

El papel de los linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2

The role of T Cells in SARS-CoV-2 Infection

Laura C. Bonifaz, Luis Alberto Ontiveros-Padilla y Constantino López-Macías*

Resumen

Los linfocitos T se caracterizan por tener un papel esencial en el control de infecciones virales agudas. La infección por SARS-CoV-2 es una infección viral aguda que afecta principalmente el tracto respiratorio y causa la enfermedad COVID-19, la cual cursa con síntomas leves, moderados y críticos que pueden llevar a la muerte del paciente. La inducción de poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ con fenotipos de memoria funcionales podrían ser esenciales en el control de la replicación viral y, por lo tanto, determinantes en el curso de la enfermedad. En este artículo de opinión revisaremos las evidencias reportadas en cuanto a la presencia, fenotipo y función de las poblaciones de linfocitos T en circulación y en el sitio de infección para entender su posible papel en el control de la replicación viral, en la severidad de la enfermedad y la importancia de la protección mediada por linfocitos T en el desarrollo de vacunas contra la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Vacunas; Linfocitos T CD4-Positivos; Linfocitos T CD8-Positivos; Infecciones por Coronavirus; Virus del SARS

Los linfocitos T o células T representan un componente crucial de la respuesta inmune protectora contra las infecciones virales y la infección por SARS-CoV-2, virus causante de COVID-19, es un ejemplo de ello. Debido a su importancia, estas células fueron de las primeras en ser analizadas y descritas en pacientes con COVID-19 en los que se reportaron cantidades disminuidas de linfocitos T totales en circulación, bazo y en ganglio linfático hilar.¹ La disminución en los números de linfocitos T se correlacionó con un peor

Abstract

T lymphocytes (or T cells) are characterized by having an essential role in the control of acute viral infections. SARS-CoV-2 infection is an acute viral infection that mainly affects the respiratory tract causing COVID-19 disease, which presents with mild, moderate and critical symptoms that can lead to the death of the patient. The induction of populations of CD4+ and CD8+ T cell with a functional memory phenotype could be decisive in the control of viral replication and therefore be determinants in the course of the disease. In this opinion article, we will review the reported evidence regarding the presence, phenotype, and function of circulating T cell populations and the site of infection to understand their possible role in controlling viral replication, in the severity of the disease, and the importance of T-cell-mediated protection in the development of vaccines against SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Vaccines; CD4-Positive T-Lymphocytes; CD8-Positive T-Lymphocytes; Coronavirus Infections; SARS Virus

pronóstico de la enfermedad y se asoció a la presencia de inflamación sistémica, posiblemente asociada a un incremento en el compartimiento mielóide con la presencia de monocitos y macrófagos inflamatorios capaces de expresar citocinas como IL-1 β e IL-6.² De igual forma, la disminución de los linfocitos T en circulación se ha propuesto como un indicador del curso de la infección en el que números reducidos se correlacionan con la severidad de la enfermedad.^{3,4} Estos hallazgos se sustentan con estudios de firmas transcripcionales

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Inmunología. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Constantino López Macías

E-mail: constantino@sminmunologia.mx

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11/06/2020

Fecha de aceptación: 08/07/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000144

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2: S312-315

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

de pacientes graves en las que se observa una disminución importante del compartimiento de linfocitos T en sangre periférica, acompañado de un incremento del compartimiento mieloide, el cual se restablece en pacientes que se recuperan de la infección.⁵

A pesar de que la mayoría de los reportes indican una disminución de los linfocitos T en circulación, se ha identificado en la sangre periférica de los pacientes, después de dos semanas de la infección por SARS-CoV-2, la presencia de poblaciones de linfocitos T de memoria circulante: CD4+ de memoria central, la cual se caracteriza por su capacidad de responder más eficiente ante un segundo encuentro con el agente inductor, y CD8+ de memoria efectora, que se caracteriza por su capacidad de eliminar en tiempos cortos el microorganismo inductor.^{6,7}

