los fosfolípidos oxidados (OxPL) se acumulan en los pulmones infectados y activan a los macrófagos mediante TLR4-TRAF6-NF- κ B. Los macrófagos activados liberan quimioatrayentes de monocitos, que conlleva al reclutamiento sostenido de monocitos sanguíneos a los pulmones. (Merad 2020, versión traducida con autorización del autor)⁶

los interferones α/β con los receptores IFNAR⁹. En cambio, la activación directa de este tipo de respuesta ocurre por la interacción de las APC migrantes con células residentes en los nódulos linfáticos del tipo T CD8 α + y la acción estimuladora de las interleucinas IL-12 e IL-2, que posibilitan la proliferación y diferenciación de estas células alrededor de 2 a 4 días post infección¹⁰, alcanzándose el control de la infección y la eliminación del SARS-CoV-2. No obstante, los mecanismos de evasión del virus⁹, logran superar esta barrera con lo cual se hace evidente el agravamiento de la COVID-19, que en muchos casos llegan hasta la muerte.

La inhibición de la activación de las células T CD8 α +, por acción directa del virus SARS-CoV-2, no está claramente establecida aunque unas pocas evidencias apuntan a una extenuación funcional¹¹ y su reducción en número por apoptosis vía activación de la proteína p53¹² mecanismo también implicado en la delección de las células T CD4+¹¹ evidenciado como una linfopenia periférica durante el agravamiento de la COVID-19 y desde la perspectiva inmunológica, refleja el descontrol de la respuesta inmune mediada por células con el consiguiente riesgo de desarrollar una respuesta inflamatoria exacerbada o en su caso

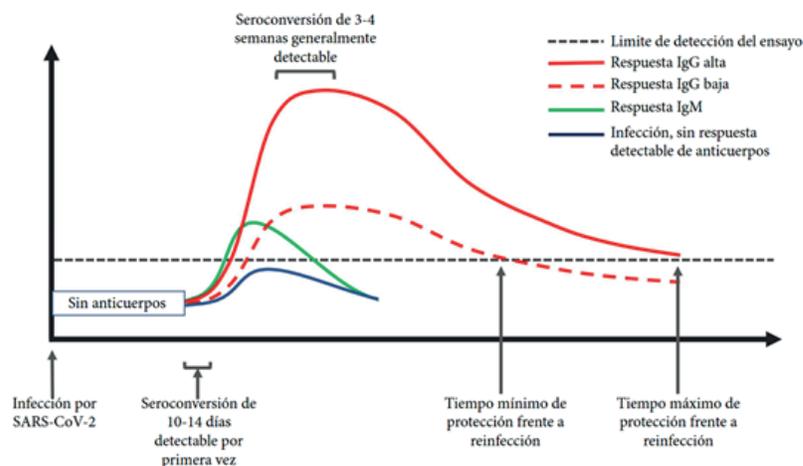


Figura 2. Representación esquemática de la respuesta humoral de la infección por SARS-CoV-2. La seroconversión se produce aproximadamente a los 10 días después del inicio de síntomas. No está claro el momento exacto de la aparición de IgM (línea verde) e IgG (línea roja); la IgG aumenta a partir del día 10 y alcanza un pico máximo dependiendo de la gravedad de la enfermedad y carga viral. (Kellam 2020, versión traducida con autorización del autor)¹⁹

