

## CAPÍTULO 2

# *Inmunopatogénesis de la Infección por SARS-CoV-2*

### **Cómo citar:**

Serrano-Coll H., Rivero-Herrera R. Inmunopatogénesis de la Infección por SARS-CoV-2. En: Máttar S., Gastelbondo-Pastrana B., editores. Lecciones aprendidas del COVID-19: Una mirada interdisciplinaria. Sincelejo (Colombia): Editorial CECAR, 2023. p. 28-41. DOI: <https://doi.org/10.21892/9786287515376.2>

# Inmunopatogénesis de la Infección por SARS-CoV-2

Héctor Serrano-Coll; Ricardo Rivero-Herrera

## Introducción

La respuesta inmunológica clásicamente se ha descrito como un conjunto de tejidos y componentes celulares de Tipo innato y adaptativo que tienen la capacidad de reconocer y actuar frente a antígenos extraños. En el caso del SARS-CoV-2, esta infección podría activar patrones inmunológicos en el hospedero que estarían ligados con la mitigación o con la progresión de esta enfermedad (1). Por lo tanto, el entendimiento de estos mecanismos inmunes sería clave para conocer cuál sería su efecto en el desenlace clínico de los infectados con SARS-CoV-2 y en el desarrollo de nuevos fármacos contra este nuevo virus. No obstante, el objetivo de este capítulo es discutir los mecanismos innatos y adaptativos que están relacionados con la mitigación o progresión del COVID-19.

## Respuesta inmune innata frente a la infección por SARS-CoV-2

La respuesta inmune innata es un sistema centinela altamente especializado, que consta de una serie de receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociadas a microorganismos (MAMPs) o asociados a lesión tisular (DAMPs) (2). Dentro de estos receptores se destacan los receptores Tipo Toll (TLRs), RIG y NOD, los cuales tendrían un papel dual en la defensa del hospedero frente a SARS-CoV-2. Dado que, la activación de TLRs y los receptores RIG tendrían la capacidad de mitigar la carga viral de este nuevo coronavirus en hospederos infectados, pero, por otro lado, la actividad de otros receptores innatos como son los receptores Tipo NOD, podrían desencadenar una respuesta inflamatoria que estaría asociada a daño

tisular y a complicaciones clínica descritas en esta enfermedad. A continuación, se describirá la relación de estos receptores innatos con la inmunopatogénesis por SARS-CoV-2.

## **Papel de los receptores Tipo Toll (TLRs) y Tipo RIG en hospederos infectados con SARS-CoV-2**

Los TLRs y RIG son receptores de inmunidad innata, que se localizan en la membrana celular y a nivel endosómico (TLRs), o en el citosol celular (RIG), además, estos receptores se encuentran en una gran variedad de células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células epiteliales y endoteliales (2). A la fecha se han descrito más de 10 tipos de TLRs (TLR-1 al TLR-10), y dos receptores Tipo RIG (RIG-I, MDA5) en humanos. Sin embargo, frente a este nuevo coronavirus es probable que los TLR-3, TLR-7 y ambos receptores RIG tengan un papel relevante en el control de esta infección, ya que estos receptores son capaces de reconocer ARN viral de doble cadena (ARNdc) y ARN monocatenario (ARNmc), desencadenando una respuesta antiviral a expensas de interferones (IFNs) Tipo I (3).

En cuanto a la actividad de los TLR-3 y TLR-7 frente a este virus, esta iniciaría con el reconocimiento del material genético viral a nivel endosómico y con el reclutamiento de la proteína adaptadora TRIF (4). Esta interacción activa una cascada de señalización a expensas de las cinasas IKK $\gamma$  y TBK1 que promueven la expresión del factor de regulación de interferón 3 (IFR-3) que es clave en la expresión de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  (IFNs-Tipo I) (5). Sin embargo, la activación de algunos TLRs como es el TLR-4, el cual como en el caso de Virus Sincitial Respiratorio (RSV) y Ebola (EBOV), podría ser activado por la glicoproteína de superficie *spike* de SARS-CoV-2 y estaría asociado a una mayor severidad de esta infección, ya que su activación provoca una respuesta inmune anormal caracterizada por una marcada expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ), que conducen a un mayor daño tisular en el hospedero (6). Por otra parte, la acción de los receptores citosólicos Tipo RIG también inicia con el reconocimiento del ARN viral, lo que promueve la interacción este receptor con la proteína adaptadora MAVS que se localiza en la membrana de la mitocondria y peroxisoma de la célula infectada, esto

