



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



# *Rol de los linfocitos T en infección por SARS-CoV-2*

***Br. Manuel Fernando Alustiza Pereira<sup>1</sup>***

***Br. Daniela Martínez Morales<sup>1</sup>***

***Br. Gisella Noemí Ottonelli Aranda<sup>1</sup>***

***Br. Jorge Daniel Paz Arruda<sup>1</sup>***

***Br. Cristian Andres Rojas Rippa<sup>1</sup>***

***Br. Federico Vélez Silva<sup>1</sup>***

***Dra. Mercedes Segovia<sup>2</sup>***

***Dr. Marcelo Rafael Hill Mongabure<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup> Ciclo de Metodología Científica II 2021- Facultad de Medicina- Universidad de la República Uruguay*

*<sup>2</sup> Departamento de Inmunobiología –Facultad de Medicina-Universidad de la República Uruguay.*

	1
<b>ÍNDICE</b>	
<b>0.RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>1.1SISTEMA INMUNE</b>	<b>4</b>
<b>1.2 CÉLULA T</b>	<b>6</b>
<b>1.2.2PAPEL DE LA COESTIMULACIÓN EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T</b>	<b>8</b>
<b>1.2.3SUBGRUPOS DE LINFOCITOS T EFECTORES</b>	<b>9</b>
<b>1.3 MEMORIA INMUNITARIA</b>	<b>11</b>
<b>2.OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>12</b>
<b>3.METODOLOGÍA</b>	<b>12</b>
<b>4. DESARROLLO</b>	<b>13</b>
<b>4.1 SISTEMA INMUNE INNATO EN COVID</b>	<b>14</b>
<b>4.2 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO Y COVID</b>	<b>15</b>
<b>4.3 LINFOCITO T Y COMORBILIDADES</b>	<b>17</b>
<b>4.4 LINFOCITOS T MEMORIA Y SARS COV 2:</b>	<b>17</b>
<b>4.5 LINFOCITOS EXHAUSTOS</b>	<b>19</b>
<b>4.5 LONG COVID</b>	<b>23</b>
<b>5.DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
<b>6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>	<b>26</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>

## 0.RESUMEN

**Antecedentes:** en diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan (China), se detectó una nueva variante de la familia de los betacoronavirus, que fue denominada “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”(SARS-CoV-2). Es un virus de ARN de hebra simple, y debido a su alta capacidad de transmisibilidad y capacidad patogénica es responsable de 3.530.582 muertes a nivel mundial y 169.597.415 contagios confirmados (según la actualización semanal de la OMS).

**Métodos:** Una revisión narrativa de la literatura científica en la cual se describe la respuesta celular T frente a la infección por SARS-CoV-2. Teniendo como principales objetivos recabar la información existente sobre la generación de linfocitos T exhaustos, memoria y la aparición de “Long” Covid, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura existente hasta el momento.

**Conclusiones:** se encontraron evidencias sólidas en la literatura en dónde relevamos los siguientes puntos: 1) los pacientes con enfermedad grave por Covid-19 y edad avanzada, pueden cursar con linfopenia. 2) Los linfocitos T exhaustos expresan una función efectora disminuida, menor producción de la citoquina pro-inflamatoria INF- $\gamma$  con disminución de su capacidad citotóxica y mayor expresión de receptores inhibidores como PD1, TIM 3, entre otros. 3) Se generan linfocitos T exhaustos específicos para Sars-Cov 2. 4) Se desarrollan linfocitos T memoria específicos para Sars-Cov 2, siendo esta duradera. 5) Los hombres presentan peor pronóstico frente a la infección por Sars-Cov-2, al igual que pacientes con otras enfermedades, todo lo cual influye en la respuesta inmune celular. 6) El Long-Covid es una entidad clínica que puede presentarse luego de la infección por este virus, cuya génesis no está totalmente comprendida, pero debido a su relevancia clínica, se deberá investigar en mayor profundidad.

**Palabras clave:** Covid / Sars CoV 2 / linfocito T / interferón tipo 1 / linfocito T exhaustos / CD8+ / CD4+ /PD-1/TNF- $\alpha$ .

**Background:** *In December 2019 in the city of Wuhan (China), a new variant of the beta coronavirus family, called Sars-CoV-2, was detected for the first time, which consist of an RNA virus, and due to Its high transmissibility capacity, is responsible for 3,530,582 deaths worldwide and 169,597,415 confirmed infections (according to the weekly update of the WHO). This pathogen is the cause of acute respiratory distress syndrome.*

**Methods:** *This is a narrative review of the scientific literature in which the cellular T response to infection by Sars-Cov 2 is described. With the main objectives of gathering the existing information on the generation of exhaustion, memory and long covid, it was carried out an exhaustive review of the existing literature up until now.*

**Conclusions:** *it was shown that patients with severe disease due to covid 19 and advanced age can present lymphopenia. Exhausted T lymphocytes express a decreased effector function, lower*

*production of  $INF\gamma$ , decreased cytotoxic capacity, and higher expression of inhibitory receptors such as PD1, TIM 3, among others. The presence of exhausted T lymphocytes specific for Sars-Cov 2 was recognized. It was observed that specific memory T lymphocytes develop for Sars-Cov 2 is long-lasting. Men have a worse prognosis against SARS-COV-2 infection, as well as patients with other illnesses, which play an important role regarding to cellular immune response. Long-Covid is a clinical entity that can occur after infection by this virus, whose genesis is not fully understood, but due to its clinical relevance, it should be investigated in greater depth.*

**Keywords:** COVID-19 / SARS-CoV-2 C/ T cell / interferon type 1 / exhausted T cell / CD8 + / CD4 + / PD-1 / TNF- $\alpha$ .

## 1.INTRODUCCIÓN

En el marco de la pandemia por SARS-CoV-2, han surgido diferentes incógnitas con respecto a la enfermedad que produce: coronavirus disease 2019 (abreviado como COVID-19) y a su fisiopatología. Muchas han sido aclaradas, pero quedan muchas más por responder aún en la actualidad. Dentro de estas incógnitas, se encuentran las consecuencias de la infección por Sars CoV-2 en el sistema inmune, así como los mecanismos que se ponen en marcha durante el transcurso de la misma. En esta revisión, se describen los principales aspectos del funcionamiento del sistema inmune, haciendo énfasis en el papel de los linfocitos T, en base a los conocimientos sobre el mismo en la actualidad, para luego describir los procesos que ocurren en dicho sistema en la infección por Sars CoV-2, así como las características del mismo.

En el año 2019 en Wuhan (China), se detectó por primera vez una nueva variante de la familia de los betacoronavirus, denominado Sars-CoV-2. El mismo consta de una única hebra positiva de ARN, lo cual le otorga una mayor capacidad de mutación, existiendo al día hoy diversas variantes descritas, cada una con diferentes grados de implicancia epidemiológica. Gracias a su alta transmisibilidad es responsable de una pandemia que entre diciembre de 2020 y noviembre del 2021 ha causado 5.127.696 muertes a nivel mundial y 255.324.963 contagios confirmados (según la actualización semanal de la OMS). COVID-19 comprende desde un cuadro leve a moderado caracterizado por síntomas como fiebre, cefalea, tos, anosmia, ageusia y artromialgias; hasta un grave cuadro de neumonía viral y síndrome de distrés respiratorio que puede llevar a la muerte (1).

## 1.1 SISTEMA INMUNE

Con la finalidad de comprender cómo nuestro sistema inmune afronta la infección por Sars CoV-2, se describirán los aspectos más relevantes en cuanto a su funcionamiento.

Para hacer frente a las múltiples agresiones a la que el organismo se ve constantemente expuesto como sustancias nocivas y microorganismos con potencial patogénico hemos desarrollado un sistema capaz de combatirlos: el sistema inmune. Cuando nuestro organismo se enfrenta a algún tipo de microorganismo patógeno, comienzan a suceder una compleja secuencia de reacciones. Los mecanismos de defensa que se ponen en juego de forma temprana corresponden a la respuesta inmune innata y de manera más tardía, entran en juego las reacciones de la inmunidad adaptativa (2). Sin embargo, actualmente, se conoce que el sistema inmune presenta vastas funciones en la homeostasis del organismo más allá de la defensa contra microorganismos patógenos. Estas funciones están vinculadas a varios sistemas como el cardiovascular, neurológico y digestivo e incluso en la vigilancia contra procesos neoplásicos.

El sistema inmune presenta como primera línea de defensa a la inmunidad innata, la cual se constituye por mecanismos de respuestas, tanto celulares como moleculares presentes en el organismo incluso antes de que se produzca la infección, permitiendo una respuesta rápida en caso de ser necesario. Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras físicas y químicas, las cuales abarcan a los epitelios y a las sustancias antimicrobianas presentes en las superficies de las mucosas, a los neutrófilos y macrófagos (células con función fagocítica), a los linfocitos citolíticos naturales también conocidos como “Natural Killers”, a las proteínas sanguíneas que abarcan tanto a los factores del sistema del complemento como a los reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, VES, ferritina, etc) y por último las citocinas (IL-1, IL-6 y TNFa), proteínas implicadas en la regulación y coordinación de la actividad de las células encargadas de la inmunidad innata (2).

Este tipo de inmunidad reconoce estructuras presentes en los microorganismos, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), pero carece de capacidad para distinguir las diferencias sutiles presentes en sustancias ajenas, siendo su respuesta estereotipada y de la misma intensidad frente a una nueva exposición (2). Los PAMPs son según Russo, et al. (3) “estructuras de naturaleza química muy variada pero que tienen dos características fundamentales: a) están expresadas por patógenos y no por tejidos propios; b) son estructuras indispensables para la viabilidad del organismo”. Una vez que los PAMPs se unen a receptores de patógenos, las células con función central en notificar al resto del sistema inmune de la presencia de una amenaza (fagocitos), desencadenan cascadas de respuesta bioquímica con diferentes perfiles dependiendo

de las características del PAMPs al que se enfrente, para modular la subsecuente respuesta inmune adaptativa. Por lo tanto, es necesaria la comunicación y coordinación entre el sistema inmune innato y el adaptativo, quien brindará una respuesta más potente y específica.

Los procesos que ocurren durante la respuesta inmune innata en las infecciones se engloban dentro de un proceso denominado inflamación. Según Robbins, es una respuesta protectora constituida por elementos de la inmunidad innata, vasos sanguíneos y demás células del huésped, con el objetivo de destruir o neutralizar las noxas, finalizando con la cicatrización y reparación de los tejidos afectados. A pesar de que es un proceso que contribuye a eliminar las infecciones, su persistencia en el tiempo e intensidad puede ser causa por sí misma de daño en el organismo (4).

