

Aula Magna

La respuesta inmune frente a SARS-CoV-2, ¿un arma de doble filo?

José Alcamí Pertejo

Unidad de Inmunopatología del sida, Instituto de Salud Carlos III; Director Científico de la Unidad VIH.
Hospital Clinic, Barcelona; ppalcami@isciii.es ; <https://orcid.org/0000-0003-0023-7377>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.1.212>

Recibido: 25/05/2020; Aceptado: 28/05/2020; Publicado: 30/05/2020

Resumen: La pandemia por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, ha provocado más de 350.000 muertes en el mundo. En este artículo se revisan los principales mecanismos de respuesta inmune frente a la infección por SARS-CoV-2. Todavía no disponemos de un cuadro completo de la enfermedad, sus mecanismos patogénicos y las respuestas inmunes protectoras. Los datos publicados sugieren que las respuestas mediadas por interferón clase I en las fases iniciales probablemente son el principal mecanismo de control de la infección por la inmunidad innata. Una vez que las respuestas adaptativas se producen, la síntesis de anticuerpos IgG con capacidad neutralizante son el principal mecanismo de curación, sin que podamos excluir una acción complementaria de las respuestas celulares, CD4, CD8 y NK. En un porcentaje del 10-20% de pacientes que desarrollan síntomas se produce un cuadro inflamatorio masivo de tormenta de citocinas y trastornos de la coagulación que agravan la enfermedad y ensombrecen el pronóstico de los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Palabras Clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus, Tormenta de citocinas, Interferón, Anticuerpos neutralizantes, Vacunas.

Abstract: The new coronavirus pandemic, SARS-CoV-2, has caused more than 350,000 deaths worldwide. This article reviews the main mechanisms of immune response against SARS-CoV-2 infection. We still miss a complete picture of the disease, its pathogenic mechanisms, and protective immune responses. However, current data suggests that, regarding innate immunity, class I interferon-mediated responses are probably the main mechanism involved in the control of infection. Once the adaptive responses are produced, the synthesis of IgG antibodies with neutralizing capacity represents the main mechanism leading to viral control and cure of COVID-19. A role for cellular responses elicited by CD4, CD8 and NK cells cannot be excluded. In a percentage of 10-20% of patients who develop symptoms, there is a massive inflammatory picture of cytokine storm and coagulation disorders that aggravate the disease and worsen the prognosis of patients infected by SARS-CoV-2.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus, Cytokine storm, Interferon, Neutralizing antibodies, Vaccines.

“Conoce a tu enemigo y nunca serás derrotado”
Sun Tzu, “El Arte de la guerra”.

1. Introducción

1.1. La Pandemia de Coronavirus

El penúltimo día del año 2019 se comunicó un brote de 27 casos de neumonía severa de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan. Los casos tenían en común el haber visitado o ser trabajadores de un mercado de marisco en el que se vendían numerosas especies de animales vivos [1]. Posteriormente el número de amplió a 41 casos, de los cuales 17 no tenían una relación directa con el foco. El 7 de enero se identifica un nuevo coronavirus, bautizado SARS-CoV-2, como causa de la enfermedad que hoy conocemos como COVID-19. Ante la expansión de la epidemia se decreta el 23 de enero el cierre de Wuhan y la provincia de Hubei donde más de 60 millones de personas se verán confinadas hasta el 8 de abril. Estas medidas permitieron el control del brote en China, pero no la salida de casos hacia otros países. La OMS declara el brote como Alerta de Salud Pública internacional el 30 de enero y como Pandemia el 11 de marzo. Hasta la fecha del 24 de mayo se han contabilizado más de 5 millones de casos y 350.000 fallecidos por SARS-CoV-2 en el mundo. En nuestro país se han diagnosticado 235.000 casos con más de 28.000 muertos, y se estima que en torno a 2.5 millones de españoles se han infectado en lo que representa la mayor crisis sanitaria de nuestra historia reciente.