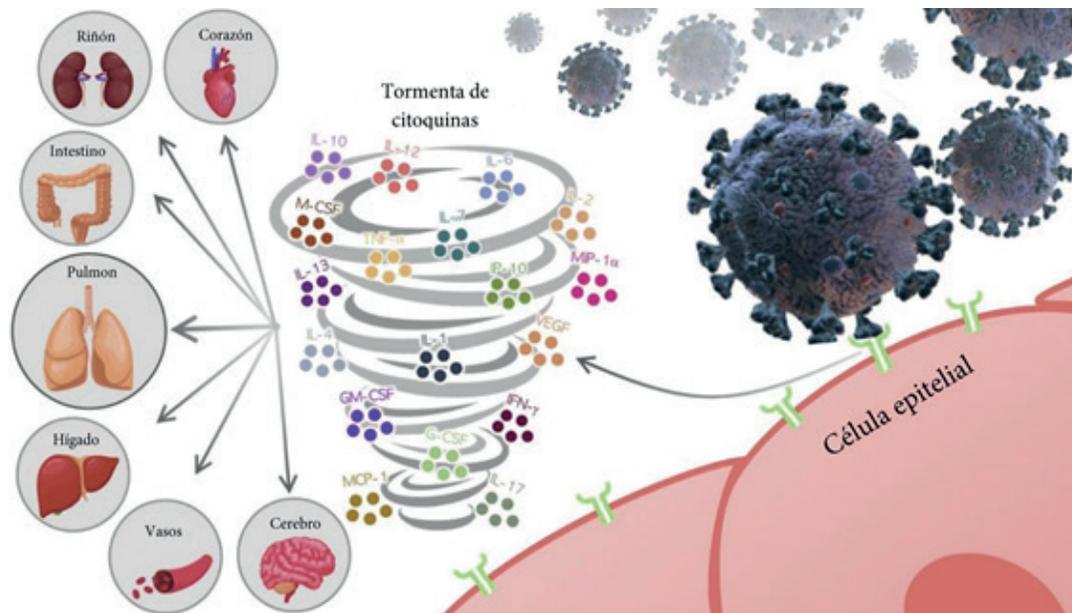


Figura 1. Representación gráfica de la tormenta de citocinas y el daño sistémico con afectación de múltiples órganos. Un desequilibrio de la respuesta inflamatoria, lleva a una retroalimentación descontrolada de las células del sistema inmune con una elevada producción de citocinas proinflamatorias, que comienza en el sitio local y se extiende por todo el organismo. (Costela-Ruiz 2020, versión traducida con autorización del autor)²⁷

autoinmunidad¹³.

3. Inmunidad mediada por anticuerpos frente a SARS-CoV-2

Este tipo de respuesta contra el virus SARS-CoV-2 comprende la producción de inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG. La IgA anti SARS-CoV-2 cumpliría un rol neutralizante del virus, antes de que el mismo alcance las células epiteliales pulmonares¹⁴ y estarían activas a partir del segundo día del inicio de los síntomas de COVID-19¹⁵, por lo que, se esperaría un control temprano de la infección, sin embargo, prevalece la acción de evasión de los virus⁹ posibilitando la progresión de la enfermedad. Así mismo, se ha documentado también un rol negativo de la IgA en pacientes con COVID-19 grave, ya que esta inmunoglobulina demostró incapacidad de inducir la producción de IL-6, IL-8, proteína quimio atrayente de monocitos tipo 1 y G-CSF¹⁶, sugiriendo que podría tener efectos sinérgicos junto a IgG en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)¹⁷ agravando el estado del paciente. Respecto a la IgM, ésta comienza a producirse entre el 3er y 9no día y activan al complemento mediante la vía clásica para la opsonización de las células infectadas por el virus¹⁸. La IgG se produce más tardíamente (Figura 2)¹⁹. Una activación tardía de la respuesta por anticuerpos se asocia con un pronóstico desfavorable, esto debido a una pobre producción de anticuerpos efectivos como resultado del agotamiento de células T CD4+ retrasando el descenso de carga viral²⁰.

4. Descontrol de la respuesta inmune sistémica por la infección de SARS-CoV-2

La interacción del virus SARS-CoV-2 con los receptores ACE2 en los alveolos pulmonares ocasiona, entre las primeras

48 a 72 horas siguientes, la transcripción genética del NF-κB⁵, iniciador de la primera respuesta inflamatoria local², la cual, junto a la carga viral², determinarán la magnitud subsecuente de la respuesta inmunológica sistémica^{5,6,11} y la severidad de la COVID-19²¹.