El resultado de la respuesta inmune innata persigue tres objetivos: eliminación rápida de la amenaza que dio lugar a la respuesta; activar, moldear e instruir la respuesta subsiguiente por otros mecanismos dirigidos a la erradicación definitiva de la amenaza, y por último, desde la inmunidad innata se brindan mecanismos efectores que serán utilizados posteriormente por la respuesta adaptativa, lo cual habla de la función indisociable de ambas respuestas (3).

Si bien los mecanismos de la inmunidad innata aportan una primera defensa eficaz contra la infección, muchos patógenos han desarrollado mecanismos para evadir o resistir dicha respuesta. Por lo tanto es necesaria la comunicación y coordinación entre el sistema inmune innato y el adaptativo, que brinda una respuesta más potente y específica. Para que esto ocurra, desde la respuesta inmune innata se brindan una serie de señales que incluyen la presentación del antígeno a los linfocitos, a través de células especializadas denominadas células dendríticas (DC); las cuales son las únicas capaces de activar a los LT vírgenes.

La respuesta adaptativa, aparece más tardíamente en el tiempo y aumenta de magnitud ante exposiciones sucesivas, brindando una respuesta específica y dirigida. Se caracteriza por su especificidad frente a diversas moléculas y la propiedad de recordar exposiciones previas a un mismo antígeno, lo que se conoce como memoria, permitiendo una respuesta más rápida y robusta frente a un nuevo encuentro frente al mismo. Sus principales componentes son los linfocitos, dentro de los cuales se distinguen los linfocitos B (LB) y LT, cuyas funciones serán detalladas en los siguientes apartados (2).

A su vez, puede ser dividida en 2 tipos: la inmunidad humoral y la inmunidad celular. A pesar de esta clasificación, cabe destacar que ambos brazos trabajan de forma coordinada y sinérgica. Por lo tanto, la disfunción o alteración de uno de los componentes altera la respuesta inmune global en caso de que ésta no pueda ser compensada.

La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos (Ac), moléculas de naturaleza glicoproteica presentes tanto en la circulación sanguínea como en secreciones mucosas, las cuales son secretadas por plasmocitos (células derivadas de LB). Su función fisiológica es la defensa contra microbios extracelulares (como bacterias y hongos); las toxinas microbianas e incluso microbios intracelulares obligados como los virus (actuando antes de que infecten a la célula o cuando se liberan de las células ya infectadas) (2). Los LB pueden producir diferentes tipos de Ac tales como: IgG, IgM, IgA, IgE e IgD. Los LB maduros migran de un órgano linfático secundario al siguiente en búsqueda del antígeno. Una vez que se reconoce el antígeno los pasos posteriores en la respuesta inmunitaria humoral son diferentes en las respuestas dependientes e independientes de T. Los Ac que se producen sin ayuda del LT suelen ser de afinidad baja y consisten sobre todo en IgM. Las respuestas generadas por Ac independientes de T, son más limitadas en cuanto a la maduración de la afinidad o generación de LB memoria, ya que esos procesos dependen en gran medida de los LT cooperadores (2). Por otra parte, en la respuesta dependiente de T los antígenos proteínicos son reconocidos e interiorizados por los LB, para luego presentar un fragmento del mismo a los LT CD4<sup>+</sup> cooperadores, los cuales mediante la unión del CD40L y el CD40, presente en el LB, finalizan en la activación del último, con su proliferación, diferenciación y producción de Ac. Una vez activados, parte de los LB se diferencian en plasmocitos secretores de Ac que migran a la médula ósea. Otra parte se convierte en LB memoria, de los que se profundizará más adelante.

El otro componente esencial dentro de la inmunidad adaptativa es la inmunidad celular, la cual tiene como principal objetivo el control y la eliminación de microorganismos intracelulares que proliferan dentro de fagocitos y otras células del huésped, fuera del alcance de la acción de los Ac. Si bien el presente trabajo se centrará en la respuesta inmune frente a un microorganismo intracelular, cabe destacar que la inmunidad celular cumple un rol fundamental frente a otras amenazas a la homeostasis del organismo, como procesos neoplásicos y agentes nocivos del ambiente.

## 1.2 CÉLULA T

Los LT son las células características de la inmunidad adaptativa celular y de ellas depende el establecimiento y mantenimiento de la respuesta inmune celular, también la homeostasis y la memoria. Dichos linfocitos cuentan con receptores de LT (TCR), que poseen la capacidad de reconocer diversos antígenos de patógenos, tumores y del medio ambiente. Contribuyen a mantener la memoria inmunológica y la autotolerancia. Sin embargo, la célula T también está implicada como impulsora de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (2). Los antígenos son moléculas de diversa naturaleza (proteínas, polisacáridos o glucoproteínas) que se unen a Ac o a

un TCR. El sitio específico donde ocurre esta unión entre el antígeno y el Ac o TCR, se denomina epítipo.

Para poder llevar a cabo el reconocimiento de los antígenos el LT utiliza los TCR, constituidos por proteínas de unión a la membrana, cuya principal función es emitir señales que llevan a la activación del LT. Estos reconocen a los patógenos intracelulares gracias a que las células infectadas exteriorizan fragmentos peptídicos de los antígenos unidos a moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), glucoproteínas especializadas de las células huésped que se expresan en la superficie celular. Por lo tanto, el TCR no reconoce únicamente al antígeno peptídico, sino que también a la molécula de MHC a la que está unido, lo que se conoce como restricción por MHC (5).

El TCR está conformado por dos cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas de receptor de células T  $\alpha$  y  $\beta$  unidas por un enlace disulfuro. Cada cadena consta de una región amino terminal variable (V) y una región constante (C). Este sector V es fruto de un proceso denominado reordenamiento, en el cual ocurre una escisión de un fragmento de ADN móvil lo cual genera una alteración en la secuencia original del ADN. Este fenómeno es el responsable de la génesis de la diversidad en los receptores de antígenos (5).

El reordenamiento del TCR que genera timocitos  $CD4^+$  y  $CD8^+$  (doble positivos), ocurre durante la maduración del LT en el timo. Estas a su vez se someten a selección, generando positivos simples  $CD4^+$  o  $CD8^+$  que salen a la periferia como T vírgenes exhibiendo fenotipos  $CD45RA$  y  $CCR7$ , cuyo papel es responder a nuevos antígenos (2). Por lo tanto, dentro de los LT se pueden reconocer dos grandes tipos: LT  $CD4^+$  y los LT  $CD8^+$ .

## 1.21 ACTIVACIÓN CÉLULAS T

La activación inicial de LT vírgenes se da en los órganos linfáticos secundarios, donde se pueden topár con las células dendríticas (DC) maduras, quienes presentan el antígeno en el contexto del MHC de clase I (presente en la mayoría de las células nucleadas) para los LT  $CD8^+$  y MHC de clase II (presente principalmente en células dendríticas, macrófagos y LB) para los LT  $CD4^+$  (2). El reconocimiento del antígeno por el TCR es necesario pero no suficiente para la activación linfocitaria, también se deben recibir señales de coestimulación (descritas más abajo) para lograr la activación del LT virgen.

El proceso de activación genera cambios en la expresión de numerosas moléculas de superficie, quienes desempeñan funciones en la inducción y regulación de las respuestas. Las citocinas dirigen la proliferación y diferenciación de los LT activados por el antígeno. Mediante varios mecanismos de amplificación y retroalimentación positiva, se produce un aumento en la

expansión clonal y la diferenciación. A su vez, moléculas de superficie expresadas en los LT, como citocinas, tienen funciones reguladoras en la respuesta, estableciendo límites seguros en la activación de la misma (2).

### 1.2.2 PAPEL DE LA COESTIMULACIÓN EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

Una vez activados en el curso de una respuesta inmune normal, los LT vírgenes sufren un proceso de proliferación y diferenciación en células efectoras y memoria. Para esto requieren señales de moléculas situadas en las APC, denominadas coestimuladores, además de las inducidas por el antígeno. Estas moléculas coestimuladoras tienen efecto promotor (ej, B7:CD28) de la actividad; Además, existen moléculas llamadas coinhibidoras (ej., CTLA-4, PD-1) que antagonizan las señales de coestimulación y las provenientes del TCR. De esta manera la activación del LT es un equilibrio entre ambas señales, en un contexto de activación del TCR. De esta manera, se puede explicar la activación del LT mediante el modelo de las tres señales. La señal 1 viene dada por la estimulación mediada por la interacción entre el complejo antígeno-MHC y el TCR, mientras que la señal 2 es el resultado de la interacción entre moléculas coestimuladoras presentes en la APC, con receptores presentes en el LT. Por último, la señal 3 está constituida por las citocinas que guían la diferenciación de las células efectoras en subtipos específicos (5).

Sin estos procesos de coestimulación, a la hora de enfrentarse con el antígeno, los LT pueden no responder y morir por apoptosis o pueden quedar en un estado de inactivación funcional llamado anergia. Estos mecanismos disminuyen las chances de que se reaccione frente a antígenos propios. Los coestimuladores B7:CD28 se consideran como los de mayor importancia en la activación de los LT vírgenes. El CD28 cumple un rol fundamental en el proceso de activación para promover la supervivencia, proliferación y diferenciación de los LT específicos; por ejemplo, a través de la estimulación de la producción de IL-2. A su vez, CD28 juega un papel importante en la tolerancia de los LT reguladores (células supresoras de respuestas inmunes efectoras). Por otra parte, el coestimulador B7, presente mayormente en las APC activas, participa de la retroalimentación. El mismo interviene en la respuesta del LT cuando estas células son estimuladas por INF- $\gamma$ , previamente generado en reacciones innatas, y por la unión de productos microbianos a los receptores tipo toll. La expresión de moléculas coestimuladoras es mayor en las DC maduras, llevando a la estimulación potente de los LT vírgenes. Los LT efectores previamente activados y memoria dependen menos de la coestimulación por la vía del B7:CD28 que las células vírgenes. El CD-28 presenta una afinidad mucho menor para B7 (con respecto a la afinidad de B7 con CTLA-4) uniéndose a éste sólo cuando sus concentraciones son

relativamente altas, como en el caso de la exposición a un germen. Una vez unido a su ligando, el CTLA-4 puede inhibir de forma competitiva el acceso del CD28 a las moléculas de B7 en la APC, retirar el B7 de la superficie de la APC o producir señales inhibitoras que bloqueen las señales activadoras del TCR y del CD28 (2).

