

Respuesta inmune adaptativa en la infección por SARS-CoV-2

Adaptive immune response in SARS-CoV-2 infection

Vianed Marsán Suárez, * <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>
Imilla Casado Hernández, <https://orcid.org/0000-0003-0432-7943>
Elizabeth Hernández Ramos, <https://orcid.org/0000-0003-1126-5314>

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

Autor para correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La respuesta inmune adaptativa está constituida por linfocitos T y B. Ambos tipos linfocitarios, son responsables de la inmunidad mediada por células y posterior producción de anticuerpos.

Objetivo: Profundizar en los mecanismos inmunopatogénicos que conducen a la respuesta inmune específica anti SARS-CoV-2.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en la Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU, a través del motor de búsqueda PubMed de los artículos publicados durante el primer semestre del año 2020, con los términos “SARS-CoV-2 o COVID-19” más “immunopathology”.

Desarrollo: La respuesta inmune adaptativa es esencial en la eliminación del virus SARS-CoV-2. Está constituida por diferentes componentes celulares, entre los que se encuentran: linfocitos T CD3+CD4+, linfocitos T CD3+CD8+ y linfocitos B. En un subgrupo de enfermos con infección por SARS-CoV-2 la activación de ambos tipos de linfocitos parece ser desproporcionada, siendo esta mayor en aquellos con manifestaciones clínicas graves. En pacientes severos la depleción linfocitaria es mayor para los linfocitos T CD3+CD8+ que para los T CD3+CD4+ y B, respectivamente.

Conclusiones: Cuando la respuesta inmune adaptativa es poco modulada, provoca un estado de hiperinflamación que conlleva a manifestaciones clínicas graves y daño tisular. La identificación de biomarcadores de predicción de gravedad y la existencia de “inmunofenotipos” de pacientes COVID-19 basados en el tipo de respuesta inmune integrada de células T y B, posibilita aplicar tratamientos inmunomoduladores de una manera más personalizada.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmune adaptativa.

ABSTRACT

Introduction: The adaptive immune response is made up of T and B lymphocytes. Both types of lymphocytes are responsible for cell-mediated immunity and

subsequent antibody production. **Objective:** To deepen the immunopathogenic mechanisms that lead to the specific immune response against SARS-CoV-2. **Methods:** A bibliographic review was carried out in the US National Library of Medicine, through the PubMed search engine of the articles published during the first half of 2020, with the terms "SARS-CoV-2 or COVID-19" more "immunopathology".

Development: The adaptive immune response is essential in the elimination of the SARS-CoV-2 virus. It is made up of different cellular components, among which are: CD3 + CD4 + T lymphocytes, CD3 + CD8 + T lymphocytes and B lymphocytes. In a subgroup of patients with SARS-Cov-2 infection, the activation of both types of lymphocytes seems to be disproportionate, being greater in those with severe clinical manifestations. In severe patients, lymphocyte depletion is greater for CD3 + CD8 + T lymphocytes than for CD3 + CD4 + and B T cells, respectively.

Conclusions: When the adaptive immune response is poorly modulated, it causes a state of hyperinflammation that leads to severe clinical manifestations and tissue damage. The identification of severity prediction biomarkers and the existence of "immunophenotypes" of COVID-19 patients based on the type of integrated immune response of T and B cells, makes it possible to apply immunomodulatory treatments in a more personalized way.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, adaptive immune response.

Recibido: 22/09/2020

Aceptado: 12/10/2020

Introducción

El sistema inmune adaptativo incluye dos tipos de linfocitos, los que maduran en el timo, de ahí su nombre de linfocitos T y los linfocitos B, cuya diferenciación y maduración tiene lugar en la médula ósea. Ambos tipos son responsables de la inmunidad mediada por células y la posterior producción de anticuerpos, siendo los T los iniciadores, coordinadores y reguladores de esta respuesta.^(1,2)

Además, los linfocitos T facilitan la respuesta inmune innata, al promover la eliminación del antígeno por fagocitosis y la presentación ulterior de este, por varios tipos celulares.⁽¹⁾

Ambas ramas de la respuesta inmune, humoral y celular, dependen de la activación coordinada de las células T. Estas cooperan con las células B en la producción de anticuerpos, median directamente la apoptosis de las células

infectadas por virus y de las tumorales y, secretan múltiples mediadores solubles o citocinas que facilitan el reclutamiento, la activación y regulación de las células inmunes y no inmunes, a través de la interacción célula-célula y la secreción de citocinas reguladoras.⁽³⁾

