

Imunopatologia do SARS-COV-2: uma revisão

Immunopathology of SARS-COV-2: a review

Inmunopatología del SARS-COV-2: una revisión

Immunopathologie du SRAS-COV-2 : revue de la situation

Maurício Catau

0000-0002-6153-2479

Mestre. Universidade José Eduardo dos Santos, Huambo, Angola.

mcatau27@gmail.com

DATA DA RECEPÇÃO: Julho, 2020 | DATA DA ACEITAÇÃO: Outubro, 2020

Resumo

O conhecimento da dinâmica do vírus e a resposta do hospedeiro contra o mesmo, são aspectos essenciais para adoptar medidas eficazes para o tratamento antiviral, vacinação e controlo epidemiológico da COVID-19. A presente revisão teve como objectivo, analisar publicações sobre a dinâmica da resposta imunitária em indivíduos infectados pelo *SARS-CoV-2*. A resposta imunitária na COVID-19 tem início com a interacção entre a proteína S do *SARS-CoV-2* e a enzima de conversão da angiotensina II (ACE2) na superfície da célula hospedeira. Esta interacção conduz a produção de interferões do tipo I (IFN- α e IFN- β) e citocinas pró-inflamatórias as quais são importantes na protecção das células não infectadas. No entanto, a resposta imunitária contra o *SARS-CoV-2* é a principal responsável pelo quadro clínico da COVID-19 pelo facto das células T citotóxicas promoverem a destruição das células alveolares comprometendo o funcionamento dos pulmões e pelo facto de o vírus estimular a produção de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela vasodilatação de pequenos vasos sanguíneos e a constrição da musculatura lisa do organismo podendo levar deste modo a uma falha multiorgânica. Portanto, podemos perceber que a produção de anticorpos específicos (IgM e IgG) ocorre entre os 14-21 dias após os primeiros sintomas da doença e declinam por volta da de 2 á a 5 semana após a infecção denotando uma curta

durabilidade da imunoproteção o que pode levar aos indivíduos recuperados uma susceptibilidade de reinfeção após este período.

Palavras chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Resposta imune humoral, anticorpos.

Abstract

Knowledge of the dynamics of the virus and the host response against it, are essential aspects to adopt effective measures for antiviral treatment, vaccination and epidemiological control of COVID-19. The present review aimed to analyse publications on the dynamics of the immune response in individuals infected with SARS-CoV-2. The immune response in COVID-19 begins with the interaction between the S protein of SARS-CoV-2 and the angiotensin II-converting enzyme (ACE2) at the host cell surface. This interaction leads to the production of type I interferons (IFN- α and IFN- β) and pro-inflammatory cytokines which are important in protecting uninfected cells. However, the immune response against SARS-CoV-2 is the main responsible for the clinical picture of COVID-19 because the cytotoxic T cells promote the destruction of alveolar cells compromising lung function and because the virus stimulates the production of a storm of pro-inflammatory cytokines responsible for the vasodilation of small blood vessels and the constriction of the organism's smooth muscles, thus leading to a multi-organ failure. Therefore, the production of specific antibodies (IgM and IgG) occurs between 14-21 days after the first symptoms of the disease and declines around 2 to 5 weeks after infection, denoting a short duration of immunoprotection, which may lead recovered individuals to be susceptible to reinfection after this period.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, humoral immune response, antibodies.

Resumen

El conocimiento de la dinámica del virus y de la respuesta del huésped contra él, son aspectos esenciales para adoptar medidas eficaces de tratamiento antiviral, vacunación y control epidemiológico de COVID-19. El objetivo de la presente revisión es analizar las publicaciones sobre la dinámica de la respuesta inmunitaria en individuos infectados por el SARS-CoV-2. La respuesta inmunitaria en COVID-19 comienza con la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2)