Como fue mencionado anteriormente, el producto final de la activación de los LT genera células efectoras con funciones particulares, que se pueden subdividir en subtipos específicos de los que se profundizará posteriormente. De esta manera, dentro de las células efectoras CD4+ se encuentran principalmente las poblaciones Th1, Th2 y Th17 (y otras poblaciones menores como los NKT y linfocitos T $\gamma\delta$ ) las cuales mediante la expresión de diferentes moléculas de superficie y secreción de citoquinas cooperan en la función de otras células. Por otro lado, los CD8, al activarse, se diferencian en LT citotóxicos (CTL) los cuales tienen como principal función eliminar las células infectadas por virus, así como células tumorales (2). Un linaje de células T de especial interés en este trabajo es el de los LT exhaustos. Estos se desarrollan durante las infecciones crónicas y procesos neoplásicos, presentando características distintivas como la pérdida progresiva de funciones efectoras, una expresión alta y sostenida de receptores inhibitoras y programas epigenéticos y transcripcionales particulares (6). Su generación también puede ser explicado por un modelo de tres señales, donde la señal 1, constituida por la persistencia del antígeno, genera una hiperestimulación de las células T. Esto lleva a la expresión, tanto en las células T como en las APC y células infectadas, de múltiples receptores inhibitoras. Estos receptores brindan señales coinhibidoras a las células T (señal 2) lo cual deriva en la falla de una respuesta óptima efectiva con la consecuente incompetencia de las células T para montar una sólida respuesta inmune. Este proceso genera señales reguladoras negativas en las células T lo cual contribuye al proceso de agotamiento.

El rol de la persistencia del antígeno juega un papel importante ya que tanto su elevada carga como la duración de la exposición a este aportan al agotamiento. El tiempo de exposición a la infección crónica se relaciona con un punto de inflexión donde los procesos epigenéticos y transcripcionales que caracterizan a los LT exhaustos se establecen. Este punto de inflexión ocurre a las dos o tres semanas de establecida la infección (6).

Se recomienda la siguiente revisión “McLane, L. M., Abdel-Hakeem, M. S., & Wherry, E. J. (2019). CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. *Annual Review of Immunology*” para una mayor profundización sobre el tema.

### **1.2.3 SUBGRUPOS DE LINFOCITOS T EFECTORES**

Respecto a los procesos que sufren cada subtipo de efectores, se mencionarán los acontecimientos que suceden durante la diferenciación, iniciando por los LT CD4<sup>+</sup>. Durante las respuestas de los LT CD4<sup>+</sup>, primero ocurre la activación inicial de las mismas en los órganos linfáticos generando linfocitos memoria y efectores que migran al lugar de infección para eliminar los patógenos infecciosos. Algunos LTCD4<sup>+</sup> se activan en los órganos linfáticos secundarios, donde ayudan a los LB a producir Ac de afinidad alta de diferentes isotipos; estos últimos se denominan LT cooperadores foliculares (Tfh) (2). Los Tfh pueden contribuir a su vez en la activación de los LT CD8<sup>+</sup> en respuestas frente a infecciones víricas latentes (2).

Dentro de la familia de los LTCD4<sup>+</sup> se encuentran varios subgrupos, destacando Th1, Th2 y Th17, haciendo hincapié en el subgrupo Th1 siendo el de mayor relevancia en la infección por Sars-CoV2. El subgrupo Th1 es inducido por los microbios presentes en las vesículas de los fagocitos. La producción de ciertas citocinas por el sistema inmune innato, como la IL-12, la IL-18 y los interferones del tipo I desencadenan la diferenciación hacia el perfil Th1, teniendo como principal factor regulador al factor de transcripción Tbet, siendo la IL-12 la más potente en este proceso. La principal función de este subgrupo es activar a los macrófagos para que ingieran y destruyan a estos patógenos, mediante la interacción CD40L-CD40 y la liberación de IFN- $\gamma$ . A su vez, los linfocitos Th1 diferenciados continúan secretando IFN- $\gamma$ , lo cual amplifica la reacción de diferenciación (2).

Los LT CD8<sup>+</sup> se encargan de la inmunidad frente a virus y de la respuesta anti-tumoral. La activación de LT CD8<sup>+</sup> vírgenes depende de un proceso particular de presentación del antígeno, denominada presentación cruzada, a cargo de un subgrupo especializado de células dendríticas (2). En este proceso, las células dendríticas ingieren detritos, partículas virales, antígenos tumorales o complejo antígeno-Ac. Una vez ingeridos son transferidos al citosol, donde son procesados para ingresar en la vía de presentación del antígeno de la clase I del MHC, para luego ser reconocidos por los LT CD8<sup>+</sup> (2). Las citoquinas que intervienen en la diferenciación y el mantenimiento de los T CD8<sup>+</sup> efectores son la IL-12, INF tipo I e IL-2, las cuales fomentan la proliferación y diferenciación en CTL. La IL-2 además interviene en la proliferación y diferenciación en linfocitos memoria (2).

Las CTL reconocen y destruyen las células diana que expresan el mismo antígeno asociado al MHC de clase I que desencadenó su proliferación y diferenciación. Por lo tanto, únicamente llevan a cabo su mecanismo de citotoxicidad frente a las células que expresan el antígeno. El mecanismo utilizado para dar muerte a las células diana incluye la liberación de proteínas citotóxicas, como perforinas y granzimas lo cual lleva a la apoptosis de la célula (2).

### 1.3 MEMORIA INMUNITARIA

La memoria inmunitaria posee un rol fundamental dentro del sistema inmune, ya que le brinda al organismo una protección duradera persistente en el tiempo frente a los antígenos a los que ya se haya expuesto anteriormente, aún en ausencia de los mismos. La respuesta inmunitaria de memoria posee como ventaja una mayor rapidez y eficacia para combatir dichos antígenos comparada con la respuesta primaria, la cual será mejor tanto cuantitativamente como cualitativamente según vayan aumentando el número de exposiciones a los mismos. Dentro de estas mejoras, se destaca la mayor especificidad ante el antígeno mediante un proceso de hipermutación somática, resultado del cambio de isotipo de Ac, y la capacidad de generar una respuesta frente a una concentración menor de antígeno (7).

El establecimiento de esta memoria es consecuencia de la respuesta inmunitaria adaptativa, en la cual una pequeña población de linfocitos se diferencia en el subtipo de memoria. Dentro de estos se encuentran los LB memoria los cuales luego se diferenciarán para producir Ac y los LT memoria, los cuales son de especial interés en este trabajo.

Los LT memoria, tanto CD4 como CD8, pueden dividirse según la expresión del receptor de quimiocina CCR7 en linfocitos de memoria efectora y de memoria central. Éstas últimas expresan CCR7 y permanecen en los tejidos linfoides periféricos luego de la reestimulación. La distinción entre estos subgrupos no implica que sean una población uniforme, ya que, al momento de ser estimulados por el antígeno, los LT memoria central pierden con rapidez la expresión de CCR7 y se diferencian a células de memoria efectora. Dentro de las células T de memoria central se encuentran los linfocitos positivos para CXCR5, los cuales se han llamado linfocitos auxiliares foliculares. Estos producen IL-2 y proporcionan auxilio a las células B.

Además de los subtipos anteriormente mencionados, se encuentran los LT de memoria residentes de tejido (TRM), que comprenden una fracción importante dentro de los LT memoria. Estos últimos, no tienden a migrar, sino que residen a largo plazo en varios sitios epiteliales. Su función es la de examinar los tejidos periféricos en búsqueda de reinfección por patógenos. Se estima que los TRM pueden superar en número a las células T recirculantes que migran a través del cuerpo (8).

Las células T de memoria poseen ciertas características que las diferencian de los LT efectores citotóxicos. Una diferencia radica en la velocidad de activación, ya que los LT CD8 memoria necesitan mayor cantidad de tiempo para ser reactivados y volverse citotóxicos en comparación con los LT CD8 efectores citotóxicos, lo que lleva a una respuesta más tardía. Por el contrario,

las células T de memoria son más sensibles a la estimulación por antígeno que las células T indiferenciadas, y producen con mayor rapidez, y de manera más vigorosa, citocinas como IFN- $\gamma$  en respuesta a esa estimulación. Los LT CD8 activados que van a convertirse en CD8 memoria, siguen expresando marcadores característicos de células activadas como CD44, pero dejan de expresar otros como CD69. Además de estos, expresan BCL-2, la cual promueve la supervivencia celular de los mismos (7).

## **2.OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

### Objetivo General

Comprender el rol que cumplen los LT en la infección por SARS-Cov-2. Particularmente, nos proponemos abordar la generación de LT exhaustos y memoria en el curso de la infección por Sars-CoV 2.

### Objetivos Específicos

- Comprender la respuesta heterogénea celular T en los diferentes individuos que cursan la enfermedad COVID-19.
- Comprender la inmunidad heteróloga por otros virus durante la infección por SARS-CoV-2.
- Influencia de las comorbilidades, la edad en la respuesta inmune T.
- Indagar el potencial impacto de los LT en los mecanismos subyacentes al Síndrome Post-Covid o “Long Covid” (en inglés) y sus repercusiones.

## **3.METODOLOGÍA**

Se realizó la búsqueda bibliográfica orientando la misma según los objetivos específicos planteados. Para esto se utilizaron los motores de búsqueda PubMed, Tombó y ScienceDirect, incluyendo en la revisión los artículos encontrados en el período comprendido entre el 27 de Abril y el 15 de Octubre del año 2021. Se seleccionaron las palabras clave para la búsqueda, para luego realizarse las distintas combinaciones de éstas y de los términos MeSH. Los términos MesH utilizados fueron “CD8+ T Cell”, “COVID-19”, “Sars CoV-2”, “memory”, “exhausted T cells”, “long covid”,

Se realizaron diferentes búsquedas en PubMed en base a cada uno de los objetivos planteados, realizándose un primer filtro de los artículos encontrados, seleccionando aquellos cuyos títulos y resúmenes se adecuaron a los objetivos. Los artículos encontrados en esta primera búsqueda, fueron filtrados por segunda vez, luego de haber pasado por una lectura más profunda de los mismos.

La búsqueda se realizó ordenando los artículos en base a su fecha de publicación, de manera de disponer de la información más reciente, ya que el conocimiento de esta patología está en constante expansión. Finalmente, se seleccionaron para la narración 86 referencias que incluyeron tanto revisiones, investigaciones originales y capítulos de libros publicados.