La respuesta inflamatoria local² a nivel del tejido alveolar es iniciada por la acumulación de angiotensina II quien activa a los quimioatrayentes TNF-α, IL-6 y sIL-6Ra, a través de ADAM 17^{22,23}, con inhibición de los interferones tipo I y III promoviendo un círculo vicioso que favorece la respuesta inflamatoria con una liberación constante de IL-6 y TNF-α por parte de las células alveolares²⁴. Los altos niveles de IL-6 y TNF-α, a su vez, provocan una disfunción endotelial, condicionando al endotelio a un estado pro coagulante y pro oxidante, lo que amplifica los efectos de la infección²⁵ y conduce a una respuesta inflamatoria desbordada, cuyo efecto multiplicador marcado con elevadas concentraciones de IL-6, IL-8, TNF-α y factor estimulante de colonias, favorecen una mayor replicación viral y posibilitan el descontrol de la respuesta inmune adaptativa²², así como, también promueven el reclutamiento masivo de monocitos hacia el endotelio alveolar ocasionando la hiperactivación de los macrófagos locales, responsables directos del daño tisular grave²⁶. Como consecuencia del círculo de retroalimentación con hiperproducción de citocinas y de especies reactivas de oxígeno se desarrolla una tormenta de citocinas (Figura 3)²⁷ que puede desencadenar shock y daño tisular en diferentes órganos (Figura 4)²⁸; aunque podría inducirse autoinmunidad, como se ha reportado en algunos pacientes recuperados de COVID-19, al igual que en infecciones por SARS y MERS²⁹.

Respecto a la aparición de enfermedades autoinmunes como resultado del descontrol inmunológico durante