1.2. SARS-CoV-2, el nuevo coronavirus

La familia de Coronavirus agrupa virus ARN de hebra única y polaridad positiva divididos en cuatro géneros [1,2]. Hasta el momento se han descrito siete coronavirus capaces de infectar humanos. Cuatro de ellos producen cuadros respiratorios banales y tres -SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2- han causado epidemias con una mortalidad elevada. Todos proceden de saltos de distintas especies siendo el origen los murciélagos y roedores y los hospedadores intermediarios animales tan diversos como la llama, la civeta o el dromedario. El hospedador intermediario de SARS-CoV-2 no se conoce con certeza, pero virus muy similares se encuentran en el murciélago y en el pangolín. Numerosos expertos han advertido sobre el riesgo pandémico de esta familia de virus desde hace años [3], pero confiados en que la epidemia de SARS se auto-limitó y el MERS es minoritario, los sistemas de vigilancia no han tomado las medidas oportunas para minimizar los riesgos de un nuevo salto interespecie. Podemos decir que en el caso de SARS-CoV-2 “a la tercera ha sido la vencida”. En las referencias citadas se detallan las características virológicas de SARS-CoV-2. A efectos de esta revisión es importante destacar algunos elementos esenciales de su biología. Se trata del virus ARN con genoma más extenso (30 Kb). El genoma no está segmentado y codifica por cuatro proteínas estructurales (S,E,M,N) y 10 proteínas reguladoras. Por similitud con otros coronavirus, estas últimas probablemente median mecanismos de escape inmune, en particular al sistema de interferón clase I [4]. SARS-CoV-2 comparte el receptor ACE2 con SARS-CoV-1 aunque la estructura de interacción con ACE2 y el procesamiento de la proteína “S” de ambos virus es diferente [5]. Por último, es importante recordar que la polimerasa de los coronavirus tiene capacidad de “lectura de pruebas” por lo que su tasa de mutación es menor que la de otros virus ARN. Esto disminuye su variabilidad, y facilita tanto una respuesta inmune eficaz como la obtención de una vacuna. Sin embargo, esta familia de virus conserva una alta capacidad de recombinación, un aspecto especialmente importante en la generación de diversidad en los hospedadores originales [3].

2. Respuesta inmune frente a SARS-CoV-2.

2.1. Breve recuerdo del sistema inmune

La respuesta inmunitaria del organismo frente a las infecciones se divide en dos grandes bloques: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida (Figura 1). Con el término ‘Inmunidad Innata’ se designa una serie de mecanismos de defensa, tanto solubles como celulares, que se encuentran presentes en el organismo humano y que se ponen en marcha de forma inmediata cuando hay una infección. Se incluyen en este bloque elementos solubles como las defensinas, el sistema del complemento, el interferón, y elementos celulares como los leucocitos polimorfonucleares, monocitos-macrófagos y células ‘natural killer’ (NK). Bajo el término de ‘Inmunidad Adquirida’ se engloban

sistemas que necesitan del contacto con el microorganismo invasor para generar una respuesta específica. Se incluyen en esta rama de la inmunidad los linfocitos T y B, que producen, respectivamente, células citotóxicas y anticuerpos. Los mediadores solubles, como citocinas y quimiocinas, pueden ser producidas tanto por elementos celulares de la inmunidad innata como de la adquirida [6].