promovería la activación de la cinasa TBK-1 y la expresión de IFR-3 que a nivel nuclear inducirán la expresión de IFNs Tipo I (7) (Tabla 1 y Figura 1). Tabla 1. Mecanismos Inmunes Innatos frente a SARS-CoV2.

Receptores innatos	Posible mecanismo inmune frente a SARs-CoV2	Mecanismo de evasión y/o daño tisular	Referencia
Tipo Toll	Activación de TLR 3 y TLR7. Expresión de IFNs Tipo I. Bloqueo de la replicación de SARS-CoV2. Limitar la internalización de SARS-CoV2.	NSP6 y NSP13 comprometen de TBK1 y IFR3. Reducen expresión IFNs Tipo I.	4,8
Tipo RIG	Activación RIG-I y MDA5. Expresión de IFNs Tipo I. Bloqueo de la replicación de SARS-CoV2. Limitar la internalización de SARS-CoV2	Proteína M (SARS-CoV2), Bloquea la interacción de RIG con MAVS. Reducen la expresión de IRF3, IFNs Tipo I.	5,7
Tipo NOD	Activación de NLRP3. Expresión de IL-1 $\beta$ e IL-18.	Polimerización del inflamosoma. Piroptosis de las células infectadas. Daño tisular mediado por inflamación.	12

Los IFNs Tipo I serían esa primera línea de defensa frente a SARS-CoV-2, a través de varios mecanismos el primero de estos estaría ligado con la expresión de PKR que es una cinasa capaz de unirse al ARNdc de SARS-CoV-2, promoviendo así la fosforilación e inactivación de la subunidad alfa del factor de iniciación de traducción 2 (eIF2 $\alpha$ ), lo cual bloquearía la unión entre el ARN de transferencia-iniciador de la traducción (ARNt) con la subunidad 40S ribosomal, esto conduciría al cese de la maquinaria proteica de la célula infectada lo que limitaría la capacidad replicativa de este virus (8,9). Además,

un segundo mecanismo de control mediado por IFNs Tipo I frente a SARS-CoV-2 estaría relacionado con la activación de la vía de señalización Janus cinasas (JAK), que promueven la fosforilación, dimerización y translocación a nivel nuclear de las proteínas STAT1 y STAT2, lo que induciría la expresión de proteínas con acción antiviral como son las proteínas transmembranales inducida por interferón (IFITM) 1, 2, y 3, las cuales tendrían como función limitar la unión entre la proteína Spike de SARS-CoV-2 con la membrana del hospedero, mitigando así la diseminación de esta infección (5,10) (Tabla 1).

Por otra parte, esta primera barrera de defensa inmune frente a SARS-CoV-2 podría ser insuficiente para controlar esta infección. Dado que, Fu et al (7), evidenciaron que la proteína M de este nuevo virus es capaz de antagonizar e impedir la señalización mediada de la unión entre los receptores Tipo RIG y la proteína MAVS, bloqueando de esta forma la expresión de IFR-3 y, por ende, la expresión de IFNs Tipo I. Además, se ha observado que otras proteínas no estructurales de SARS-CoV-2 como son nsp6 y nsp13 también pueden antagonizar la expresión de IFNs Tipo I por parte de los TLRs y los receptores Tipo RIG, al comprometer la fosforilación de TBK1 y la expresión de IFR3 (8). Sin embargo, estos mecanismos de evasión inmune han sido identificados en modelos celulares y, por lo tanto, no podría extrapolarse en su totalidad al hospedero humano (Tabla 1).