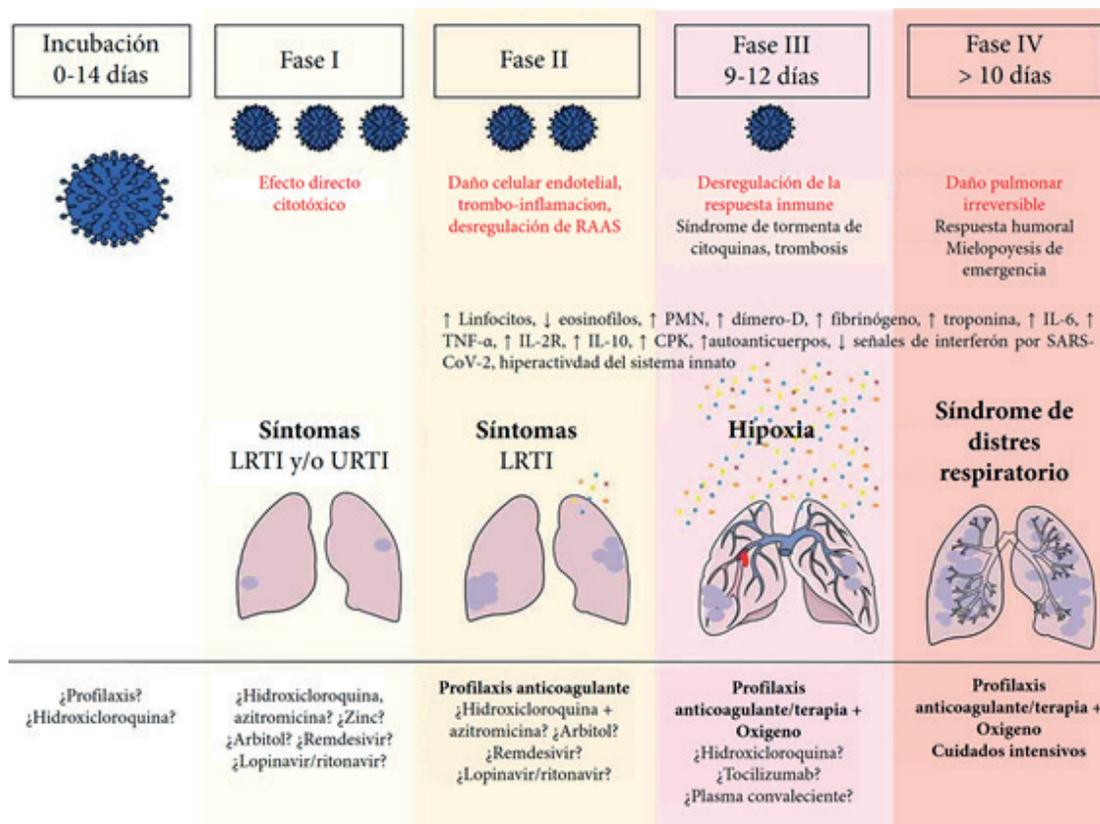


Figura 4. Representación gráfica de la historia natural de la infección por SARS-CoV-2, desde la incubación a una forma grave de la enfermedad. Fase de Incubación; Considerado entre 0 y 14 días. Fase I, caracterizada por una alta viremia, dada la intensa replicación viral lo que produce un efecto citopático directo. Fase II, con descontrol de la respuesta inmune innata, disfunción endotelial con estado pro coagulante que ocuyen vasos del lecho vascular pulmonar. Fase III, Caracterizado por una respuesta inmune descontrolada que condiciona el desarrollo de la tormenta de citoquinas. Fase IV, la alteración de la transferencia alveolar de oxígeno y el deterioro de la capacidad de difusión producen un distrés respiratorio que puede comprometer la vida. (Melenotte 2020, versión traducida con autorización del autor)²⁸

la COVID-19, se ha documentado la formación de autoanticuerpos contra diferentes moléculas del sistema inmunológico en una etapa temprana de la infección por SARS-CoV-2³⁰, así como, la formación de autoanticuerpos órgano específicos en algunos pacientes que superaron la COVID-19 ocasionado complicaciones como la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillen-Barré³¹, púrpura trombocitopénica inmunitaria y enfermedad de Kawasaki³².

5. Conclusiones

El sistema inmune tiene un rol importante en el control de la infección por SARS-CoV-2; paradójicamente este mismo sistema inmunológico tiene un rol determinante en el desarrollo de la COVID-19 y su evolución.

La inmunidad innata es la responsable de iniciar una temprana respuesta inflamatoria modulada por sus mecanismos moleculares y celulares, y es con esta que se debería alcanzar la neutralización del virus, así como la activación de la respuesta de tipo adaptativa para el control definitivo de la infección. Sin embargo, el virus SARS-CoV-2

logra evadir los mecanismos inmunológicos de control promoviendo el descontrol inmunológico innato, que a su vez, incide en el descontrol de la respuesta adaptativa transformándose posteriormente en un descontrol sistémico que promueve el desarrollo de una COVID-19 severa y el desencadenamiento de una tormenta de citocinas que conduce a fallo multisistémico y muerte.

Otra consecuencia, no suficientemente documentada, es el desarrollo posterior a la infección de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, síndrome de Guillen-Barré, púrpura trombocitopénica inmunitaria o enfermedad de Kawasaki y la aparición de enfermedades auto inflamatorias en niños, como el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico o el síndrome inflamatorio multisistémico infantil.