La infección por SARS-CoV-2 es la causa de la COVID-19, del acrónimo inglés *Coronavirus disease 2019*.⁽⁴⁾ Durante esta infección, se activa tanto la respuesta inmune innata, como la adaptativa. Una respuesta innata no controlada y adaptativa no modulada, pueden provocar tanto un daño orgánico local como sistémico.^(5,6)

El objetivo de esta revisión es profundizar en los mecanismos inmunopatogénicos que conducen a la respuesta inmune específica anti-SARS-CoV-2.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en la Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU, a través el motor de búsqueda PubMed de los artículos publicados durante el primer semestre del año 2020 con los términos “SARS-CoV-2 o COVID-19” más “*immunopathology*”.

Desarrollo

La respuesta inmune adaptativa es esencial en la eliminación del virus SARS-CoV-2. Está constituida por diferentes componentes celulares, entre los que se encuentran: linfocitos T CD3+CD4+, linfocitos T CD3+CD8+ y linfocitos B.⁽⁷⁾

Linfocitos T CD3+CD4+

La inmunidad mediada por células T es un elemento central del sistema inmune adaptativo e incluye una respuesta primaria mediada por linfocitos T vírgenes o “*naive*”.⁽¹⁾

En enfermos infectados por SARS-CoV-2 con manifestaciones clínicas graves, se encuentra una disminución de las células T vírgenes (CD3+CD4+CD27+CD45RA+CD45RO-) así como, un incremento de las T de memoria (CD3+CD4+CD27+CD45RO+ CD45RA-).⁽⁶⁾

La diferenciación de los linfocitos T vírgenes a efectores y de estos a linfocitos de memoria, constituye una de las fases fundamentales de la inmunidad mediada por células T. El balance entre las poblaciones de células T vírgenes y de memoria es crucial para el mantenimiento de una respuesta inmune eficiente.⁽⁸⁾

La linfopenia es una característica común en los pacientes con enfermedad grave. Esta disminución puede estar relacionada con la acción directa citopática del virus en las células linfomonocitarias infectadas, el consumo de los linfocitos activados durante la etapa de infección y por la infiltración linfocitaria, en los diferentes órganos y tejidos. La disminución de los linfocitos TCD3+CD4+ por debajo de

100/ μ L constituye un factor de predicción independiente de severidad de la enfermedad.⁽⁹⁾

Diferentes investigadores encontraron asociación entre los valores disminuidos de linfocitos T y aumento en las concentraciones séricas de dímero D, ferritina y proteína C reactiva cuantitativa fundamentalmente en enfermos graves.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Durante la infección causada por SARS-CoV-2, se produce una respuesta mediada por células T CD3+CD4+ muy heterogénea al compararla con enfermos recuperados y controles sanos.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Una investigación realizada en la Universidad de Pensilvania, en EEUU, incluyó la evaluación inmunofenotípica de seis subtipos de linfocitos T CD4+: vírgenes (CD45RA+CD27+CCR7+CD95-), memoria central (MC) con fenotipo CD45RA-CD27+CCR7+, memoria efectora ME1 (CD45RA-CD27+CCR7-), ME2 (CD45RA-CD27-CCR7+) y ME3 (CD45RA-CD27-CCR7-) y memoria central RA+(MCRA) con fenotipo (CD45RA+CD27-CCR7-) en 149 pacientes adultos infectados, 46 enfermos recuperados y 70 controles sanos. Estos estudios revelaron una pérdida relativa de las células T CD4+ vírgenes y un incremento de las células de ME2 y MCRA en los adultos infectados, al compararlos con los controles.⁽¹¹⁾

En pacientes infectados por SARS-CoV-2 los linfocitos T CD3+CD4+ son rápidamente activados, se hacen patogénicos y generan factores estimulantes de colonias para monocitos y macrófagos (GM-CSF). Estos linfocitos, presentan una mayor expresión de los antígenos de activación CD69, CD38, HLA-DR y CD44.^(7,8)

Los enfermos muestran además, una mayor expresión de KI67+ y coexpresión de HLA-DR+/CD38+ en las células TCD4+ no vírgenes sobre todo, en las poblaciones de ME. Por su parte, la densidad de expresión de PD-1 es superior en todas las poblaciones celulares no vírgenes procedentes de enfermos infectados, al compararlas con la de los enfermos recuperados y controles.^(7,8,10,11)