Con respecto a estos receptores innatos y su papel en la inmunopatogénesis de esta infección, aún hay algunas preguntas o aspectos a profundizar con respecto a su acción, como por ejemplo i. Entender cómo la expresión de proteínas IFITM mediada por RIG limitan la internalización de SARS-CoV-2 a nivel celular, ii. Podrían ciertas proteínas no estructurales (nsp6 y nsp13) ser usadas como blanco terapéuticas para promover la actividad antiviral (IFNs Tipo I) de los TLRs endosómicos y de los receptores Tipo RIG. Además, hay polimorfismos en estos receptores que pueden comportarse como factores de riesgo o protectores frente a esta infección. Finalmente, nosotros consideramos que la actividad de los TLRs y RIG son claves en el control de

esta infección no solo por su acción inmune innata, sino porque además su activación se promovería una adecuada respuesta inmune adaptativa frente a este nuevo virus.

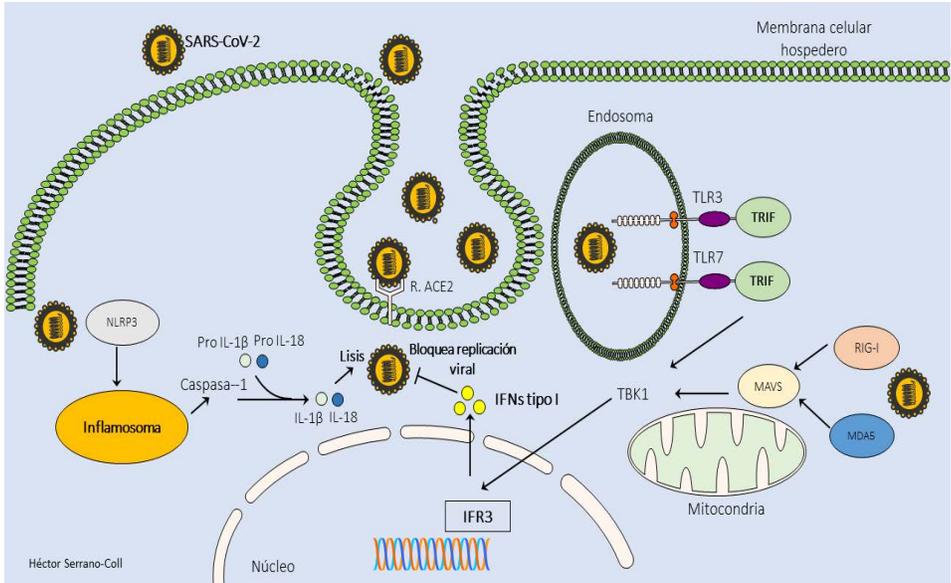
### **Receptores Tipo NOD y su relación con el daño tisular en infectados con SARS-CoV-2**

Los receptores Tipo NOD son una familia de receptores citosólicos de inmunidad innata que está compuesta por más de 20 proteína de reconocimiento de MAMPs o DAMPs, los cuales se oligomerizan para formar un complejo transductor de señales inflamatorias denominado inflamosoma (11). La polimerización de este complejo se ha relacionado principalmente con la activación del receptor NLRP3 (receptor Tipo NOD) y recientemente se ha planteado que este receptor estaría involucrado en la inmunopatogénesis y el daño tisular que genera esta enfermedad.

El papel de los NLRP3 en la inmunopatogénesis del COVID-19 aún no se conoce en su totalidad, pero se plantea que a nivel pulmonar concretamente en las células epiteliales alveolares Tipo II, SARS-CoV-2 podría internalizarse al interior de estas células a través de la interacción entre su proteína *Spike* con receptores ACE2, que se expresan en forma marcada en la superficie de estas células pulmonares (12). Una vez este virus alcanza el citosol celular este puede ser reconocido por receptores NLRP3, promoviendo así su oligomerización y la polimerización del inflamosoma, el cual es capaz de reclutar y activar caspasa-1 y facilitar de esta forma la activación de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$  e IL-18 y de otras proteínas como la Gasdermina D; esta proteína es capaz de formar poros en la membrana de las células infectadas, lo que facilita la salida al espacio extracelular de IL-1 $\beta$  e IL-18, lo que promueve la inflamación del tejido pulmonar subyacente y el estallido osmótico de las células infectadas a través de un mecanismo de muerte celular denominado piroptosis (12,13) (Tabla 1).