#### **4. DESARROLLO**

El Sars-Cov-2 es transmitido principalmente a través de aerosoles emitidos por un huésped infectado con dicho patógeno; de esta forma, toma contacto con un nuevo individuo a través de partículas inhaladas (9). Una vez dentro del tracto respiratorio, a través de la proteína Spike (S) presente en la envoltura viral, encargada de mediar la entrada del mismo al organismo, se une al receptor denominado enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) localizado en la membrana de la célula huésped, como células epiteliales del tracto respiratorio, así como células endoteliales de los vasos sanguíneos y macrófagos alveolares, quienes en su membrana expresan ACE2 (1). El clivaje de la proteína S por las proteasas celulares activa la ruta endocítica, la envoltura viral se fusiona con la superficie celular, ingresando a la célula el virus junto con el ACE2 (3), comenzando el ciclo de replicación viral. Este último, a nivel pulmonar puede generar una fuerte respuesta inmune como la tormenta de citoquinas, que se describirán posteriormente. Se debe recordar que, en respuesta a esta invasión, el Sars-CoV-2 dispara una serie de respuestas inmunes, tanto desde el brazo de la inmunidad innata como adaptativa. La identificación de la infección gracias a detección del material genético del virus por los receptores reconocedores de patrones (PRRs), desencadena una serie de respuestas por parte del sistema inmune innato con el objetivo de restringir la replicación viral y generar un ambiente antiviral mediante el reclutamiento de células inmunes y sus productos de secreción. Estas primeras líneas de defensa buscan disminuir el esparcimiento del virus en el organismo mientras se monta la respuesta inmune adaptativa (10). Una particularidad del Sars-CoV-2 es su capacidad para evitar y demorar la respuesta inmune innata intracelular asociada a la producción de interferón tipo I (IFN I) (3), un subgrupo de citocinas con una potente función antiviral, previniendo la replicación del virus dentro de las células y activando a los linfocitos NK. Este deterioro en la respuesta relacionada al IFN se ha asociado a la falla en el control de la infección primaria por Sars-CoV-2, con el consiguiente aumento del riesgo de padecer formas graves de la enfermedad (10).

Se ha encontrado que este virus, podría evitar ser reconocido por los PRR inhibiendo la producción de todos los tipos de INF y antagonizar su producción mediante el bloqueo de STAT1, no estando esto totalmente claro para los autores. Se han identificado varias proteínas del Sars-Cov-2 capaces de antagonizar el INF, siendo ORF6 de particular importancia al contrarrestar la

respuesta antiviral del huésped, ya que bloquea la respuesta inmune viral innata (11,12). Si la respuesta inmune innata estimulada por el IFN se demora en el tiempo, el virus puede reproducirse con mayor libertad en el tracto respiratorio superior a la vez que se demora el inicio de la respuesta adaptativa, con consecuencias clínicas de mayor gravedad (10).

#### 4.1 SISTEMA INMUNE INNATO EN COVID

Una vez que el virus ingresa al organismo el curso que puede tomar la enfermedad es muy heterogéneo, siendo la respuesta final el producto de la interacción entre el virus y el huésped. Los factores determinados por el huésped, como la edad y presencia de comorbilidades, influyen en la severidad y mortalidad de la enfermedad, así como la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. En primera instancia se hará hincapié en la respuesta inmune innata y sus procesos patológicos asociados como la tormenta de citoquinas. Como fue mencionado anteriormente, el Sars-Cov-2 ingresa en el organismo a través de su unión con el receptor ACE-2. Una vez dentro de las células, se cree que los receptores tipo toll (TLR) o el receptor de reconocimiento de patrones inductor del ácido retinoico (RIG-1), juegan un rol en el reconocimiento del virus como patógeno, aunque los mecanismos exactos aún no han sido aclarados. Estos PRR inducen cascadas de señalización que finalizan en la inducción de respuestas ligadas al interferón. La respuesta al IFN es heterogénea y la habilidad para que este mecanismo funcione adecuadamente es de vital importancia, ya que tanto su hiperactivación como hipoactivación pueden resultar deletéreos para el individuo. Asimismo, los factores solubles son también importantes ya que moldean la respuesta inmune, estimulando la liberación de células inmunes al torrente sanguíneo, su reclutamiento en los sitios de inflamación a la vez que intervienen en su función (13). Sin embargo, cuando se desencadena una respuesta inmune excesiva frente a la infección por Sars-Cov-2, caracterizada por una hiperactivación de las células del sistema inmune acompañada de la producción desmedida de citoquinas proinflamatorias, se produce la denominada “tormenta de citoquinas” la cual se define como un conjunto de manifestaciones clínicas que resultan de un sistema inmune sobreactivado (14). Este fenómeno es uno de los principales determinantes de la gravedad de la enfermedad, así como de la muerte de los pacientes (15). Dicho suceso ocurre en casos severos de COVID-19, siendo determinado por la activación de células inmunes. Se caracteriza por bajos niveles de IFN tipo I y II en contraposición a la producción desmedida de citoquinas inflamatorias tales como la IL-6 y el TNF- $\alpha$  y mediadores químicos además de linfopenia, fenómenos trombóticos e infiltración de células mononucleares en múltiples órganos (15,16). El Sars-Cov-2 es capaz de activar linfocitos Th1 patogénicos, los cuales liberan grandes

cantidades de IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF). El GM-CSF luego induce a los monocitos CD14+CD16+ a producir más IL-6, TNF- $\alpha$  y otras citoquinas. Además, una vez dentro de la célula el ARN viral es reconocido por los PRR: Toll (TLR3 y TLR7) y RIG-I/MDA5, se genera la activación de la vía del NF- $\kappa$ B y el regulador de interferón 3 (IRF3). Los autores Hirano y Murakami (17) proponen una vía de producción de la tormenta de citoquinas relacionada a la angiotensina II. Luego de la unión de la proteína Spike al receptor ACE2, ambos son endocitados con la consiguiente disminución del receptor sobre la superficie celular. Esto resulta en un aumento de la angiotensina II, la cual además de ser un potente vasoconstrictor actúa como una citoquina proinflamatoria y el ACE-2 es su principal inactivador. La misma mediante la vía AT1R activa la vía del NF- $\kappa$ B y a la metaloproteinasa ADAM17, la cual a su vez procesa la forma membranosa de la IL-6R $\alpha$  en la forma soluble sIL-6R $\alpha$ . A esto le sigue la activación del transductor de señal STAT-3 mediada por el complejo IL-6R $\alpha$ -IL-6 el cual se une mediante el receptor gp-130. El STAT-3, estimulado por la IL-6, es un potente activador de la vía del NF- $\kappa$ B. Por lo tanto, la activación del NF- $\kappa$ B y STAT-3 deriva en la activación del amplificador de IL-6 el cual induce la producción de IL-6 entre otras citoquinas proinflamatorias (como IL-2, IL-7, IL-10 e IP-10) y la infiltración de células del sistema inmune adaptativo (TCD8, CD20B<sup>+</sup>) y células inmunes innatas (macrófagos), todo lo cual constituye la tormenta de citoquinas (17). Este fenómeno se autoperpetúa generando lesión tisular con edema pulmonar y daño difuso alveolar todo lo cual conduce a la generación del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) el cual puede conducir a la muerte del paciente (15) .

#### **4.2 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO Y COVID**

Como se mencionó anteriormente, la respuesta inmune adaptativa sucede a la respuesta innata, siendo esta transición un momento clave en el transcurso de la enfermedad y sus resultados. La respuesta inmune adaptativa se conforma principalmente por la respuesta de tres tipos de células: LB, LT CD4<sup>+</sup> y LT CD8<sup>+</sup>. Se mencionarán los principales aspectos sobre la respuesta humoral y de los LT T CD4<sup>+</sup> en COVID para luego centrarse en la respuesta de los LT CD8<sup>+</sup>, por su jerarquía en el trabajo. Si bien los tres componentes de la inmunidad adaptativa son importantes para el control de la infección, la gran mayoría de las vacunas tienen como objetivo el desarrollo de respuestas mediadas por Ac. La gran mayoría de los individuos infectados con Sars-Cov-2 muestran seroconversión a los 5-10 días luego del contagio. Estos Ac neutralizantes están dirigidos principalmente hacia la proteína Spike del virus y los mismos son producidos por células B naive y no por células memoria preexistentes con reacción cruzada (10). A pesar de la gran importancia de la inmunidad humoral, el grupo de Soresina et al. ha descrito casos de pacientes jóvenes con agammaglobulinemia ligada al X con ausencia de LB circulantes, quienes cursaron

con neumonía intersticial bilateral asociada a COVID-19 y lograron recuperarse totalmente, sin requerimiento de suplementación con oxígeno. Esto permite sugerir que la respuesta T juega un rol primordial en la resolución de la enfermedad, sin desestimar el rol de la inmunidad humoral ya que juega un importante rol en el control de la infección y su diseminación (18). Por su parte, la respuesta de células T es detectable en casi todos los casos de infección por Sars-Cov-2. Sin embargo ¿existe respuesta de células T durante la infección aguda? Varios grupos de investigadores llegaron a la conclusión que durante la enfermedad aguda existe activación de los LT evidenciada por un aumento de LT CD8<sup>+</sup> no naive Ki67<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> en comparación con individuos sanos y con pacientes recuperados, lo cual es característico de los LT efectores durante las infecciones virales agudas (19). Esta activación mostró variaciones en su magnitud entre las cohortes, por lo que esta respuesta es heterogénea tanto para el subgrupo de LT CD4<sup>+</sup> como LT CD8<sup>+</sup> (20). A pesar de que esta respuesta temprana de los LT es crucial para controlar la severidad de la enfermedad, se ha vinculado también la respuesta descontrolada y exacerbada a los casos severos debido a un estado hiperinflamatorio como ya fue mencionado (21). Los LT CD4<sup>+</sup> específicos por el Sars-Cov-2 son detectables tempranamente, luego de 2-4 días luego del inicio de los síntomas (10). Los mismos mediante la liberación de mediadores solubles y señales de co-estimulación estimulan el desarrollo de Ac de alta afinidad por los LB además de estimular la diferenciación de estos últimos en memoria. En la infección por Sars-Cov-2 se ha demostrado que los LT CD4<sup>+</sup> muestran principalmente un perfil Th1, con liberación de INF- $\gamma$  (22). En modelos murinos infectados con otros tipos de coronavirus con depleción de LT CD4<sup>+</sup> se ha observado que los mismos muestran menores niveles de Ac neutralizantes, mayores demoras en la eliminación del virus y menor llegada de linfocitos a los pulmones (23). Por lo tanto, una falla en la inmunidad celular puede impactar en la inmunidad humoral condicionando una respuesta de magnitud o duración insuficiente (24).