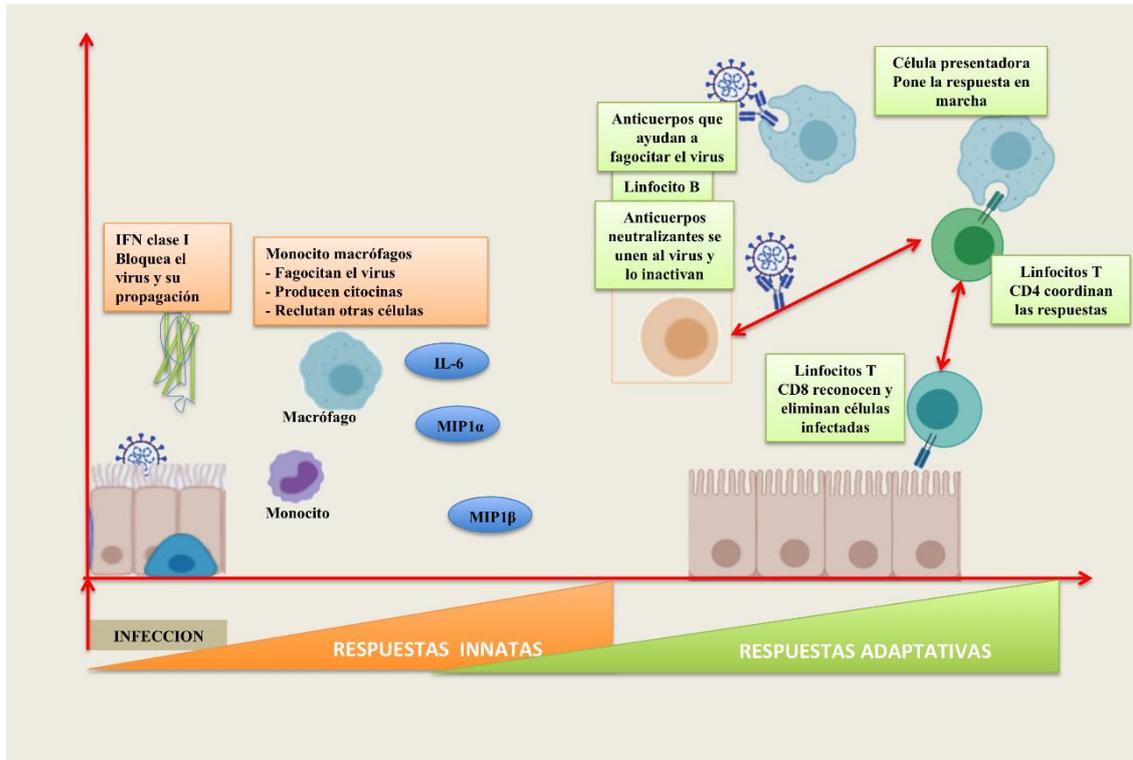


Figura 1 Esquema general de la respuesta inmune

2.2. Respuestas innatas frente a SARS-CoV-2

El elemento de defensa antiviral más importante de la inmunidad innata es el sistema del interferón (IFN), que como su nombre indica ‘interfiere’ en el ciclo de los virus (Figura 2). El mecanismo de acción es el siguiente. Las células disponen de una serie de sensores que detectan elementos extraños en las mismas. En el caso del COVID-19, la célula detecta el ARN del genoma viral en el citosol y activa la síntesis de interferón, que actúa de dos maneras: en la célula infectada bloquea la síntesis de proteínas para evitar que el virus utilice las ‘factorías celulares’ para producir sus proteínas y replicarse. Este proceso conlleva la muerte de la célula infectada, que entra en un proceso de muerte celular controlada o apoptosis. Por otra parte, el Interferón se libera al exterior y actúa sobre las células vecinas en las que activa genes que confieren resistencia al virus y las protegen de la infección.