La expresión simultánea de los antígenos HLA-DR y CD38 en las células TCD4+ no vírgenes se correlaciona con el aumento del marcador KI67+ y la producción acentuada de interferón gamma (INF- γ).^(10,11)

La respuesta inmunológica es variable durante el curso de la infección por SARS-CoV-2. Alrededor de 50 % de los pacientes presentan en todo momento, expresión aumentada de CD38 y HLA-DR, 30 % exhiben una densidad estable y 20 % la muestran disminuida.^(11,12)

Los pacientes con una respuesta inmunológica de linfocitos T CD4+DR+CD38+ estable, presentan una mayor frecuencia de complicaciones relacionadas con trastornos de la coagulación y concentración aumentada de ferritina sérica.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Los linfocitos T CD3+CD4+ con acción auxiliadora o "helper" (TH) se dividen de acuerdo con el perfil de citocinas que producen en: TH1, TH2, TH9, TH17, TH22, TH foliculares (THf) y T reguladores (Treg).^(1,3)

En un subgrupo de enfermos con infección por SARS-CoV-2 la activación de los linfocitos TCD3+CD4+ parece ser desproporcionada, siendo esta mayor en aquellos con manifestaciones clínicas graves.^(11,12)

Este tipo de respuesta inmune desregulada tiene lugar mayormente, en adultos mayores en relación con los niños, jóvenes y mujeres gestantes. En los ancianos, predomina la respuesta mediada por linfocitos TH1, fundamentalmente mediada por TNF- α , INF- γ e IL-2, con gran acción inflamatoria, mientras que en los enfermos más jóvenes, se evidencia una mayor respuesta TH2, con producción de citocinas de menor acción pro-inflamatoria, principalmente IL-4, IL-5 e IL-10.⁽⁷⁻¹²⁾

Linfocitos TH17

Los linfocitos TH17 se caracterizan por la producción de citocinas proinflamatorias tales como: IL-17, IL-21 e IL-22. IL-17 estimula a fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células epiteliales en la producción de otros mediadores solubles involucrados en la infiltración de células inflamatorias y la destrucción tisular, los que incluyen IL-1, IL-6, TNF- α , NOS-2, metaloproteasas y quimocinas, como KC, MCP-1 y MIP-2.^(3, 13)

Por su parte, IL-21 actúa sobre el crecimiento de las células T CD8+ y de una manera autocrina, lo hace sobre TH17, los que favorece su diferenciación. Finalmente, IL-22 promueve la defensa antimicrobiana e inflamatoria.⁽³⁾

En pacientes con neumonía causada por SARS-CoV-2, los linfocitos TH17 producen “*in vitro*” grandes cantidades de IL-17, lo que favorece la inflamación y activación de los neutrófilos, promueve la producción de los eosinófilos en la médula ósea y el reclutamiento y la extravasación de estos a los pulmones.⁽¹⁴⁾

Los linfocitos TH17 se diferencian en parte por la acción de IL-6. Esta citocina desempeña una importante función en la enfermedad pulmonar asociada a SARS-CoV-2. Existen evidencias de que la proteína S del virus SARS es un potente inductor de IL-6 y puede mediar la enfermedad pulmonar por coronavirus. De igual forma, la producción de IL-8 es también, generada bajo las condiciones polarizadas de TH17.⁽¹³⁾

La IL-17 producida por TH17 puede favorecer además, miocarditis y miocardiopatías en el curso de la infección.^(13,14)

Linfocitos Thf

Los linfocitos Thf constituyen un subtipo de linfocitos T CD3+/CD4+. Estos se dividen a su vez, en: circulantes (Thfc), caracterizados por el fenotipo CD45RA-PD-1+CXCR5+ y Thfc activados, con expresión de CD38+ eICOS+, respectivamente.⁽¹⁵⁾

En pacientes infectados por SARS-CoV-2 existe una mayor frecuencia de los linfocitos Thfc activados en relación con los controles y los pacientes recuperados, lo cual refleja una respuesta inmune residual.⁽¹⁵⁾

Variaciones en el tiempo de duración de la infección muestran una disminución en la población de linfocitos Thfc activados, la cual se correlaciona con la coinfección con otros virus o bacterias.^(11,12)