Los LT CD8<sup>+</sup>, por su parte, combaten la replicación viral al matar a las células infectadas y mediante la secreción de citoquinas citotóxicas como el INF- $\gamma$ , granzima B y perforinas (10,23). Se ha comparado su perfil funcional con aquel de los LT CD8<sup>+</sup> específicos contra el Citomegalovirus (25). Estos linfocitos están dirigidos principalmente a las proteínas S y M del virus (14) y muestran un perfil de activación y de secreción de citoquinas variable de acuerdo al escenario clínico del desarrollo de la enfermedad. En casos de enfermedad grave, en el contexto de linfopenia, se ha evidenciado en el líquido de lavado bronquioalveolar una disminución clonal de los LT CD8<sup>+</sup> (22). La linfopenia asociada a COVID-19 aparenta ser más severa, persistente y selectiva frente a LT que en otras infecciones virales (26). En este contexto, además existe un aumento en la relación entre neutrófilos y linfocitos circulantes lo cual puede considerarse como un marcador de gravedad (27). Incluso existe una correlación positiva entre el nivel de células

mieloides en la vía aérea y la edad (28). Durante la enfermedad severa los LT CD8<sup>+</sup> muestran un perfil PD1<sup>+</sup> y CD38<sup>+</sup> con elevada producción de perforina y granzima B, lo cual sugiere que los mismos actúan como marcadores de la activación de los LT (22), mientras que otros autores proponen que la coexpresión de los marcadores PD1<sup>+</sup> y TIGIT sugiere un aumento de LT disfuncionales o exhaustos (29). En los pacientes con la enfermedad severa, se ha visto que en el contexto de linfopenia hay a su vez diferencias en la relación entre los LT CD4<sup>+</sup> y TD8<sup>+</sup>. Mientras que unos autores proponen que la relación entre ambas poblaciones no sufre cambios (30), otros proponen que la disminución de los linfocitos es a predominio de los LT CD8<sup>+</sup> (20). A pesar de estas diferencias, se ha mencionado que el recuento de LT CD4<sup>+</sup> y LT CD8<sup>+</sup> en sangre periférica podría ser un marcador que diferencie a los pacientes con COVID-19 de aquellos sanos (31). En los casos de enfermedad moderada se muestra un aumento de LT, con LT CD8<sup>+</sup> expresando altos niveles de moléculas citotóxicas como granzima A y FAS ligando (22). La enfermedad aguda leve se ha relacionado con niveles elevados de LT CD8<sup>+</sup> productores de IFN- $\gamma$  así como con LT CD4<sup>+</sup> específicos frente a Sars-Cov-2 (25).

#### **4.3 LINFOCITO T Y COMORBILIDADES**

A medida que las personas envejecen sus linfocitos experimentan senescencia, lo que las expone a infecciones más graves (31). Esto podría explicar el hecho de que los casos pediátricos infectados con Sars-Cov-2 muestran mayor prevalencia de casos asintomáticos o con mínimos síntomas mientras que los individuos adultos muestran mayores tasas de enfermedad grave con ingresos a UCI y muerte. Los hombres en particular presentan mayor susceptibilidad frente a la COVID-19, lo cual puede estar explicado por factores genéticos ya que presentan niveles más elevados de ACE-2, cuyo gen se encuentra en el cromosoma X (31). El ACE-2 también se encuentra elevado en pacientes con diabetes y enfermedades cardiovasculares, cuyos portadores tienen una mayor tasa de casos fatales (32,33). Otros genes que se asociaron con casos de COVID-19 grave fueron FURIN y TMPRSS2, los cuales también están elevados en otras enfermedades como leucemia, psoriasis y algunos tipos de cáncer, que podrían facilitar la entrada del virus al organismo.

#### **4.4 LINFOCITOS T MEMORIA Y SARS COV 2:**

Para el grupo de trabajo fue de gran interés saber si en la infección por Sars-CoV-2 se generaba memoria, y de ser así, conocer el papel que jugaban los LT memoria en la respuesta inmune. Actualmente, se puede decir que existe evidencia de que se generan LT memoria ante la infección por Sars-CoV-2 y de que estos brindan una protección duradera, ya que se ha visto en personas

convalecientes de Covid-19 moderado que los LT memoria persisten por al menos 10 meses resuelta la infección (34–41).

Debido al escaso tiempo de inicio de la pandemia de COVID-19 y del conocimiento en continua expansión acerca de la infección por Sars Cov 2, aún se desconoce la duración a largo plazo de la memoria inmunitaria contra este virus, algunos proponen que sería posible estimarla comparándola con el virus Sars Cov, con el cual comparte gran parte de su estructura (42, 43). Investigaciones pasadas han demostrado que en personas que cursaron la infección por SARS COV persisten con LT memoria pasados 17 años, en contraposición de los Ac específicos contra SARS COV, los cuales no persisten o se encuentran en títulos bajos (42, 43).

Como se mencionó anteriormente, otro de los puntos de interés fue la importancia que presentaron los LT dentro de la memoria inmunitaria. Esto surgió a partir del resultado de las investigaciones sobre la generación de memoria inmunitaria, en las cuales se descubrió que en personas que recibieron la vacuna o que cursaron la infección por SARS COV 2, se generaba protección frente a una futura exposición a este virus, a pesar de que algunos de estos pacientes poseían títulos bajos de Ac (ó indetectables) (34,44). La generación de protección en dichos pacientes señala la importancia de la respuesta celular en el contexto de una respuesta humoral ineficiente.

Otro aspecto de la memoria inmunitaria que actualmente es tema de discusión en la comunidad médica es el de la posible reacción cruzada que puedan presentar los LT con el virus del Sars Cov-2. Este fenómeno de reactividad cruzada es el mecanismo por el cual se explica el fenómeno de la **inmunidad heteróloga**, en el cual los LT de memoria preexistentes preparados por una infección anterior se activan durante una segunda infección no relacionada, debido a que dichos LT reconocen epítomos similares de otros virus no relacionados (45–47).

En la actualidad, varios grupos ya han demostrado que existe la reactividad cruzada de los LT para el SARS-CoV-2 (24,42,48,49). Es un tema controversial y sobre el cual se continúa debatiendo en la comunidad científica sobre si esta reactividad cruzada provee algún nivel de protección ante la infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios sugieren que sí podría existir dicha protección basándose en que pacientes que debieron ser hospitalizados debido a la COVID-19 y que cursaron recientemente una infección por HCoV (resfriado común) presentaron mejores tasas de supervivencia y menores tasas de ingreso a UCI (50,51).

Como se explicitó anteriormente, los LT de memoria residentes en el tejido cumplen un rol fundamental en la protección ante futuras reinfecciones, siendo estos una línea de defensa importante a nivel de los tejidos epiteliales, como es en el caso del tejido pulmonar. Debido al

mecanismo de infección del Sars Cov 2, los TRM seguramente cumplan un rol fundamental para combatir la infección. Esta teoría está apoyada en que en ciertos estudios han demostrado que los pacientes que presentaban LT CD8<sup>+</sup> con fenotipo TRM en muestras respiratorias se asocian con edades más jóvenes y con mejores resultados en la supervivencia (52,53).

A la hora de su evaluación se presentan ciertas dificultades, ya que como dichas células residen en estos tejidos, su valoración a nivel de muestras de sangre no es útil ya que no se vería reflejada dicha población. Por lo cual, el avance en el conocimiento sobre el rol de linfocitos TRM será clave para la mejor comprensión del rol que cumple la memoria inmunitaria ante la infección por SARS-COV-2.

#### **4.5 LINFOCITOS EXHAUSTOS**

El rol de los LT CD8<sup>+</sup> consiste en reconocer y destruir a las células del huésped, que expresan antígenos intracelulares tanto propios como no propios, que aparecen tras una infección o una transformación celular. Una vez que los LT CD8<sup>+</sup> reconocen a estos antígenos, se diferencian a su estado efector, el cual se caracteriza por una capacidad proliferativa y citotóxica aumentada (54).

Dentro de este grupo heterogéneo de LT CD8<sup>+</sup> efectoras, existe una población de células precursoras de memoria, que se diferenciarán en células de memoria de larga duración, una vez culminada la infección viral (54–56). Posteriormente, las células de memoria desarrollarán una proliferación homeostática, de forma lenta, con la finalidad de mantener su número, y estar preparadas para llevar a cabo respuestas efectoras rápidas, una vez que se ha producido una nueva reexposición al antígeno (54,57,58). Mencionado lo anterior, y previo a tratar el agotamiento de los LT CD8<sup>+</sup> en los pacientes infectados con SARS-COV-2, es necesario mencionar lo que ocurre en el caso de algunas infecciones virales crónicas y tumores.

En el caso de las infecciones virales crónicas, pueden iniciarse respuestas inmunes que involucran a los LT CD8<sup>+</sup>, los cuales presentan la capacidad de reaccionar frente a los agentes responsables de las mismas, aunque estas se van extinguiendo de forma gradual. Este fenómeno en la actualidad se conoce como agotamiento.

El concepto de agotamiento, se ha utilizado con la finalidad de demostrar que la respuesta efectora que se desarrolla, también se inhibe en una forma activa, siendo totalmente opuesto a lo que sucede en la tolerancia, cuando los linfocitos no evolucionan a linfocitos efectores (2)

En lo que respecta a los LT CD8 + agotados, se observaron varios cambios funcionales y fenotípicos, como lo son la menor producción de INF- $\gamma$ , y una mayor expresión de receptores inhibidores, sobre todo PD-1 (2). A su vez, también se ha visto, que los LT CD8 + que entran en un estado de “agotamiento”, presentan una pérdida progresiva de funciones efectoras, la producción de citocinas, la capacidad proliferativa y la citotoxicidad (54,59-61).

Uno de los mecanismos implicados en la terminación de la respuesta, implica a las señales inhibitoras del PD-1 que bloquean la activación de los CTL. Se cree que este mecanismo de inhibición mediado por este receptor, puede contribuir en la cronicidad de algunas infecciones virales en los humanos, como lo son el VIH, la hepatitis C (VHC), y también en la capacidad de evasión de la respuesta inmune por parte de algunos tumores (2)

En base a este mecanismo de atenuación de la respuesta inmune, se ha visto que los Ac que bloquean el PD-1 son eficaces en la inmunoterapia frente a algunos tumores, y a su vez se están probando en infecciones virales crónicas (2)

Un trabajo llevado a cabo por William H. Hudson, et al, llamado “Proliferating transitory T cells with an effector-like transcriptional signature emerge from PD-1+ stem-like CD8+ T cells during chronic infection”, aporta datos vinculados a la expresión de moléculas de superficie en los LT CD8+ agotados en las infecciones virales crónicas (54) Como resultados interesantes de dicho trabajo, se destaca la confirmación de marcadores de agotamiento como PD-1, Tim3 y CD244 (2B4), y de otras moléculas de superficie como CD7, Lax1, CD200R y CD101, las cuales presentan funciones no tan estudiadas en el agotamiento (54).