en la superficie de la célula huésped. Esta interacción conduce a la producción de interferones de tipo I (IFN- α e IFN- β) y de citoquinas proinflamatorias que son importantes para proteger a las células no infectadas. Sin embargo, la respuesta inmunitaria contra el SARS-CoV-2 es la principal responsable del cuadro clínico de la COVID-19 porque las células T citotóxicas promueven la destrucción de las células alveolares comprometiendo la función pulmonar y porque el virus estimula la producción de una tormenta de citoquinas proinflamatorias responsables de la vasodilatación de los pequeños vasos sanguíneos y la constricción de la musculatura lisa del organismo, lo que conduce a un fallo multiorgánico. Por lo tanto, la producción de anticuerpos específicos (IgM e IgG) se produce entre 14 y 21 días después de los primeros síntomas de la enfermedad y disminuye alrededor de 2 a 5 semanas después de la infección, lo que denota una corta duración de la inmunoprotección, que puede llevar a los individuos recuperados a ser susceptibles de reinfección después de este período.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmunitaria humoral, anticuerpos.

Résumé

La connaissance de la dynamique du virus et de la réponse de l'hôte contre celui-ci sont des aspects essentiels pour adopter des mesures efficaces de traitement antiviral, de vaccination et de contrôle épidémiologique du COVID-19. La présente revue visait à analyser les publications sur la dynamique de la réponse immunitaire chez les personnes infectées par le SRAS-CoV-2. La réponse immunitaire du COVID-19 commence par l'interaction entre la protéine S du SRAS-CoV-2 et l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) à la surface de la cellule hôte. Cette interaction conduit à la production d'interférons de type I (IFN- α et IFN- β) et de cytokines pro-inflammatoires qui sont importantes pour la protection des cellules non infectées. Cependant, la réponse immunitaire contre le SRAS-CoV-2 est la principale responsable du tableau clinique du COVID-19, car les cellules T cytotoxiques favorisent la destruction des cellules alvéolaires, compromettant ainsi la fonction pulmonaire, et parce que le virus stimule la production d'une tempête de cytokines pro-inflammatoires responsables de la vasodilatation des petits vaisseaux sanguins et de la constriction des muscles lisses de l'organisme, entraînant ainsi une défaillance de plusieurs organes. Par conséquent, la production d'anticorps spécifiques (IgM et IgG) se produit entre 14 et 21 jours après les

premiers symptômes de la maladie et diminue environ 2 à 5 semaines après l'infection, ce qui dénote une courte durée d'immunoprotection, ce qui peut conduire les individus guéris à être sensibles à une réinfection après cette période.

Mots clés : SARS-CoV-2, COVID-19, réponse immunitaire humorale, anticorps.

Introdução

O SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*) pode causar uma doença respiratória severa e sempre fatal a qual foi denominada pela OMS como doença do coronavírus-19 (COVID-19) [1, 2].

Segundo estudos realizados pelo grupo de estudo dos coronavírus (CSG) do Comité Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV), o SARS-CoV-2 é um vírus pertencente a ordem *Nidovirales*, subordem *Comidovirineae*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sabecovirus*. O vírus possui

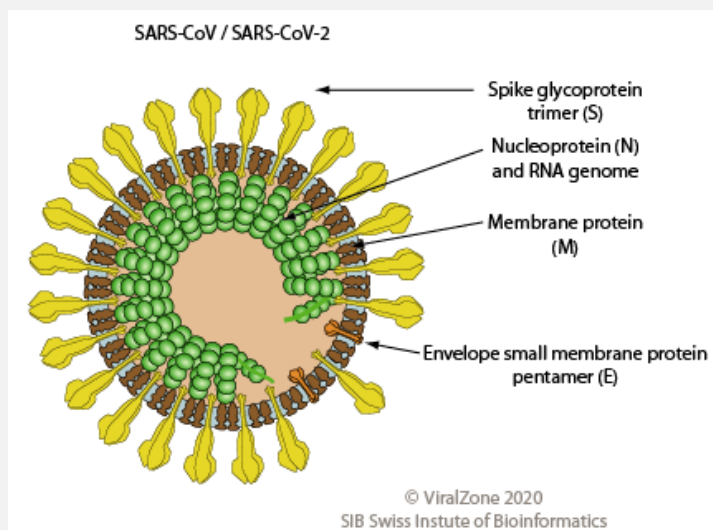


Figura 1: Estrutura do SARS-CoV-2 e respectivas proteínas de superfície [23].

genoma RNA linear de sentido positivo com um tamanho de 27-32 kb considerado o maior genoma de todos os vírus RNA [3, 4, 6].