En enfermos con manifestaciones clínicas graves, la disminución de los linfocitos Thfc se asocia con un estado de hiperactivación linfocitaria mediado por células T CD4+.^(11,12,15)

Linfocitos Treg

Los linfocitos Treg constituyen un subtipo especializado de linfocitos T con acción inmunosupresora. Presentan un fenotipo CD3+CD4+CD25+CD127^{low}.⁽¹⁶⁾

Normalmente, estas células mantienen la tolerancia periférica al intervenir sobre las células T CD4+ autorreactivas, que han escapado de la selección negativa en el timo. Inhiben la activación de células de las respuestas inmunes innata y adaptativa, a través de moléculas de superficie inhibitorias como CTLA-4 y, secretan citocinas antiinflamatorias, tales como IL-10, IL-35 y factor transformante de célula T B (TGF-β).⁽¹⁷⁾

Actúan como reguladores negativos críticos de la inflamación en diferentes contextos biológicos, que incluyen enfermedades infecciosas, metabólicas, reparación de tejidos y cáncer.^(16,17)

En la sangre periférica de pacientes infectados con SARS-CoV-2 se encuentran disminuidos ambos subtipos de linfocitos Treg: vírgenes (CD3+CD4+CD127^{low}CD45RA+) e inducidos (CD3+CD4+CD127^{low}CD45RO+). Esta reducción se hace más evidente en pacientes con manifestaciones clínicas graves, al compararlos con aquellos que han tenido una evolución más favorable de la enfermedad. Una de las posibles razones de esta disminución es la migración de estas células desde la sangre periférica hasta los pulmones para reparar el daño tisular.⁽¹⁸⁾

Este grupo de enfermos presenta además, concentraciones elevadas de IL-2R soluble (CD25) probablemente, debido al clivaje proteolítico de la molécula CD25, facilitado por la inflamación. CD25 soluble puede interferir con la acción de la IL-2 y promover la apoptosis de las células Treg.⁽¹⁸⁾

Si se considera la importancia de los linfocitos Treg en el mantenimiento de la homeostasis inmune, la reducción de estos puede ser una de las razones de la hiperactivación de la respuesta inmune con el consiguiente daño pulmonar en los pacientes con COVID-19 severo.⁽¹⁹⁾

Linfocitos T CD3+CD8+

Los linfocitos T CD3+CD8+ realizan, fundamentalmente, la función de citotoxicidad de las células infectadas por virus, tumorales y alogénicas, en el contexto de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase-I y la producción de perforina y granzima B. Estas células pueden producir también citocinas, tales como: INF-γ, IL-4, IL-5 e IL-10.⁽²⁰⁾

Se describen seis poblaciones distintas: vírgenes (CD45RA+CD45RO-CD27+CCR7+CD95-), memoria central (MC) (CD45RA-CD45RO+CD27+CCR7+), memoria efectora (ME1) (CD45RA-CD27+CCR7-), ME2 (CD45RA-CD27-CCR7+), ME3 (CD45RA-CD27-CCR7-) y MERA (CD45RA+CD27-CCR7-).⁽¹¹⁾

En algunos enfermos de COVID-19, los linfocitos T CD3+CD8⁺ muestran una mayor expresión de los marcadores de activación HLA-DR⁺ y CD38⁺, sobre todo en poblaciones no vírgenes al compararlos, con enfermos recuperados y controles sanos. Se encuentra además, un aumento en la densidad de KI67⁺. Esta respuesta proliferativa se mantiene estable en 70 % de los enfermos y aumenta en alrededor de 30 % de estos.^(11,12)

Un patrón similar se observa en la coexpresión de los marcadores HLA-DR y CD38 durante el curso de la infección. Alrededor de 10 % de los pacientes presenta disminución de estos antígenos, en 65 % está estable y en 25 % se incrementa. En gran número de pacientes, la disminución de las poblaciones de linfocitos T CD8⁺ se correlaciona con la de neutrófilos y leucocitos totales, lo que sugiere una relación entre la activación de estas células y la linfopenia. En pacientes graves la depleción linfocitaria es mayor para CD8⁺ que para CD4⁺.^(11,12)