En el caso de la infección generada por SARS-COV-2, se ha observado que los LT CD8+ en pacientes infectados, exhiben fenotipos activados, aunque su número absoluto se encuentra disminuido. Como ya se ha mencionado previamente, los LT CD8+ forman parte de la inmunidad adaptativa, y como tal, presentan la capacidad de desencadenar respuestas específicas frente al SARS-CoV-2, las cuales se han detectado tanto en la fase aguda como en la convaleciente de pacientes con COVID-19 (24,34,62).

En pacientes con COVID-19, principalmente aquellos que padecen una infección grave, se ha podido observar una disminución en la población de las células TCD8 +, y la presencia de fenotipos de agotamiento celular, basados en un aumento de la expresión de receptores inhibidores (RI), los cuales pueden tener un rol en la disfunción de las defensas del huésped, llevando a una mala evolución y peor pronóstico (34,63,64).

Realizando una descripción más en detalle sobre el agotamiento de las células TCD8 +, se ha observado un deterioro progresivo de las funciones efectoras, donde la producción de IL-2 y la

capacidad proliferativa se encuentran bastantes comprometidas en forma precoz, seguidas de defectos en la capacidad citotóxica, y en la producción de TNF (34,65) El IFN- $\gamma$ , es otra de las citocinas que presenta un rol fundamental en la defensa del huésped, sin embargo, su producción se pierde en aquellos LT CD8<sup>+</sup> severamente agotados (34,66).

Otro de los aspectos vinculados al agotamiento de esta población de linfocitos, viene relacionado con la presencia de una estimulación antigénica excesiva, la cual lleva a que se produzca una delección clonal o apoptosis de los LT CD8<sup>+</sup> específicas para un determinado antígeno. Esto se considera como la etapa final del agotamiento, y como tal, se genera la pérdida funcional de los LT CD8<sup>+</sup> agotados, obteniendo como resultado una falla en los mecanismos de eliminación del virus o las células tumorales (34,65).

Como ya es de sumo conocimiento, tanto la activación como la expansión clonal de las células TCD8<sup>+</sup>, se acompañan de cambios en el metabolismo celular. Sin embargo, en las células TCD8<sup>+</sup> agotadas, se producen alteraciones sustanciales en ciertos genes que se encuentran relacionados con el metabolismo y las vías bioenergéticas de dichas células, lo que lleva a plantear la existencia de alteraciones en el metabolismo celular (34,67).

En las células T CD8<sup>+</sup> agotadas se produce una reprogramación metabólica, que ocasiona una disminución de la glucólisis, y a su vez una desregulación de la energía mitocondrial. Además, se ha visto que la señalización de PD-1 genera una atenuación de la glucólisis, promoviendo la oxidación de ácidos grasos en las células T CD8<sup>+</sup> agotadas al inhibir la señalización de PI3K / Akt y MEK / ERK. Finalmente, el bloqueo de PD-1 genera la restauración de la glucólisis en las células T CD8<sup>+</sup> agotadas (34,68,69).

En lo que respecta a la población de células TCD8<sup>+</sup> en pacientes con COVID-19, se ha visto que aquellos pacientes que presentan una enfermedad grave, exhiben una regulación positiva de la expresión de marcadores de activación como CD38, HLA-DR y Ki-67, y de receptores inhibidores, PD-1, TIM-3, LAG-3, CTLA-4, NKG2A y CD39 (34,63,64).

Otro de los trabajos interesantes a citar, consiste en el llevado a cabo por Bo Diao, et al, "Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)", en el cual se realizó un análisis retrospectivo de 522 pacientes (de 5 días a 97 años) con COVID-19 confirmado e ingresados en el Hospital General del Comando del Teatro Central o en el Hospital Hanyang en Wuhan de diciembre de 2019 a enero de 2020, y 40 personas sanas (de 2 a 62 años), que asistieron a los hospitales para un examen físico de rutina, y se registró el recuento de linfocitos en 499 casos, observando una disminución en el número total de LT, tanto LT CD4<sup>+</sup> como de LT CD8<sup>+</sup> en los pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos

pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en comparación con aquellos que no lo hicieron (70).

Es necesario saber, que todos estos pacientes se clasificaron en tres grupos según su edad (<20 años, 20-59 años y  $\geq 60$  años), y se demostró que la reducción en el número de células T en los pacientes con COVID-19 era dependiente de la edad, siendo mayor en aquellos pacientes  $\geq 60$  años, sugiriendo una mayor susceptibilidad en pacientes ancianos (70).

Un dato relevante que hasta el momento no se había mencionado en esta sección, y que se obtuvo como resultado de esta investigación, consistió en la relación inversa entre el número de células T y la concentración sérica de ciertas citocinas como la IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ , donde los pacientes que se encontraban en el período de resolución de la enfermedad, presentaron concentraciones reducidas de estas citocinas, y a su vez un recuento de células T restaurados (70). Este resultado se obtuvo al examinar las concentraciones séricas de ciertas citocinas como el TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 en estos pacientes con diagnóstico de COVID-19, y solo se encontraron niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 aumentados en forma significativa en los pacientes infectados, y estos niveles eran más altos aún, en aquellos pacientes que ingresaron a la UCI (70).

En base a lo anterior mencionado, se llegó a la conclusión de que la disminución de células T observadas en estos pacientes con COVID-19, podría deberse a la alta concentración sérica de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10, las cuales se encargan de regular en forma negativa la supervivencia o proliferación de células T (70).

El TNF- $\alpha$  es una citocina pro-inflamatoria, que puede desencadenar la apoptosis de las células T, mediante la unión con su receptor, el TNFR1. En los pacientes de edad avanzada, la expresión de este receptor se incrementa en las células T senescentes y como tal, en este estudio se observó que los pacientes mayores de 60 años tenían un menor número de células T, lo que podría indicar que el TNF- $\alpha$  estaría directamente relacionado con la pérdida de células T y su peor evolución clínica (70–72).

Por otro lado, la IL-10, es una citocina inhibidora, la cual no solo previene la proliferación de células T, sino que también podría llevar al agotamiento de las mismas, y se ha demostrado que, al realizar un bloqueo de la función de esta citocina, se previene el agotamiento de las células T en modelos animales con infección crónica. (70,73,74) En este análisis también se demostró que los pacientes con COVID-19, presentaban niveles muy altos de IL-10 en suero después de la infección por SARS-CoV-2 (70).

En este trabajo también se refirieron al concepto de agotamiento de las células T, definiéndolo como aquel estado de disfunción de las células T, que aparece durante muchas infecciones

crónicas y cáncer, y se caracteriza por una función efectora deficiente, la expresión de receptores inhibidores y un estado transcripcional diferente al de las células T efectoras o de memoria funcionales (70). También se encontró que tanto las células TCD8+ como las células TCD4+, presentaban altos niveles de PD-1 y Tim-3 en pacientes infectados por SARS-COV-2, principalmente aquellos en la UCI (70).

En suma, los LT exhaustos consisten en un linaje de LT funcionalmente deficientes, que se caracterizan por una pérdida de las funciones efectoras, un perfil epigenético alterado, cambios metabólicos y expresión elevada de receptores inhibidores (6). Finalmente se ha visto que en los pacientes infectados por Sars CoV 2 se desarrollan los LT exhaustos cuyo rol patogénico e implicancia terapéutica deberán ser estudiadas en mayor profundidad.

#### **4.5 LONG COVID**

El síndrome Post-COVID-19 es una entidad caracterizada por síntomas y signos que aparecen durante o después de padecer la enfermedad, y permanecen durante más de 12 semanas, sin otra causa atribuible subyacente (75). Afecta desde una persona con enfermedad leve hasta una persona que requirió internación por COVID-19 grave y perjudica tanto a pacientes jóvenes como adultos mayores (76). Entre los síntomas y signos del Síndrome Post-Covid-19 se destacan: fatiga (siendo este síntoma el más frecuente), disnea, cansancio, confusión, disfunción autonómica, cefalea, anosmia, ageusia, tos, depresión, fiebre, palpitaciones, mareos y artromialgias (77).

Los mecanismos generadores del Síndrome Post-Covid-19 no están claros, pero existen algunas hipótesis que podrían explicar esta entidad. Una revisión realizada por Ramakrishnan R, 2021(78) describe en detalle las principales hipótesis acerca de los mecanismos inmunopatogénicos de esta patología, entre ellas se encuentran: daño tisular relacionado con la infección viral, daño colateral por hiperinflamación, agotamiento inmunológico, autoinmunidad post-viral, inmunometabolismo desregulado y disbiosis microbiana (78). Además, otros estudios han resumido los posibles mecanismos de generación por órganos y sistemas (79,80). Por lo tanto, la superposición de diversos procesos patológicos podría participar en la generación de secuelas a largo plazo después de la infección. Detallaremos en esta revisión aquella hipótesis competente a la respuesta celular T.

El agotamiento de las células T, cuyas características principales ya fueron mencionadas anteriormente (producción reducida de citocinas, falta de expansión clonal, regulación positiva de los receptores co-inhibidores, alteración del metabolismo, de la proliferación y respuesta de células memoria) contribuye a la persistencia viral del SARS-COV-2 (78). Esto surge de que gran

parte de receptores inmunoinhibidores (RI) expresados en células linfoides y mieloides se regularon positivamente durante la infección por COVID-19 (78,81).

Por otra parte, el número y la intensidad de los RI regulados al alza fueron más altos en infecciones por SARS-COV2 en comparación con SARS-COV1, influenza e infecciones por el virus sincitial respiratorio (4). Además, se observó una escalada en la expresión de los módulos de agotamiento, incluidos PD-1, CTLA-4, TIGIT y Tim-3, tanto en las células T residentes en los pulmones como en las células T circulantes de los pacientes con COVID-19 (70,78,82).

También se detectó en los pulmones un aumento de la población de células T CD8 + con características transcripcionales del agotamiento de células T terminales, incluida la expresión de CCL4, GZMB, MK167 y TYMS, en pacientes con COVID-19 grave (78,83).

A partir de esto, se desprende que el Síndrome post-COVID-19 podría ser consecuencia a largo plazo del agotamiento inmunológico de las células T (78). En conclusión, el Síndrome Post-Covid sigue siendo un enigma y un desafío para la investigación. La magnitud de la pandemia por Sars Covs 2, demanda que la investigación siga explorando esta patología de reciente comienzo (80).

## **5.DISCUSIÓN**

En esta revisión fue tratada la respuesta de los LT frente a la infección por Sars CoV 2.