Os coronavírus possuem proteínas estruturais (figura 1) como: a proteína S que é uma proteína de fusão que intermedeia a interação do vírus com a célula hospedeira; a glicoproteína M que é uma proteína de membrana; a proteína de envelope E que é uma pequena proteína com actividades de permeabilização da membrana. Esta proteína joga um papel importante na montagem das novas partículas e tem sido identificada como um

factor de virulência para o *SARS-CoV-2*. Já a proteína do nucleocapsídeo N, está envolvida na síntese de RNA e possui acções antagónicas ao Interferão do tipo I [4, 5].

Resposta imunitária contra o *SARS-CoV-2*

O conhecimento da dinâmica do vírus e a resposta do hospedeiro contra o mesmo, são aspectos essenciais para adoptar medidas eficazes para o tratamento antiviral, vacinação e controlo epidemiológico da COVID-19.

O sistema imunitário, constitui o principal mecanismo de defesa do organismo contra os diferentes antigénios sejam microbianos ou não. Este sistema rege-se pela imunidade inata como primeira linha de defesa e a imunidade adquirida. Ambas imunidades interagem de forma sincronizada através de diferentes componentes celulares e proteicos protéicos responsáveis pelas respostas imunitárias capazes de controlar a replicação do vírus e consequentemente a sua eliminação [7].

Resposta imune inata ao *SARS-CoV-2*

A imunidade inata responde sempre imediatamente contra os microrganismos invasores e células lesadas. Os receptores da imunidade são específicos a estruturas que são comuns a um grupo de microrganismos relacionados e não distinguem diferenças específicas entre os microrganismos. As principais reacções da imunidade inata contra os microrganismos invasores são a resposta inflamatória e o bloqueio da replicação viral ou destruição de células infectadas por vírus sem necessidade de uma resposta inflamatória [7].

A principal via pela qual a imunidade inata bloqueia as infecções virais, é induzir a expressão de interferão de tipo I cuja acção mais importante é a inibição da replicação viral. Portanto, diferentes receptores de reconhecimento padrão, incluindo os TLRs, NLRs, RLRs geram sinais que estimulam a expressão de genes de IFN- α e IFN- β em diferentes células. Estes interferões de tipo I secretados pelas células, actuam em outras células para prevenir a disseminação da infecção viral [8, 9].

A resposta imunitária na COVID-19 tem início com a interacção entre a proteína S do *SARS-CoV-2* e a enzima de conversão da angiotensina II (ACE2) na superfície da célula hospedeira induzindo deste modo a endocitose da partícula viral e catalisar a fusão entre o hospedeiro e a membrana viral, permitindo a penetração do genoma viral no citoplasma da célula hospedeira [9].

O *SARS-Cov-2* infecta os macrófagos e estes por sua vez apresentam o vírus às células T. Este processo conduz a activação e diferenciação das células T, incluindo a produção de

citocinas associadas com diferentes subtipos de células T como os T auxiliares 17 (Th17), seguido por uma libertação massiva de citocinas para a amplificação da resposta imune [8, 10].