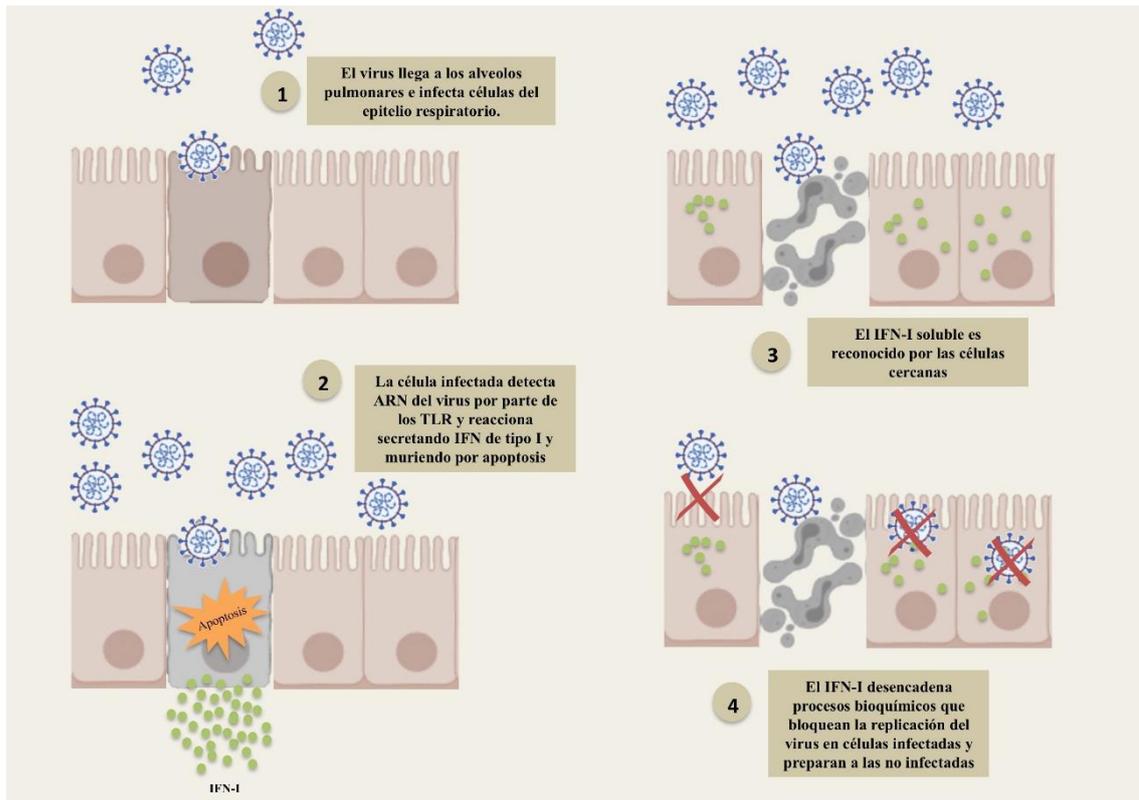


Figura 2 Mecanismo de acción del interferón

Para conseguir replicarse, todos los virus desarrollan, a lo largo de su evolución, mecanismos de escape o resistencia al interferón. En el SARS-CoV-2 estos mecanismos aún deben estudiarse, pero se sabe que un bloque de genes tanto estructurales (M,N) como no estructurales (nsp1,3,4a,4b,5) bloquean la respuesta a IFN en otros coronavirus como SARS y MERS2 [7]. Dos artículos en pre-publicación muestran que una respuesta disminuida de Interferón clase I y una respuesta inflamatoria excesiva definen el patrón de gravedad en COVID-19 [8,9]. Una respuesta similar ha sido descrita en un modelo experimental de SARS grave [10]. Para comprender por qué determinados pacientes evolucionan a enfermedad grave, uno de los aspectos que deben estudiarse es la genética y los polimorfismos del sistema de los interferones y su regulación. Se ha descrito que estos polimorfismos se asocian a una mejor o peor respuesta a infecciones virales, especialmente frente a virus respiratorios como Influenza [11].

2.3. Inmunidad específica. Respuestas celulares frente a SARs-CoV-2 (Figura 3)

Existen pocos datos sobre las respuestas celulares frente a SARS-CoV-2. En otras infecciones por coronavirus [12], especialmente en SARS, se han realizado contados estudios que muestran que existe una respuesta CD4 y CD8 frente a las proteínas S, N y M. En COVID-19 se ha publicado muy recientemente que los pacientes que superan la enfermedad tienen potentes respuestas frente a SARS-CoV-2 [13] especialmente respuestas CD4 en el 100% de casos frente a distintas proteínas del virus. Esta reacción CD4 y CD8 era esperable, pero el aspecto más interesante del artículo es que en pacientes no infectados por COVID-19 pero que han sufrido infección por otros coronavirus respiratorios un 50% tienen respuestas que presentan CD4 con reacción cruzada frente a SARS-CoV-2. El potencial papel de estas respuestas cruzadas en la resistencia a la infección o la gravedad de síntomas no puede concluirse, pero es sin duda un aspecto a estudiar. Si la reacción cruzada a otros coronavirus respiratorios de muy baja virulencia permitiera un control parcial de SARS-CoV-2 podría plantearse la infección con los mismos como una variante de vacunación.