En los distintos artículos incluidos en esta revisión se ha encontrado un punto en común el cual es la hiperactivación de los LT y la linfopenia de los mismos, el cual parece jugar un rol fundamental en la fisiopatología del Covid 19.

Como fue mencionado anteriormente se puede decir que se genera una respuesta inmune contra el virus Sars-CoV 2 y que se genera memoria inmunitaria ante el mismo. Dentro de los linfocitos memoria se debe destacar el posible rol central que ocupan los TRM en la defensa ante este virus el cual deberá continuar siendo investigado.

El grupo de trabajo planteó como una de las incógnitas a resolver la posible relación que puede existir entre los casos graves de COVID-19 y la generación de una memoria inmunitaria protectora ante una posible reexposición al Sars-Cov-2. Esta incógnita parte de que se conoce que las señales inflamatorias de tipo 1 pueden influir en la generación de la memoria (53,84).

En los casos de inflamación leve se ve comprometida la generación y reactivación de la memoria, mientras que en los entornos inflamatorios exagerados los LT CD8 se desvían hacia la muerte celular y se compromete el mantenimiento de LT CD8 memoria (53). Como fue expuesto en la revisión, los pacientes con COVID-19 cursan con un estado hiperinflamatorio a expensas de una tormenta de citoquinas (17), relacionándose la misma con los casos más graves de la enfermedad. A partir de esto, es que el grupo se planteó el probable obstáculo que podría resultar este último

fenómeno en la generación de memoria inmunitaria. No se logró responder dicha incógnita, pero se destaca la importancia de continuar ahondando en la misma para avanzar en el conocimiento de la enfermedad.

En los pacientes que cursaron la enfermedad por Covid 19, se vio que existe una relación inversa entre el número de células T y la concentración sérica de ciertas citocinas como ser IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ . Las concentraciones de estas citocinas se encuentran reducidas en pacientes en el periodo de resolución de la enfermedad, sin embargo, y en forma inversa, su concentración se encuentra elevada en aquellos que cursan la enfermedad, siendo el factor determinante en la disminución de las células T (70). En las células T de pacientes de edad avanzada, hay una mayor expresión del receptor del TNF- $\alpha$  que podría estar relacionado con la pérdida de células T y su peor evolución clínica (70).

En base a los mecanismos inmunopatológicos descritos en la revisión es que la comunidad médica afrontó el desafío de brindarles tratamiento adecuado a los pacientes que cursaron Covid 19. Los más utilizados a lo largo de esta pandemia fueron los glucocorticoides, anti IL-6, entre otros; siendo estos los que fueron más respaldados por la literatura científica en base a su eficacia.

En la infección por Sars CoV 2 se vio que las poblaciones de LTCD4+ y las de LTCD8+ se encuentran disminuidas, principalmente en pacientes mayores de 60 años. Además se reconocen fenotipos de agotamiento celular, en los cuales se puede identificar un aumento de la expresión de receptores inhibidores, los cuales a su vez, tienen un peor pronóstico. Cabe destacar, la mayor expresión de PD-1 y menor producción de INF- $\gamma$  en la infección por sars cov-2, podrían ser un potencial blanco terapéutico.

En lo que refiere al tratamiento farmacológico, existe un grupo de fármacos encargados de inhibir la replicación viral, como son el remdesivir (GS-5734), favilavir (T-705), ribavirina, lopinavir y ritonavir (inhibe 3CLpro), todos dirigidos a RdRp (9). Otro de los grupos implicados en la terapia contra la infección por sars cov-2, consiste en los inmunomoduladores, como la dexametasona, la cual demostró reducir la mortalidad en pacientes con soporte ventilatorio. En cambio, no existió un mayor beneficio en aquellos pacientes que no requirieron de ventilación mecánica asistida. (84). Actualmente, existen dos tipos de Ac monoclonales específicos para el receptor de interleucina-6 (IL-6), como el Bevacizumab y el Eculizumab, los cuales exhibieron eficacia para el tratamiento del COVID-19 grave, atenuando la tormenta de citoquinas (85). Otra de las posibilidades terapéuticas existentes, se aplican en China, como lo es la inhalación de interferón-alfa (86). Por otra parte, una de las estrategias terapéuticas implica la terapia de inmunoglobulina,

la cual consiste en la utilización del plasma de pacientes con resolución de la enfermedad; siendo transfundidos a los enfermos mejorando su estado clínico luego del tratamiento. Sin embargo, como efectos adversos puede provocar una infección mediada por Ac, lesión pulmonar y reacciones alérgicas a la transfusión, presentando como desventaja la disponibilidad limitada ya que no es posible su amplificación (9).

## **6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

Tras haber leído la literatura recabada durante esta investigación se encontró que los pacientes con enfermedad grave por covid 19 y edad avanzada, pueden cursar con linfopenia, porque expresan una mayor cantidad de receptores para factor de necrosis tumoral alfa en los LT.

Por otra parte, se evidenció que los LT exhaustos expresan una función efectora disminuida, menor producción de INF gama, disminución de su capacidad citotóxica y receptores inhibidores como PD1, TIM 3, entre otros. También, se ha evidenciado la presencia de LT exhaustos específicos para Sars-Cov 2, los cuales deben continuar siendo investigados en su posible participación en la enfermedad por Long covid. A su vez, se encontró que se desarrollan LT memoria específicos para Sars-Cov 2, siendo la misma duradera.

Respecto a la Influencias de las comorbilidades, los hombres presentan peor pronóstico frente a la infección por SARS-COV-2 debido a que el cromosoma X determina mayor expresión de ACE-2, determinando su alta concentración. A su vez, este receptor se expresa más en pacientes diabéticos, con enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. Se ha visto que pacientes de edad avanzada hay mayor expresión de necrosis tumoral alfa lo que lleva a un peor pronóstico.

Considerando a la enfermedad Long-covid, esta es un conjunto de secuelas que afectan a diversos órganos y sistemas del organismo, la cual ha tenido gran impacto a nivel del sistema de salud, comprendiendo una de las tantas consecuencias que dejó la pandemia por Sars-Cov-2. Por otra parte, nos planteamos que los anti PD1 aportarán un beneficio en el tratamiento de la enfermedad debido a su mecanismo fisiopatológico.

Ya han pasado 2 años desde el inicio de la pandemia, y aún quedan muchas incertidumbres entre las certezas que tenemos de la infección por Sars-Cov-2. Consideramos de interés investigar la respuesta inmunológica y el papel de los LT en esta infección, por la relevancia que tendrá esta a la hora de sus posibles aplicaciones clínicas. Además, comprender la respuesta inmune a este patógeno, nos permitirá desarrollar vacunas cada vez más efectivas, eficientes y duraderas.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends in Immunology [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 9];41(12):1100–15. Available from: <http://www.cell.com/article/S1471490620302337/fulltext>
2. Abbas AK. *Inmunología Celular y Molecular*. 8ª Edición. Barcelona : Elsevier; 2015.
3. Russo SSMHM. Respuesta inmune: de la Fisiología a la Medicina. Montevideo ;
4. Kumar V PJR y C. *Patología Estructural y Funcional*. novena edición. Barcelona: Elsevier España; 2015.
5. Murphy K TPWMEM. *Inmunobiología de Janeway*. 7ma ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2009. 111–325.
6. McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055318> [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2021 Nov 9];37:457–95. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-041015-055318>
7. Murphy K, WC, MA, BL, CD, JC, TP and WM,. *Janeway's immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science; 2017. 473–484.
8. Kumar B v., Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. Immunity [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2021 Nov 9];48(2):202–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466753/>
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology 2020 19:3 [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2021 Nov 9];19(3):141–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
10. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2021 Nov 9];184(4):861–80. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867421000076/fulltext>
11. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. Nature Communications [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 9];11(1). Available from: </pmc/articles/PMC7392898/>
12. Kopecky-Bromberg SA, Martínez-Sobrido L, Frieman M, Baric RA, Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. Journal of virology [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2021 Nov 9];81(2):548–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17108024/>
13. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. Cell [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Nov 9];184(7):1671–92. Available from: <http://www.cell.com/article/S009286742100218X/fulltext>
14. Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. Trends in Immunology [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 9];42(8):681–705. Available from: <http://www.cell.com/article/S1471490621001150/fulltext>
15. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. Journal of medical virology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 9];93(1):250–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592501/>
16. Luo XH, Zhu Y, Mao J, Du RC. T-cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. Scandinavian Journal of Immunology [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Nov 9];93(3). Available from: </pmc/articles/PMC7645942/?report=abstract>
17. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity [Internet]. 2020 May 19 [cited 2021 Nov 9];52(5):731. Available from: </pmc/articles/PMC7175868/>
18. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. Pediatric Allergy and Immunology [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 9];31(5):565–9. Available from: </pmc/articles/PMC7264678/>
19. Braun J, Loyal L, Frensch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature 2020 587:7833 [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2021 Nov 9];587(7833):270–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9>
20. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science (New York, N.y) [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2021 Nov 9];369(6508). Available from: </pmc/articles/PMC7402624/>
21. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. Science Immunology [Internet]. 2020 Nov 18 [cited 2021 Nov 9];5(53):8063. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/sciimmunol.abe8063>
22. Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. Immunology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 9];162(1):30–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935333/>
23. DiPiazza AT, Graham BS, Ruckwardt TJ. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. Biochemical and biophysical research communications [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2021 Nov 9];538:211–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190827/>
24. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2021 Nov 9];181(7):1489–1501.e15. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867420306103/fulltext>
25. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2021 Nov 9];183(4):996–1012.e19. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867420312356/fulltext>
26. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. Nature Reviews Immunology 2020 20:9 [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2021 Nov 9];20(9):529–36. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0402-6>
27. 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. Nature Medicine 2020 26:6 [Internet]. 2020 May 12 [cited 2021 Nov 9];26(6):842–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0901-9>
28. Szabo PA, Dogra P, Gray JI, Wells SB, Connors TJ, Weisberg SP, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. Immunity [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2021 Nov 9];54(4):797. Available from: </pmc/articles/PMC7951561/>
29. Neideman J, Luo X, George AF, McGregor M, Yang J, Yun C, et al. Distinctive features of SARS-CoV-2-specific T cells predict recovery from severe COVID-19. Cell Reports [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2021 Nov 9];36(3). Available from: <http://www.cell.com/article/S2211124721008275/fulltext>
30. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 9];160(3):261. Available from: </pmc/articles/PMC7283723/>
31. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang ZK, Zhao R, Liu SY, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 Jun 29 [cited 2021 Nov 9];222(2):198–202. Available from: </pmc/articles/PMC7239156/?report=abstract>
32. Singh MK, Mobein A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? Computers in Biology and Medicine [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Nov 9];130:104219. Available from: </pmc/articles/PMC7836641/>
33. Kaur U, Acharya K, Mondal R, Singh A, Saso L, Chakrabarti S, et al. Should ACE2 be given a chance in COVID-19 therapeutics: A semi-systematic review of strategies enhancing ACE2. European Journal of Pharmacology [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2021 Nov 9];887:173545. Available from: </pmc/articles/PMC7485553/>
34. Rha MS, Shin EC. Activation or exhaustion of CD8+ T cells in patients with COVID-19. Cellular and Molecular Immunology [Internet].