A interacção do *SARS-CoV-2* sobre a superfície da célula hospedeira através da proteína S, conduz a aparição do ARN genómico viral no citoplasma da célula hospedeira. Estudos realizados por Channappanavar *et al.* (2016); Cao (2020) e Henderson *et al.* (2020), evidenciam que após a entrada no epitélio alveolar, o vírus é detectado pelos sensores endossomais (TLR7/8) e sensores citosólicos (RIG/MDA-5) e conseqüentemente são activados os factores de transcrição IRF3/7 e NF- κ B os quais produzem interferões do tipo I (IFN- α e IFN- β) e citocinas pró-inflamatórias respectivamente [11-13]. A produção de interferão do tipo I é importante afim de aumentar a libertação de proteínas antivirais para a protecção das células não infectadas. Subseqüentemente, o vírus através das proteínas E e 3a, activa o sensor de inflamassoma denominado, NLRP3, resultando na secreção da citocina IL-1 β altamente inflamatória [13].

Outros estudos recentes envolvendo pacientes com COVID-19, têm demonstrado elevados níveis serológicos de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6 e IL-1 β , bem como IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF e TNF, caracterizados como tempestade de citocinas. Portanto, altos níveis de citocinas pró-inflamatórias podem conduzir ao choque e lesão de tecidos no coração, fígado e rins, bem como falência respiratória ou falência multiorgânica. [11, 13].

Resposta imune adquirida ao *SARS-CoV-2*

As células dendríticas (DCs) jogam um papel importante na resposta imune adquirida. Como células apresentadoras de antígenos profissionais, estão envolvidas na estimulação efectiva e activação de células T naïves e células B. As células T, particularmente as células CD4+ e CD8+, jogam um papel antiviral significativo pelo facto de equilibrarem o combate contra agentes patogénicos e o risco de desenvolver autoimunidade. As células CD4+ promovem a produção de anticorpos específicos ao vírus através da activação das células B T-dependentes. No entanto, as células CD8+ são citotóxicas e podem destruir as células infectadas [7, 10].

Pacientes com COVID-19, têm apresentado linfopenia profunda particularmente nos casos severos. Esta linfopenia é caracterizada por uma drástica redução de células CD4+, CD8+ células B, células *natural killer* (NK), bem como a redução da percentagem de monócitos, eosinófilos e basófilos [14, 15]. Isto sugere que a COVID-19 pode

comprometer os linfócitos particularmente os linfócitos T e como consequência o sistema imunitário é afectado negativamente durante o período da doença prejudicando a sua acção contra o vírus.

Outrossim, a imunidade humoral é essencial no controlo da infecção persistente. Estudos em pacientes com COVID-19 têm demonstrado a presença de anticorpos entre 14-21 dias ou mais após os primeiros sintomas o que sugere uma resposta humoral efectiva no controlo do vírus. [16, 17].

Em seus estudos sobre a resposta de anticorpos ao *SARS-CoV-2* em pacientes com COVID-19, Long et al. (2020b), observaram que em alguns pacientes a seroconversão de IgM e IgG ocorriam simultaneamente e de forma sequencial, enquanto que em outro grupo a seroconversão de IgM ocorria antes da IgG e num terceiro grupo a seroconversão de IgM ocorria muito depois da seroconversão de IgG. Portanto, a seroconversão destas imunoglobulinas em todos pacientes ocorria dentro de 20 dias após o início dos sintomas. [17].

Outro estudo em indivíduos assintomáticos com diagnóstico confirmado ao *SARS-CoV-2* demonstrou níveis de IgG específicos ao *SARS-CoV-2* significativamente baixos em relação aos indivíduos sintomáticos. Estes resultados sugerem que os indivíduos assintomáticos têm uma fraca resposta imune á infecção pelo *SARS-CoV-2*. O mesmo estudo ainda demonstrou que os níveis de anticorpos neutralizantes diminuem significativamente na fase inicial de convalescença tanto em indivíduos sintomáticos quanto em assintomáticos. Portanto, estes resultados sugerem que os anticorpos neutralizantes em indivíduos recuperados diminuem significativamente entre a 2-5 semanas depois da infecção, o que demonstra uma curta duração da imunidade após a infecção pelo *SARS-CoV-2* [8, 18, 19].