Por consiguiente, conocer los mecanismos de respuesta del sistema inmune implicados en el desarrollo de la COVID-19 permite comprender las interacciones que provocan su descontrol y que pueden ser modulados médicamente de forma oportuna y minimizar así el impacto negativo de la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Torres A, El-Ebiary M, Rodríguez-Rosin R. Nosocomial pneumonia. *Curr Op Infect Dis*. 1993,6(2):163-170.
2. Ioannidis I, McMally B, Willette M, Peebles ME, Chaussabel D, Durbin JE, Ramilo O, Mejias A, Flaño E. Plasticity and virus specificity of the airway epithelial cell immune response during respiratory virus infection. *J Virol*. 2012,86(10):5422-54-36. doi:10.1128/JVI.06757-11.
3. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016,38(4):471-82. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0.
4. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017,39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
5. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clín*. 2015,56(1):74-99.
6. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020, 20(6):355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
7. Chen Y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, Liu L, Wang C, Liu Y, Yuan Z, Ren L, Wu Y. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *Infect Dis*. 2020. doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427.
8. González-Costa Maricarmen, González Alexander Ariel Padrón. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd*. 2019,18(1):30-44.
9. Marrack P, Kappler J, Mitchell T. Type I interferons keep activated T cells alive. *J Exp Med*. 1999,189(3):521-530. doi:10.1084/jem.189.3.521.
10. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2012,12(4):295-305. doi: 10.1038/nri3166.
11. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y, Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020,11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
12. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, Guo D, Hu W, Yang J, Tang Z, Wu H, Lin Y, Zhang M, Zhang Q, Shi M, Liu Y, Zhou Y, Lan K, Chen Y. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microb Infect*. 2020,9(1):761-770. doi:10.1080/2221751.2020.1747363.
13. Tsai S, Shameli A, Santamaria P. CD8+ T cells in autoimmunity. *Immunologia*. 2008,27(1):11-21. doi: 10.1016/S0213-9626(08)70045-3.
14. Chao YX, Röttschke O, Tan EK. The role of IgA in COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020,87:182-183. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.057.
15. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, Sun XZ, Liang HF, Zhong B, Huang ZF, Zheng PY, Tian LF, Qu HQ, Liu DC, Wang EY, Xiao XJ, Li SY, Ye F, Guan L, Hu DS, Hakonarson H, Liu ZG, Zhong NS. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020,56(2):2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020.
16. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, Sun XZ, Liang HF, Zhong B, Huang ZF, Zheng PY, Tian LF, Qu HQ, Liu DC, Wang EY, Xiao XJ, Li SY, Ye F, Guan L, Hu DS, Hakonarson H, Liu ZG, Zhong NS. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020,56(2):2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020.
17. Shen L, Fanger MW. Secretory IgA antibodies synergize with IgG in promoting ADCC by human polymorphonuclear cells, monocytes, and lymphocytes. *Cell Immunol*. 1981,59(1):75-81. doi: 10.1016/0008-8749(81)90435-4.
18. Rodríguez Hernández C, Sanz Moreno L. Inmunidad frente a SARS-CoV-2: caminando hacia la vacunación. *Rev Esp Quimioter*. 2020,33(6):392-398. doi: 10.37201/req/086.2020.
19. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. 2020 Aug;101(8):791-797. doi: 10.1099/jgv.0.001439.
20. Suárez Reyes Anamary, Villegas Valverde Carlos Agustín. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev. Fac. Med. (Méx)*. 2020,63(4):7-18. doi:10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02.
21. Sulaiman T, Algharawi AA, Idrees M, Alzaidy RH, Faris K, Cullingford G, Rasheed J. The prevalence of gastrointestinal symptoms among patients with COVID-19 and the effect on the severity of the disease. *JGH Open*. 2020,4(6):1162-6. doi: 10.1002/jgh3.12415.
22. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020,181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
23. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020,52(5):731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
24. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019,10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119.
25. Meriño M, Escudero C. Rol del receptor de adenosina A 2A, óxido nítrico y factor de crecimiento de endotelio vascular en la sepsis: una revisión no sistemática. *Angiología*, 2018,70(2), 70-78. doi: 10.1016/j.angio.2017.12.007.
26. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, Walzer T, François B, Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020,19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
27. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020,54:62-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
28. Melenotte C, Silvina A, Goubet AG, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, Raoult D, Merad M, Gachot B, Hénon C, Solary E, Fontenay M, André F, Maeurer M, Ippolito G, Piacentini M, Wang FS, Ginhoux F, Marabelle A, Kroemer G, Derosa L, Zitvogel L. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*. 2020,9(1):1807836. doi: 10.1080/2162402X.2020.180783.
29. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun*. 2020,3:100051. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100051.
30. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, Liu F, Zhou T, Israelow B, Wong P, Coppi A, Lucas C, Silva J, Oh JE, Song E, Perotti ES, Zheng NS, Fischer S, Campbell M, Fournier JB, Wyllie AL, Vogels CBE, Ott IM, Kalinich CC, Petrone ME, Watkins AE; Yale IMPACT Team, Dela Cruz C, Farhadian SF, Schulz WL, Ma S, Grubaugh ND, Ko AI, Iwasaki A, Ring AM. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y.
31. Michael Ehrenfeld, Angela Tincani, Laura Andreoli, Marco Cattalini, Assaf Greenbaum, Darja Kanduc, Jaume Alijotas-Reig, Vsevolod Zinserling, Natalia Semenova, Howard Amital, Yehuda Shoenveld, Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020,19(8):102597. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597.
32. Zulfiqar A.-A., Lorenzo-Villalba N.-L., Hassler P. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *NEJM*. 2020,382:18. doi: 10.1056/NEJMc2010472.