- 2021 Oct 1 [cited 2021 Nov 9];18(10):2325. Available from: [/pmc/articles/PMC8374113/](#)
35. Bilich T, Nelde A, Heitmann JS, Maringer Y, Roerden M, Bauer J, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2021 Apr 21 [cited 2021 Nov 9];13(590). Available from: [/pmc/articles/PMC8128286/](#)
36. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (New York, N.y)* [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2021 Nov 9];371(6529). Available from: [/pmc/articles/PMC7919858/](#)
37. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, Verma K, Long HM, Begum J, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T-cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nature immunology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 9];22(5):620. Available from: [/pmc/articles/PMC7610739/](#)
38. Breton G, Mendoza P, Hägglöf T, Oliveira TY, Schaefer-Babajew D, Gaebler C, et al. Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 9];218(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7845919/](#)
39. Jiang XL, Wang GL, Zhao XN, Yan FH, Yao L, Kou ZQ, et al. Lasting antibody and T cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients three months after infection. *Nature Communications* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 9];12(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7873066/](#)
40. Sherina N, Piralla A, Du L, Wan H, Kumagai-Braesch M, Andréll J, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6–8 months after the infection. *Med (New York, N.y)* [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2021 Nov 9];2(3):281. Available from: [/pmc/articles/PMC7874960/](#)
41. Jung JH, Rha MS, Sa M, Choi HK, Jeon JH, Seok H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nature Communications* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 9];12(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8245549/](#)
42. Kim DS, Rowland-Jones S, Gea-Mallorquí E. Will SARS-CoV-2 Infection Elicit Long-Lasting Protective or Sterilising Immunity? Implications for Vaccine Strategies (2020). *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2021 Nov 9];11. Available from: [/pmc/articles/PMC7756008/](#)
43. le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020 584:7821 [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2021 Nov 9];584(7821):457–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2550-z>
44. Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM, et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG - Volume 27, Number 1—January 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 9];27(1):122–9. Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3772\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3772_article)
45. Jung MK, Shin EC. Phenotypes and Functions of SARS-CoV-2-Reactive T Cells. *Molecules and Cells* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 9];44(6):401. Available from: [/pmc/articles/PMC8245315/](#)
46. Rehmann B, Shin EC. Private aspects of heterologous immunity. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2005 Mar 7 [cited 2021 Nov 9];201(5):667. Available from: [/pmc/articles/PMC2212842/](#)
47. Welsh RM, Che JW, Brehm MA, Selin LK. HETEROLOGOUS IMMUNITY BETWEEN VIRUSES. *Immunological reviews* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Nov 9];235(1):244. Available from: [/pmc/articles/PMC2917921/](#)
48. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 2020 587:7833 [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2021 Nov 9];587(7833):270–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9>
49. le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020 584:7821 [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2021 Nov 9];584(7821):457–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2550-z>
50. Sealy RE, Hurwitz JL. Cross-Reactive Immune Responses toward the Common Cold Human Coronaviruses and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Mini-Review and a Murine Study. *Microorganisms* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 17];9(8). Available from: [/pmc/articles/PMC8398386/](#)
51. Sagar M, Reifler K, Rossi M, Miller NS, Sinha P, White LF, et al. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19. *The Journal of clinical investigation* [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2021 Nov 17];131(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997649/>
52. Szabo PA, Dogra P, Gray JJ, Wells SB, Connors TJ, Weisberg SP, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2021 Nov 9];54(4):797. Available from: [/pmc/articles/PMC7951561/](#)
53. Silva HB da. Navigating in Deep Waters: How Tissue Damage and Inflammation Shape Effector and Memory CD8+ T Cell Responses. *ImmunoHorizons* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 9];5(5):338–48. Available from: <https://www.immunohorizons.org/content/5/5/338>
54. Hudson WH, Gensheimer J, Hashimoto M, Wieland A, Valanparambil RM, Li P, et al. Proliferating transitory T cells with an effector-like transcriptional signature emerge from PD-1+ stem-like CD8+ T cells during chronic infection. *Immunity* [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2021 Nov 10];51(6):1043. Available from: [/pmc/articles/PMC6920571/](#)
55. Joshi NS, Cui W, Chande A, Lee HK, Urso DR, Hagman J, et al. Inflammation Directs Memory Precursor and Short-Lived Effector CD8(+) T Cell Fates via the Graded Expression of T-bet Transcription Factor. *Immunity* [Internet]. 2007 Aug 24 [cited 2021 Nov 10];27(2):281. Available from: [/pmc/articles/PMC2034442/](#)
56. Sarkar S, Kalia V, Haining WN, Konieczny BT, Subramaniam S, Ahmed R. Functional and genomic profiling of effector CD8 T cell subsets with distinct memory fates. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2008 Mar 17 [cited 2021 Nov 10];205(3):625. Available from: [/pmc/articles/PMC2275385/](#)
57. Akondy RS, Fitch M, Edupuganti S, Yang S, Kissick HT, Li KW, et al. Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination. *Nature* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2021 Nov 10];552(7685):362. Available from: [/pmc/articles/PMC6037316/](#)
58. Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nature Reviews Immunology* 2002 2:4 [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 10];2(4):251–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri778>
59. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2005 439:7077 [Internet]. 2005 Dec 28 [cited 2021 Nov 10];439(7077):682–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature04444>
60. Gallimore A, Glithero A, Godkin A, Tissot AC, Plückerthun A, Elliott T, et al. Induction and Exhaustion of Lymphocytic Choriomeningitis Virus-specific Cytotoxic T Lymphocytes Visualized Using Soluble Tetrameric Major Histocompatibility Complex Class I–Peptide Complexes. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 1998 May 4 [cited 2021 Nov 10];187(9):1383. Available from: [/pmc/articles/PMC2212278/](#)
61. Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Sourdive DJD, Suresh M, Altman JD, et al. Viral Immune Evasion Due to Persistence of Activated T Cells Without Effector Function. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 1998 [cited 2021 Nov 10];188(12):2205. Available from: [/pmc/articles/PMC2212420/](#)

62. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nature immunology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Nov 10];21(11):1336–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/>
63. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Nov 10];183(1):158. Available from: [/pmc/articles/PMC7427556/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
64. Song JW, Zhang C, Fan X, Meng FP, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nature Communications* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 10];11(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7343781/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
65. Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Most R van der, Ahmed R. Viral Persistence Alters CD8 T-Cell Immunodominance and Tissue Distribution and Results in Distinct Stages of Functional Impairment. *Journal of Virology* [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2021 Nov 10];77(8):4911. Available from: [/pmc/articles/PMC152117/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
66. Mackerness KJ, Cox MA, Lilly LM, Weaver CT, Harrington LE, Zajac AJ. Pronounced Virus-dependent Activation Drives Exhaustion but Sustains Interferon- $\gamma$  Transcript Levels. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2021 Nov 10];185(6):3643. Available from: [/pmc/articles/PMC2933304/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
67. Bengsch B, Johnson AL, Kurachi M, Odorizzi PM, Pauken KE, Atanasio J, et al. Bioenergetic insufficiencies due to metabolic alterations regulated by PD-1 are an early driver of CD8+ T cell exhaustion. *Immunity* [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 10];45(2):358. Available from: [/pmc/articles/PMC4988919/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
68. Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, Sari D, Liu B, Bell LN, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nature Communications* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 10];6. Available from: [/pmc/articles/PMC4389235/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
69. Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2021 Nov 10];162(6):1229. Available from: [/pmc/articles/PMC4864363/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
70. 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). *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 10];11. Available from: [/pmc/articles/PMC7205903/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
71. Aggarwal S, Gollapudi S, Yel L, Gupta AS, Gupta S. TNF- $\alpha$ -induced apoptosis in neonatal lymphocytes: TNFRp55 expression and downstream pathways of apoptosis. *Genes and Immunity*. 2000;1(4):271–9.
72. Gupta S, Bi R, Kim C, Chiplunkar S, Yel L, Gollapudi S. Role of NF- $\kappa$ B signaling pathway in increased tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis of lymphocytes in aged humans. *Cell Death & Differentiation* 2005 12:2 [Internet]. 2005 Jan 13 [cited 2021 Nov 10];12(2):177–83. Available from: <https://www.nature.com/articles/4401557>
73. Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, Teyton L, McGavern DB, Oldstone MBA. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature medicine* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Nov 10];12(11):1301. Available from: [/pmc/articles/PMC2535582/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
74. Ejrnaes M, Filippi CM, Martinic MM, Ling EM, Togher LM, Crotty S, et al. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Nov 10];203(11):2461. Available from: [/pmc/articles/PMC2118120/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
75. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurologia*. 2021 Jun 1;72(11):384–96.
76. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases (London, England)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 10];53(10):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8146298/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
77. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. *StatPearls* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Nov 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
78. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Jun 30 [cited 2021 Nov 10];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8278217/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
79. Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Nov 10];13(4):700. Available from: [/pmc/articles/PMC8072585/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
80. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2021 Nov 10];374. Available from: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648>
81. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Mdkhana B, al Heialy S, Alsafar HS, Hamoudi R, et al. Enhanced expression of immune checkpoint receptors during SARS-CoV-2 viral infection. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2021 Nov 10];20:109. Available from: [/pmc/articles/PMC7658590/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
82. 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. *Cellular and Molecular Immunology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 10];17(5):541. Available from: [/pmc/articles/PMC7091621/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
83. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 10];217(6). Available from: [/pmc/articles/PMC7191310/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/)
84. Fransen MF, Stipdonk MJ van, Sluijter M, Schoenberger SP, Melief CJ, Offringa R. Separate Roles for Antigen Recognition and Lymph Node Inflammation in CD8+ Memory T Cell Formation. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2021 Nov 11];185(6):3167–73. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/185/6/3167>
85. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2021 Nov 10];384(8):693–704. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
86. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2021 Nov 10];117(20):10970–5. Available from: <https://www.pnas.org/content/117/20/10970>