En cuanto a la presencia de poblaciones de linfocitos T en el sitio de la infección, se ha observado en el lavado bronquioalveolar de pacientes con COVID-19 moderado la presencia de una firma transcripcional que corresponde a linfocitos T CD8+ y principalmente CD4+, los cuales además muestran una expansión clonal.⁸ La presencia de poblaciones de linfocitos T en el sitio de infección podría explicar la disminución de estas poblaciones en la periferia. De manera importante el fenotipo de memoria los linfocitos T en pacientes con COVID-19 moderado que resolvieron la infección corresponde a linfocitos T de memoria residentes de tejido, los cuales son determinantes en el control de otras infecciones virales agudas en las que se ha demostrado que las células de memoria circulante se convierten rápidamente en células residentes de tejido con capacidad efectora inmediata.⁹ Si se comparan estas observaciones en pacientes que resolvieron la infección con la ausencia de estas poblaciones en pacientes críticos, se sugiere que las poblaciones de linfocitos T de memoria residentes de tejido pulmonar participan eficientemente en el control de la replicación viral, representan una población de buen pronóstico y destacan la importancia de su inducción en el diseño de vacunas eficientes contra COVID-19.

Para complementar las observaciones clínicas de los pacientes, se han realizado algunos experimentos *ex vivo* de pacientes convalecientes de COVID-19, en los que se ha evaluado la respuesta de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en los diferentes antígenos del virus. Se ha encontrado que las proteínas S, M y N pueden activar tanto los linfocitos T CD4+ como los CD8+, por lo que además de la proteína S sería importante evaluar las proteínas M y N como blancos para inducir una

respuesta celular protectora mediada por linfocitos T.^{10,11}

Recientemente se ha demostrado en infecciones virales crónicas una diferenciación continua en las poblaciones de linfocitos de memoria a fenotipos denominados como agotados que disminuyen su capacidad funcional, los cuales se caracterizan por la expresión del marcador PD-1.¹² De manera sorprendente, en los pacientes con COVID-19 grave, a pesar de ser una infección aguda, se ha encontrado la presencia de células T CD4+ y CD8+ con fenotipo de agotamiento caracterizado por la expresión de los marcadores PD-1 y Tim-3 en la sangre periférica. Este hallazgo se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad.^{13,14} La firma de linfocitos T con fenotipo de agotamiento se encontró también en el lavado bronquioalveolar de pacientes con COVID-19 severo.⁸ Estos resultados indican que la inducción de agotamiento temprano en pacientes con COVID-19 es una característica importante de la pérdida de la función efectora de los linfocitos T y por lo tanto un indicador de severidad de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento con biológicos como la timosina alfa-1 y algunos fármacos como la rapamicina es capaz de revertir o prevenir el agotamiento en las células T de pacientes con COVID-19.^{15,16}

Debido al poco tiempo transcurrido desde que inició el brote de COVID-19, existen pocas evidencias sobre la duración de la memoria de linfocitos T después de la infección. Comparado con otros coronavirus, el panorama es alentador, ya que se ha descrito la presencia de células T CD8+ específicas de memoria en sangre periférica de individuos 11 años después de la infección por SARS-CoV;¹⁷ además de que se ha comprobado que estas células contribuyen sustancialmente a la protección ante el SARS.¹⁸ También se ha detectado la presencia de linfocitos T CD4+ reactivos en una gran cantidad de individuos no expuestos al SARS-CoV-2, lo que sugiere que existe reacción cruzada entre las diferentes cepas de coronavirus

Por otra parte, se sabe que la respuesta de linfocitos T CD4+ es determinante en la inducción de anticuerpos protectores de larga duración. Se ha reportado que la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 disminuye si los linfocitos T se encuentran disminuidos, como en el caso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.¹⁹

La presencia de linfocitos T está fuertemente relacionada con la protección cuando los anticuerpos no logran ser detectados en una infección.^{20,21} o cuando no se generan anticuerpos de larga duración neutralizantes,

lo cual se ha reportado en individuos recuperados de SARS en los que se ha observado el decaimiento de los niveles de anticuerpos neutralizantes que se presenta a los 2-3 años posteriores a la infección.²² En estos casos la inmunidad mediada por linfocitos T sería determinante en el control de la infección.