Por lo tanto, la activación de los NLRP3 tendría un papel dual en el hospedero infectado por SARS-CoV-2, ya que la acción de este receptor limitaría la propagación de este virus (Figura 1), pero en el hospedero causaría

un daño tisular a nivel pulmonar y la aparición del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) que es una de las complicaciones que se ha asociado con una mayor mortalidad en COVID-19 (14) Por tanto, la modulación de la actividad inmune de los NLRP3 podría ser a futuro una alternativa para útil reducir la inflamación y mejorar el pronóstico de los individuos con SDRA causado por SARS-CoV-2.



**Figura 1.** Actividad Inmune Innata de los Receptores Tipo Toll, RIG y NOD frente a SARS-CoV2.

SARS-CoV-2 al internalizarse en la célula del hospedero a través de receptores ACE2, y al interior de la célula puede ser reconocido por varios receptores de inmunidad de innata, TLR3 y TLR7 (endosoma), receptores Tipo RIG y NOD (citosol), los cuales son capaz de activar señales al interior de la célula para producir citocinas como son IFNs Tipo I que bloquean la replicación de este virus y IL-1 $\beta$  e Il-18 que pueden inducir su lisis.

## **Respuesta inmune adaptativa**

La respuesta inmune adaptativa es el resultado de la interacción coordinada entre células presentadoras de antígenos (CPA) con linfocitos T (LT) y B (LB), lo cual activa vías efectoras de Tipo celular o humoral que son importantes en el control de patógenos (15). Por lo tanto, en este aparte se discutirá el papel de respuesta inmune celular y humoral en el hospedero infectado con SARS-CoV-2.

## **Respuesta inmune celular frente a SARS-CoV-2**

La inmunidad mediada por células (también llamada inmunidad celular) es aquella que promueve la destrucción de microorganismos alojados dentro de los fagocitos y la eliminación de células infectadas que podrían servir como reservorios de la infección (2). Esta respuesta se genera principalmente a expensas de LT CD4+, CD8+, los cuales reconocen péptidos derivados de proteínas externas unidas a proteínas del hospedero (complejo mayor de histocompatibilidad) y, como consecuencia, reaccionan a antígenos unidos a la superficie celular tendiendo así una respuesta que puede ser la secreción de citocinas para el reclutamiento de leucocitos, la expresión de péptidos antimicrobianos y la estimulación de la producción de sustancias antimicrobianas en fagocitos, y estimular la secreción de inmunoglobulinas por parte de los LB (2).

A nivel tisular, la diferenciación de los LT CD4+ hacia un patrón Th1 frente a SARS-CoV-2 es clave para el reclutamiento y la diferenciación de macrófagos hacia formas clásicas o M1, los cuales tienen una mayor actividad fagocítica, lítica y la capacidad de liberar  $\beta$ -defensinas y catelicidinas, promoviendo así contención tisular de este nuevo virus (16). Además, los LT CD4+ Th1 jugarían un papel relevante en el control de esta infección, ya que este patrón efector es clave en la expresión de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Por otra parte, los LT CD8+ tendrían la capacidad de controlar de forma directa infección, dado que, se ha evidenciado que la liberación de perforinas y granzimas por parte de esta célula, limitaría la replicación viral de SARS-CoV-2(16) (Tabla 2, Figura 2).

