



# IDENTIFICADOS TRES TIPOS DE RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS EN PACIENTES DE COVID-19

Muchos pacientes con enfermedad por COVID-19, causada por una infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo, presentan una enfermedad respiratoria grave que requiere hospitalización y ventilación mecánica. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan, la enfermedad es compleja y la letalidad puede llegar al 10%. Actualmente, no se comprende bien cómo las respuestas inmunitarias humanas controlan o exacerbaban el COVID-19, y definir la naturaleza de las respuestas inmunitarias durante el COVID-19 agudo podría ayudar a identificar terapias y vacunas eficaces. Con este objetivo, se publicó un estudio en Science (Mathew y col. Science. 2020: Vol. 369, Edición 6508, eabc8511 DOI: 10.1126 / science.abc8511), en el cual identificaron tres inmunotipos prominentes y distintos de pacientes COVID-19 hospitalizados, los cuales están asociados con trayectorias clínicas deficientes frente a la mejora de la salud. Estos inmunotipos pueden tener implicaciones para el diseño de terapias y vacunas para COVID-19.

Los investigadores usaron citometría de alta dimensión para analizar pacientes con COVID-19 (125) en la Universidad de Pennsylvania (EE. UU) y compararlos con individuos recuperados (36) y sanos (60) y realizaron un análisis integrado de ~ 200 características inmunes. Estos datos se combinaron con ~ 50 características clínicas para comprender cómo la inmunología de la infección por SARS-CoV-2 puede estar relacionada con los patrones clínicos, la gravedad de la enfermedad y la progresión. Esta cohorte de COVID-19 presentó un síndrome inflamatorio clínico: Proteína C-reactiva (CRP) elevada en más de 90% de los individuos y lactato deshidrogenasa y D-dímero, se incrementaron en la mayoría, mientras que la ferritina estaba por encima de lo normal en ~ 75% de COVID-19 pacientes.

Las comorbilidades en los pacientes con COVID-19 estuvieron dominadas por factores de riesgo cardiovascular (83% de la cohorte). Casi el 20% de los pacientes padecía enfermedad renal crónica y el 18% había tenido un evento tromboembólico previo. Un subconjunto de pacientes (18%) estaban inmunosuprimidos, y se

sabía que el 7 y el 6% de los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer o una afección pulmonar preexistente, respectivamente.

Con un enfoque de proyección y aproximación múltiple uniforme imparcial (UMAP), analizaron esos ~ 200 parámetros inmunes en dos componentes principales de la respuesta inmunitaria y un tercer patrón que carece de respuestas inmunitarias adaptativas robustas, revelando así los inmunotipos de COVID-19: (i) El inmunotipo 1 se asoció con la gravedad de la enfermedad y mostró células T CD4 activadas robustas, escasez de células auxiliares foliculares circulantes, "EMRA" (un subconjunto de células T de memoria efectora que reexpresan la molécula de superficie CD45RA) CD8 activadas, células T CD8 hiperactivadas o agotadas y PB (plasmocitos, productores de anticuerpos específicos). (ii) El inmunotipo 2 se caracterizó por una menor activación de células T CD4, Tbet+ células T CD4 y CD8 efectoras, y células B de memoria en proliferación y no se asoció con la gravedad de la enfermedad. (iii) También se identificó el inmunotipo 3, que se correlacionó negativamente con la gravedad de la enfermedad y carecía de respuestas obvias de células T y B activadas. La mortalidad ocurrió en pacientes con los tres inmunotipos, lo que

ilustra una relación compleja entre la respuesta inmune y COVID-19.

Finalmente, las infecciones virales respiratorias pueden causar patología, como resultado de una respuesta inmune que es demasiado débil, lo que resulta en una patología inducida por virus, o demasiado fuerte, que conduce a la inmunopatología [Blanco-Melo y col. Cell 181, 1036-1045.e9 (2020). doi:10.1016/j.cell.2020.04.026pmid:32416070].

Los datos obtenidos de Mathew y col., sugieren que la respuesta inmune de los pacientes hospitalizados con COVID-19 puede caer en este espectro de patrones de respuesta inmune, presentándose como inmunotipos distintos vinculados a características clínicas, gravedad de la enfermedad y cambios temporales en la respuesta y patogénesis. Este estudio proporciona un compendio de datos de respuesta inmune y un marco integrado para conectar las características inmunes a la enfermedad. Al localizar a los pacientes en un mapa de topología inmunitaria construido sobre este conjunto de datos, podemos comenzar a inferir qué tipos de intervenciones terapéuticas pueden ser más útiles en pacientes específicos.