Linfocitos B

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 muestran alteraciones en varias poblaciones de linfocitos B fundamentalmente, en las células de memoria IgM (CD19+IgM+IgD-CD27⁺) y las post-“switched”(CD19+IgM-IgD-CD27⁺). En contraste, las células B CD27-IgD⁻ y los plasmablastos CD27+CD38+CD138⁺ generalmente se encuentran aumentados. En algunos enfermos, los plasmablastos representan más de 30 % de las células B circulantes, de forma similar a lo que ocurre en otras infecciones virales, como dengue y ébola.^(11,12)

La respuesta de los linfocitos B en pacientes con COVID-19 ocurre conjuntamente con la activación de los linfocitos THf alrededor de una semana después de iniciado los síntomas. La producción de anticuerpos no se relaciona con una mayor frecuencia de plasmablastos. La carencia de esta proporción sugiere que la gran respuesta de plasmablastos parece estar generada más contra el antígeno SARS íntegro que contra la espiga y, estar dirigida por la inflamación, siendo no específica y de baja afinidad. Los plasmablastos de estos pacientes expresan también, KI 67⁺ y CD95⁺, lo que sugiere una reciente generación o emigración de estos del centro germinal..^(11,12)

En algunos pacientes no se encuentra relación entre plasmablastos y linfocitos THfc activados, lo cual puede ser debido a una respuesta de células B independiente de células T, carencia de linfocitos THfc activados en sangre periférica o disminución de CXCR5 en diferentes poblaciones linfocitarias. Las células T CD3+CD4+DR+CD38⁺ pueden cooperar con las B, como una respuesta extrafolicular.⁽¹¹⁾

Primeramente, se producen anticuerpos contra las proteínas de la nucleocápside (N) y a partir del cuarto al octavo días, aparecen anticuerpos contra la proteína S. El plasma de enfermos convalecientes contiene anticuerpos neutralizantes, los cuales han sido usados para tratar un gran número de pacientes severos.⁽²¹⁾

Los pacientes con manifestaciones clínicas graves presentan mayores concentraciones de IgG y títulos de anticuerpos totales superiores, lo que sugiere

la posible utilización de este anticuerpo para neutralizar la entrada del virus en las células e inducir una respuesta inflamatoria grave. En enfermos graves se han hallado altas concentraciones del isotipo IgA. El hecho de que muchos pacientes presenten anticuerpos específicos al SARS-CoV-2 demuestra que parte de la respuesta de plasmablastos es antígeno específica. La respuesta inmune humoral, especialmente la producción de anticuerpos neutralizantes, tiene una importante función protectora, al limitar la infección a la fase tardía y previendo reinfecciones en el futuro.^(11,21)

La figura recoge un resumen de los componentes de la inmunidad adaptativa frente al SARS-CoV2.

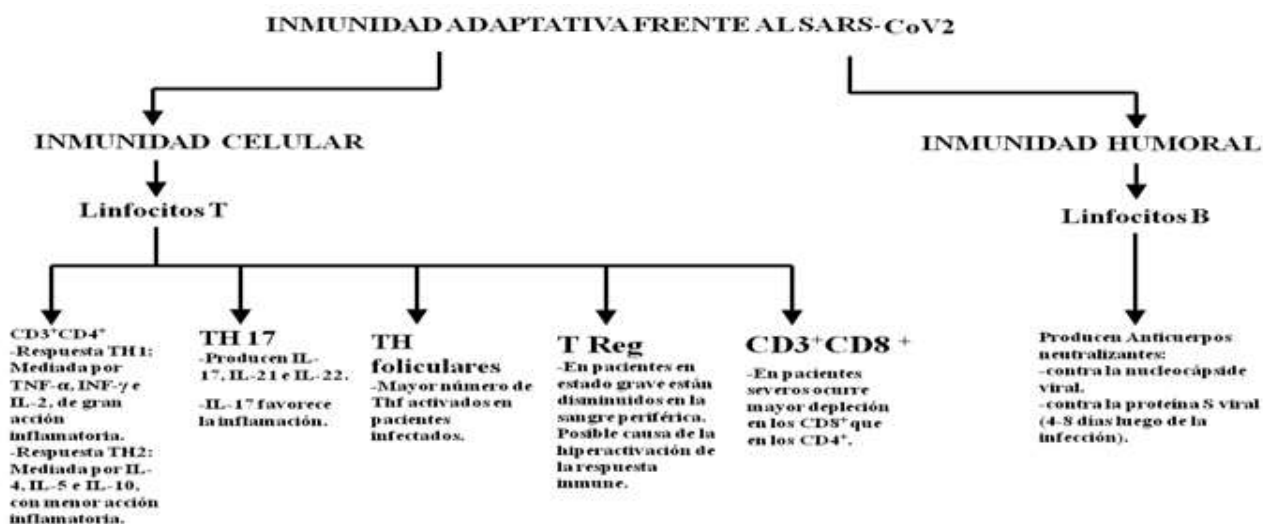


Fig. Componentes de la inmunidad adaptativa involucrados en la respuesta frente al SARS-CoV2.