No obstante, la sobreactividad de los LT CD4+ y LT CD8+ con patrón efector Th1 e incluso con patrón Th17 podrían inducir un daño colateral en los tejidos del hospedero, ya que, un incremento en la actividad de estos patrones efectores induciría una alta expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y el reclutamiento masivo de neutrófilos, los cuales no solo dañarían SARS-CoV-2, sino también las células vecinas no infectadas, ocasionando así daños a nivel tisular (17). Esto podría relacionarse con lo reportado por Zhang et al (18), quienes evidenciaron que los pacientes con COVID-19 severo tienen mayor proliferación de LT CD8+ que los pacientes leves y sanos; esto mostraría una fuerte correlación entre el incremento de la respuesta celular y la severidad de la enfermedad debido a la naturaleza citotóxica de estas células y su capacidad de expresar genes efectores de citotoxicidad como GZMA (Granzime A), GZMB (Granzime B), PRF1 (Perforine) y NKG7 (Natural Killer Granule Protein 7).

El principal mecanismo que tendría el SARS-CoV-2 para evadir la respuesta celular es la mutación del dominio de unión al receptor (RBD) y al dominio N-terminal de la proteína S (NTD), los cuales necesitan ser reconocido por los receptores de antígeno de las células T CD4+ en el complejo péptido viral/MHC de las células infectadas, para provocar la respuesta celular (19). Recientemente, se ha reportado la capacidad de la variante Beta (B.1.351/501Y.V2) y Mu (B.1.621/B.1.621.1) para escapar al reconocimiento por parte de los anticuerpos debido a 3 sustituciones (K417N, E484K y N501K) en la RBD y 4 sustituciones y una delección (L18F, D80A, D215G,  $\Delta$ 242-244, R246I) en el NTD (19). Dichas mutaciones confieren al virus la capacidad de escapar a la respuesta humoral neutralizante y posibilitarían el escape a la respuesta de memoria celular mediada por células CD4+ dando lugar a reinfección. Otras variantes, que presenten mutaciones en RBD y NTD, podrían también evadir la respuesta inmune adaptativa y causar un nuevo episodio infeccioso. Un ejemplo de esto es la mutación L452R, presente en la variante Delta, la cual sería capaz de reducir la afinidad de este antígeno a MCH-I, principalmente al serotipo HLA-A24, reduciendo así la actividad citotóxica de los LT-CD8+ frente a las células infectadas por SARS-CoV-2(20), facilitando de esta manera la progresión de esta infección.

## Respuesta inmune humoral frente a SARS-CoV-2

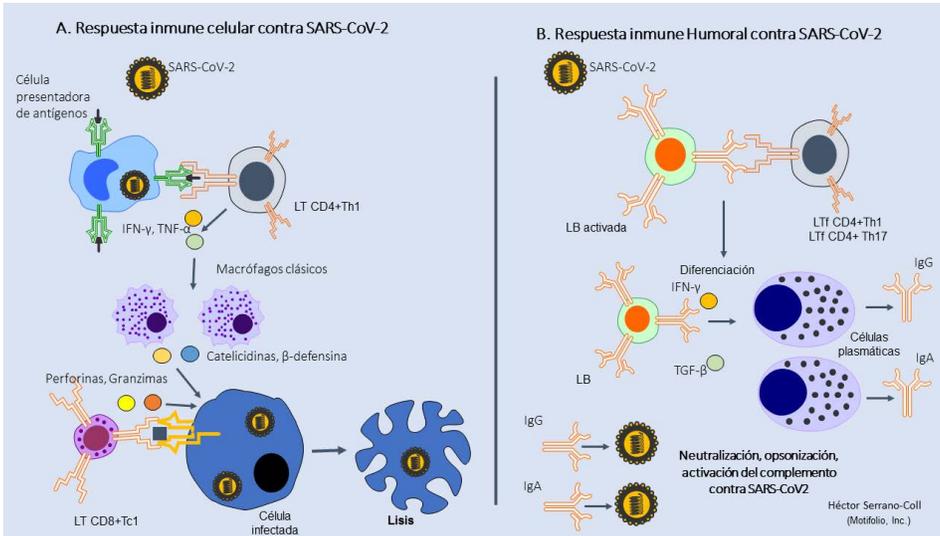
La inmunidad humoral enmarca a toda aquella respuesta mediada por moléculas secretadas en sangre y mucosas llamadas anticuerpos, las cuales son generadas en los LB. Estas moléculas tienen como función el reconocimiento y neutralización de microbios infecciosos, al igual que en la eliminación de estos, al hacerlos blanco del complemento y de los fagocitos (2).