Evasão do *SARS-CoV-2* ao sistema imunitário

O vírus para induzir uma doença tem de ser capaz de escapar-se das defesas do hospedeiro [7]. No caso do *SARS-CoV-2*, durante a replicação o vírus encobre os produtos intermediários virais dentro de uma dupla camada vesicular impedindo a sua detenção pelos PRRs da célula hospedeira. Outrossim, as proteínas virais tais como M e a protéase *PLpro* são capazes de inibir activamente os sensores do hospedeiro afim de prevenir a expressão de Interferões do tipo I inactivando os factores de transcrição IRF3. O vírus também pode bloquear directamente a cascata de sinalização de interferão impedindo a

fosforilação de STAT1 e a translocação do complexo STAT1/2IRF9, prevenindo deste modo a activação do estado antiviral das células não infectadas e o aumento de resposta do interferão. [20-22].

Conclusões

A resposta imunitária contra o *SARS-CoV-2* é a principal responsável pelo quadro clínico da COVID-19 pelo facto das células T citotóxicas promoverem a destruição das células alveolares comprometendo o funcionamento dos pulmões e pelo facto de o vírus estimular a produção de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela vasodilatação dose pequenos vasos sanguíneos e constrição da musculatura lisa do organismo podendo levar deste modo a uma falha multiorgânica. Outrossim, podemos perceber que a resposta humoral responsável pela produção de anticorpos específicos (IgM e IgG) ocorre entre os os 14- a 21 dias após os primeiros sintomas da doença e declinam por volta de 2 a 5 semanas após a infecção denotando uma curta durabilidade da imunoprotecção o que pode levar aos indivíduos recuperados uma susceptibilidade de reinfeção após este período. Apesar do esforço dos sistema imunitário em tentar controlar o vírus, o *SARS-CoV-2* possui mecanismos de escape afim de evitar sua destruição pelo sistema imunitário onde inclui-se principalmente a inactivação de factores de transcrição responsáveis pela síntese de interferões do tipo I responsáveis pela activação do estado antiviral das células não infectadas.

Bibliografia

1. Neher RA, Dyrda R, Druelle V, et al. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. 2020. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150:w20224. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20224>.
2. WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [Online].; 2020 [cited 2020 Abril 19. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; **5**: 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
4. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology*. 5th ed.: Elsevier; 2016.
5. Payne S. *Viruses: From Understanding to Investigation*. 1st ed.: Elsevier; 2018.
6. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*. ; 2016.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
8. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (5). :515-516. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8).
9. Sigrist CJA, Bridge A, Mercier PL. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Research.* 2020;177:104759
10. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104759>.
11. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.

12. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Reviews/Immunology*. 2020;20:269-270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>.
13. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>.
14. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(7):1059-1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.
15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, MD YT, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
16. Shi Y, Tan M, Chen X, Liu Y, Huang J, Ou J, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736>.
17. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology*. 2020;101(8):791-797. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>.
18. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020b;20:845-848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>.
19. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Wei Liu 2, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
20. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020a;26:1200-1204 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.

21. Li SW, Wang CY, Jou YJ, Huang SH, Hsiao LH, Wan L, et al. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits the TLR7 Signaling Pathway Through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(5):678. <https://doi.org/10.3390/ijms17050678>.
22. Lui PY, Wong LYR, Fung CL, Siu KL, Yeung ML, Yuen KS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerging Microbes & Infections.* 2016;5(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.33>.
23. Oudshoorn D, Rijs K, Limpens RWAL, Groen K, Koster AJ, Snijder EJ, et al. Expression and Cleavage of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus nsp3-4 Polyprotein Induce the Formation of Double-Membrane Vesicles That Mimic Those Associated with Coronaviral RNA Replication. *mBio.* 2017;8(6)e01658-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01658-17>.
24. Swiss Institute of Bioinformatics. *Viralzone.* [Online].; 2020 [cited 2020 April 19]. Available from: <https://viralzone.expasy.org/9056>.