En síntesis, cuando la respuesta inmune adaptativa es disfuncional o poco modulada, provoca un estado de hiperinflamación que conlleva a manifestaciones clínicas graves y daño tisular. La identificación de biomarcadores de predicción de gravedad y la existencia de “inmunofenotipos” de pacientes COVID-19, basados en el tipo de respuesta inmune integrada de células T y B, posibilita aplicar tratamientos inmunomoduladores de una manera más personalizada.

Referencias bibliográficas

1. Farber DL. T Lymphocytes and Cell-Mediated Immunity. En: Bellanti JA, ed. IMMUNOLOGY IV. Clinical Applications in Health and Disease. 4th ed. Bethesda: I Care Press; 2012. p. 209-51.
2. Carstti R, Plebani A, Ugazio AG, Bellanti JA. B Lymphocytes and Immunoglobulins. En: Bellanti JA, ed. IMMUNOLOGY IV. Clinical Applications in Health and Disease. 4th ed. Bethesda: I Care Press; 2012. p. 163-99.

3. Bellanti JA, Escobar-Gutiérrez A, Oppenheim JJ. Cytokines, Chemokines and the Immune System. En: Bellanti JA, ed. IMMUNOLOGY IV. Clinical Applications in Health and Disease. 4th ed. Bethesda: I Care Press; 2012. p. 287-310.
4. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimm. 2020 May;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
7. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol 2020;92:424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
8. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med. 2020 Apr;26(4):453-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>
9. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical. Clin Med (Lond). 2020 Mar;20(2):124-7. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>.
10. Luo Y, Xie Y, Zhang W, Lin Q, Tang G, Wu S, et al. Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity. Aging (Albany NY). 2019 Dec 20;11(24):12685-707. <https://doi.org/10.18632/aging.102595>.
11. Mathew D, Giles J, Baxter A, Oldridge D, Greenplate A, Wu J, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications Science. 2020 Sep 4;369(6508):eabc8511. <https://doi.org/10.1126/science.abc8511>.
12. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Sci Immunol. 2020 Jun 26;5(48):eabd2071. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071>.
13. Hotez P, Bottazzi ME, Corry D. The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine -induced immune enhancement.

Microbes Infect. May-Jun 2020;22(4-5):165-167.

<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.04.005>

14. Zirui M, Meng C, Rénia L, Mac P, Ng L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Rev.* 2020;20:363-74.

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.

16. van der Veeken, Gonzalez A, Cho H, Leslie A, Rudensky A. Memory of inflammation in regulatory T cells. *Cell.* 2016;166(4):977-90.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.006>.

17. Altmann D. Regulatory T-cells: receptors, repertoires and roles in disease. *Immunology* 2018 Oct;155(2):153-154. <https://doi.org/10.1111/imm.12999>.

18. Stephen-Victor E, Das M, Karnam A, Pitard B, Gautier JF, Bayry J. Potential of regulatory T-cell-based therapies in the management of severe COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 Sep 3;56(3):2002182. <https://doi.org/10.1183/13993003.02182-2020>.

19. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.

20. Wang W, Su B, Pang L, Qiao L, Feng Y, Ouyang Y, et al. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 Jun;17(6):650-652. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0447-2>

21. Liu A, Wang W, Zhao X, Zhou X, Yang D, Lu M, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a -COVID-19 patient after recovery. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul:S1198-743X(20)30411-0.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.009>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Dra. Vianed Marsán Suárez: Concepción de la idea, revisión de la bibliografía consultada, redacción, revisión y corrección del manuscrito. Aprobación de la versión final que va a ser publicada.

Lic. Imilla Casado Hernández: participó en la revisión de bibliografía, redacción y revisión del manuscrito. Aprobación de la versión final que va a ser publicada.

Lic. Elisa Hernández Ramos: participó en la revisión de bibliografía, redacción, revisión y aprobación del manuscrito.