Frente a SARS-CoV-2, la respuesta inmune humoral a expensas de isotipos IgG e IgA tendrían un papel preponderante en el control de esta infección. Sin embargo, para que se dé la expresión de estas inmunoglobulinas, se requiere que el hospedero infectado con SARS-CoV-2 sea capaz de expresar una respuesta inmune efectora Th1 y Th17 principalmente (21). Estos patrones efectoros (Th1, Th17) son claves en la activación de células T CD4+ foliculares productoras de IFN- $\gamma$  y TGF- $\beta$ , las cuales tienen la capacidad de estimular a los linfocitos B para que se diferencien a células plasmáticas productoras de anticuerpos Tipo IgG e IgA con alta afinidad frente a la proteína S y N de SARS-CoV-2. Estos eventos limitarían la expansión de SARS-CoV-2, ya que IgG a nivel periférico e IgA principalmente en la mucosa del tracto respiratorio, tendrían la capacidad de unirse al segmento RBD de la proteína S, bloqueando así su interacción con los receptores ACE2 en las células del hospedero, comprometiendo así la internalización y proliferación de esta infección (22). Además, estas inmunoglobulinas tendrían la capacidad de opsonizar a este nuevo virus e inducir la activación del complemento por vía clásica, promoviendo así la conformación del complejo de ataque de membrana (MAC) y la lisis de este microorganismo. No obstante, en la actualidad no hay datos fehacientes sobre la duración de la actividad neutralizante de estos anticuerpos frente a SARS-CoV-2 (23) a disease caused by severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2 (Tabla 2, Figura 2).

**Tabla 2.** *Mecanismos inmunes adaptativos*

Respuesta inmune adaptativa	Mecanismo inmune de control	Mecanismo inmune de evasión	Referencias
Celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferenciación de LT CD4<sup>+</sup> a patrones efectores Th1, Th17.</li> <li>Actividad citotóxica de LT CD8<sup>+</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones en el segmento RBD.</li> <li>Sobrexpresión de patrón efector Th1 el incremento en la expresión de citocinas proinflamatoria.</li> </ul>	16,19
Humoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expresión de IgG, IgA, mediado por el patrón Th1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones en el segmento RBD.</li> </ul>	19,22

También es importante mencionar con respecto a la actividad inmune humoral contra SARS-CoV-2, que algunos reportes han planteado la posibilidad de que la vacunación o reinfección genere la amplificación de esta infección mediada por anticuerpos. Este fenómeno facilitaría la entrada silenciosa del virus a células fagocíticas, pero además tendría la capacidad generar complejo inmunes que se depositarían en los tejidos del hospedero, activando al complemento e induciendo el reclutamiento de células fagocíticas y la liberación de mediadores proinflamatorios que inducirían un daño tisular generalizado, y, por ende, una respuesta inflamatoria sistémica (24,25). Sin embargo, es importante resaltar que a la fecha no hay evidencia de que SARS-CoV-2 sea capaz de inducir este mecanismo inmunopatogénico.



**Figura 2.** Respuesta Inmune Adaptativa frente a SARS-CoV-2.

En la respuesta inmune celular frente a este virus es clave la diferenciación de los linfocitos TCD4<sup>+</sup> hacia un patrón efector Th1, el cual induce la diferenciación de macrófagos hacia formas clásicas, que tienen una actividad lítica relevante al igual que los TCD8<sup>+</sup> Tc1. **2B)** En la respuesta inmune humoral frente a SARS-CoV-2 juegan un papel relevante los linfocitos T foliculares Th1 y Th17, que inducen la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgG e IgA, que tienen la capacidad de neutralizar la entrada del virus a la célula, opsonizar y activar el complemento por vía clásica.