En resumen, las evidencias sugieren la importancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2. La presencia de poblaciones de linfocitos T de memoria en circulación y en tejidos podría ser la clave para la inmunidad protectora en los pacientes además de constituir marcadores de buen pronóstico de la enfermedad. El fenotipo de agotamiento temprano parece ser un marcador importante de progresión de la enfermedad y esta población podría ser además un blanco terapéutico. Finalmente, estrategias de inmunización que promuevan la inducción de poblaciones de linfocitos T de memoria efectores residentes de tejido podrían ser determinantes en el desarrollo de nuevas vacunas.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Urra JM, Cabrera CM, Porras L, Ródenas I. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients. *Clin Immunol [Internet]*. 2020 [consultado el 3 de junio de 2020];217:108486. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256549/>
- Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19 [Internet]. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/advance-article-abstract/doi/10.1093/infdis/jiaa252/5831863>
- Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, HE C, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-60 doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
- Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov*. 2020 Dec 1;6(1):1-18.
- Gil Melgaço J, Azamor T, Ano Bom APD. Protective immunity after COVID-19 has been questioned: what can we do without SARS-CoV-2-IgG detection? *Cell Immunol [Internet]*. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020];353:104114. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874920302501>
- Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *medRxiv [Internet]*. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020];2020.04.11.20062349. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20062349v1?%253fcollection=>
- Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 May 12;1-3.
- Osborn JF, Hobbs SJ, Mooster JL, Khan TN, Kilgore AM, Harbour JC, et al. Central memory CD8+ T cells become CD69+ tissue-residents during viral skin infection independent of CD62L-mediated lymph node surveillance. *PLoS Pathog [Internet]*. 2019 [consultado el 20 de mayo de 2020];15(3):e1007633. doi: 10.1371/journal.ppat.1007633
- Zhang R, Liang P, Guo H, Wang X, Qin C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Jennifer M, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*; 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. *Annu Rev Immunol*. 2019;37(1):457-95.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol [Internet]*. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00827/full>
- Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-3. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3

15. Liu Y, Pang Y, Hu Z, Wu M, Wang C, Feng Z, et al. Thymosin alpha 1 ($T\alpha 1$) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [consultado el 3 de junio de 2020];71(16):2150-2157. doi: 10.1093/cid/ciaa630
 16. Omarjee L, Janin A, Perrot F, Laviolle B, Meilhac O, Mahe G. Targeting T-cell senescence and cytokine storm with rapamycin to prevent severe progression in COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;216:108464.
 17. Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Bertoletti A, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*. 2016;34(17):2008-14.
 18. Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-Specific Memory CD8 T Cells Provide Substantial Protection from Lethal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Virol*. 2014;88(19):11034-44.
 19. Wang M, Luo L, Bu H, Xia H. Case Report: One Case of Coronavirus Disease 2019(COVID-19) in Patient Co-nfected by HIV With a Low CD4+ T Cell Count. *Int J Infect Dis*. 2020;96:148-50. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.060.
 20. Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2006;24(5):572-7.
 21. Melgaço JG, Morgado LN, Santiago MA, de Oliveira JM, Lewis-Ximenez LL, Hasselmann B, et al. A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. *Vaccine*. 2015;33(32):3813-20.
 22. Liu W, Fontanet A, Zhang P, Zhan L, Xin Z, Baril L, et al. Two-Year Prospective Study of the Humoral Immune Response of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Infect Dis*. 2006;193(6):792-5.
-
- Cómo citar este artículo:**
- Bonifaz LC, Ontiveros-Padilla LA, López-Macías C. El papel de los linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 2:S312-315.