## Perspectivas

En la actualidad, nuestro entendimiento de la inmunopatogénesis de SARS-CoV-2 es limitado. Sin embargo, los conocimientos adquiridos frente a otros coronavirus, nos han permitido avanzar de forma rápida en el entendimiento de los mecanismos inmunopatogénicos implicados en la génesis y control de esta infección. Dentro de estos mecanismos, se destacan la actividad de receptores innatos como son los TLRs, RIG y NOD, los cuales

se caracterizan por inducir la expresión de IFNs Tipo I que son claves para detener la replicación viral de SARS-CoV-2. Sin embargo, la acción antiviral de estas citocinas estaría limitada por proteínas no estructurales de este virus. Por lo que los mecanismos inmunes adaptativos a expensas de un patrón inmunológico, principalmente, Th1 serían la principal arma del hospedero frente a SARS-CoV-2, ya que, a través de este patrón inmune se induce la expresión de una respuesta citotóxica de tipo celular y se promueve la expresión de anticuerpos neutralizantes que bloquean la proliferación de SARS-CoV-2. No obstante, a futuro se hace necesario seguir profundizando sobre estos mecanismos inmunes y su relación con la patogénesis de esta infección.

## Referencias

1. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 25 de julio de 2020;5(1):128.
2. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology [Internet]. Elsevier/Saunders; 2015 [citado 14 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101630458>
3. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido SD, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending *Future Sci OA*. 30 de julio de 2020;6(8):FSO605.
4. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio*. 26 de mayo de 2015;6(3):e00638-00615.
5. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. diciembre de 2020;132:110859.
6. Brandão SCS, Ramos J de OX, Dompieri LT, Godoi ETAM, Figueiredo JL, Sarinho ESC, et al. Is Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients with cardiometabolic comorbidities? *Cytokine Growth Factor Rev*. 21 de septiembre de 2020;
7. Fu Y-Z, Wang S-Y, Zheng Z-Q, Yi Huang null, Li W-W, Xu Z-S, et al. SARS-CoV-2 membrane glycoprotein M antagonizes the MAVS-mediated innate antiviral response. *Cell Mol Immunol*. 27 de octubre de 2020;
8. Xia H, Cao Z, Xie X, Zhang X, Chen JY-C, Wang H, et al. Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep*. 6 de octubre de 2020;33(1):108234.

9. Mu X, Ahmad S, Hur S. Chapter Two—Endogenous Retroelements and the Host Innate Immune Sensors. En: *Advances in Immunology*. 2016. p. 47-69.
10. Shi G, Kenney AD, Kudryashova E, Zani A, Zhang L, Lai KK, et al. Opposing activities of IFITM proteins in SARS-CoV-2 infection. *EMBO J*. 3 de diciembre de 2020;e106501.
11. Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Med J*. enero de 2016;57(1):5-14.
12. Freeman TL, Swartz TH. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1518.
13. Shah A. Novel Coronavirus-Induced NLRP3 Inflammasome Activation: A Potential Drug Target in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1021.
14. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. julio de 2020;213(2):54-56.e1.
15. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
16. Molaei S, Dadkhah M, Asghariazar V, Karami C, Safarzadeh E. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. *Int Immunopharmacol*. 29 de septiembre de 2020;92:107051.
17. Shah VK, Fimal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol*. 2020;11:1949.
18. Zhang F, Gan R, Zhen Z, Hu X, Li X, Zhou F, et al. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 14 de agosto de 2020;5(1):156.
19. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. 19 de enero de 2021;
20. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe*. 14 de julio de 2021;29(7):1124-1136.e11.
21. Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 16 de junio de 2020;52(6):971-977.e3.
22. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun*. 7 de noviembre de 2020;

23. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Heit B. Mechanisms of Dysregulated Humoral and Cellular Immunity by SARS-CoV-2. *Pathog Basel Switz.* 8 de diciembre de 2020;9(12).
24. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* octubre de 2020;5(10):1185-91.
25. Wen J, Cheng Y, Ling R, Dai Y, Huang B, Huang W, et al. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* noviembre de 2020;100:483-9.