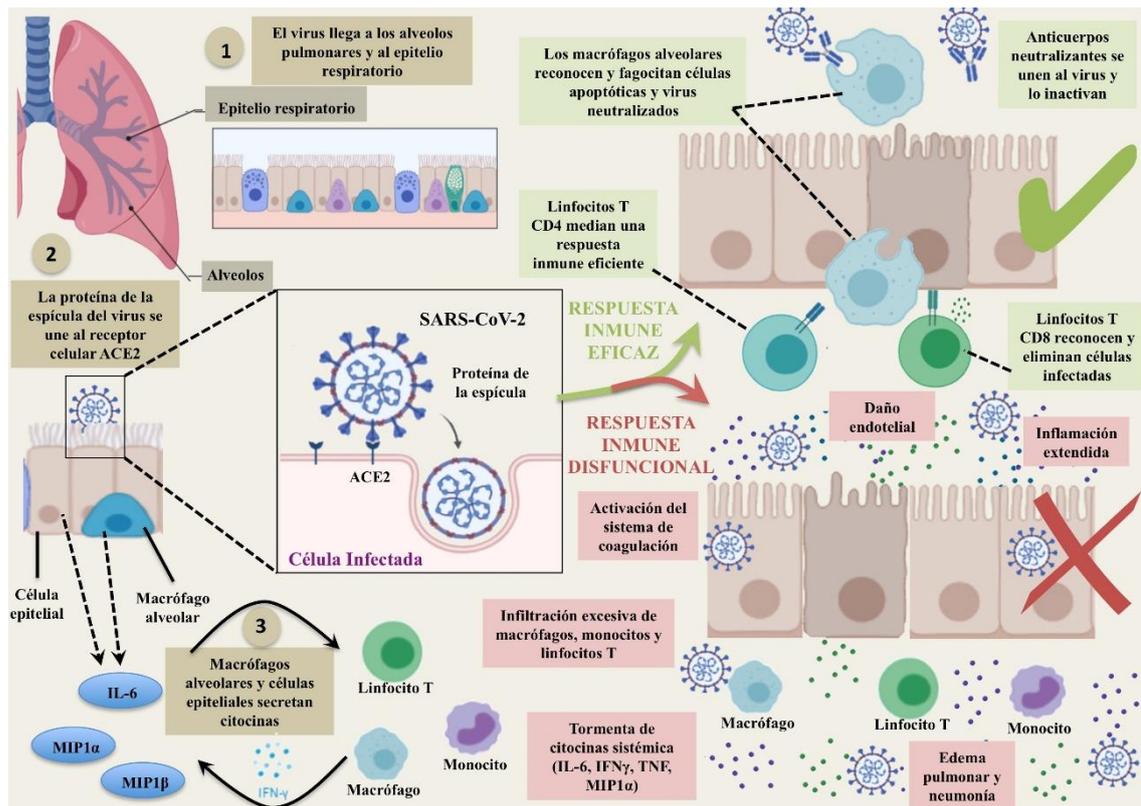


Figura 3 Respuesta inmune específica eficaz y disfuncional frente a SARS-CoV-2

2.4. Inmunidad específica. Respuestas humerales frente a SARS-CoV-2

La producción de anticuerpos se está estudiando con mayor interés debido a que en otras infecciones víricas respiratorias los anticuerpos neutralizantes son el elemento de control más importante y el objetivo de una vacuna preventiva. En este campo, las preguntas planteadas son: ¿cuánto tardan en generarse los anticuerpos? ¿contribuyen al control de la infección? ¿cuál es la duración de esta respuesta? ¿cómo funcionan los anticuerpos neutralizantes? De distintos trabajos publicados [14-19] y de un meta-análisis [20] se pueden extraer las siguientes conclusiones, que hay que tomar con precaución hasta que no tengamos un seguimiento más largo en un número mayor de pacientes:

- La producción de anticuerpos se produce de manera temprana. A los 7 días del inicio de los síntomas el 40% de los pacientes pueden tener anticuerpos; a las dos semanas prácticamente la totalidad de pacientes los generan. Sin embargo, estudios más recientes y con tests de ELISA más específicos, sitúan el pico de producción de IgG a la tercera o cuarta semana.
- Como en todas las infecciones, el sistema inmune produce primero anticuerpos de tipo IgM, más precoces pero menos potentes, y posteriormente anticuerpos de tipo IgG, más potentes y específicos frente a la infección. En COVID-19 los anticuerpos IgM se producen a partir de día 5-7, y le sigue muy de cerca la producción de anticuerpos de tipo IgG. En la mayoría de casos estudiados los niveles de IgM desaparecen en pocas semanas, mientras que los niveles de IgG persisten al menos tres meses, que es el tiempo de seguimiento del que disponemos.
- La neutralización, que sería el parámetro de protección, se observa en la mayoría de los pacientes, pero con niveles variables. En un estudio [17] en que se analizaron 175 pacientes con síntomas leves o moderados sólo 10 no mostraron anticuerpos neutralizantes. Los títulos fueron bajos (<1/500) en el 30%, medios (1/500-1/1000) en el 17% y altos (1/1000) en el 53% de los pacientes. Los pacientes en edad media y avanzada hicieron títulos de neutralización superiores

a los pacientes jóvenes. Sin embargo, en dos estudios en que se utilizan tests de ELISA de segunda generación y se analizan los anticuerpos frente a proteínas recombinantes del virus se observa una respuesta robusta de anticuerpos que es independiente del sexo, edad y la severidad de la enfermedad. En estos trabajos, los niveles de anticuerpos correlacionan con la capacidad neutralizante de los mismos.

- Existen numerosos estudios no publicados que identifican los sitios de interacción de anticuerpos neutralizantes en la “spike” de SARS-CoV-2. En uno de estos artículos realizado por grupos de gran prestigio en el campo, se clonan anticuerpos de pacientes convalecientes de COVID-19 que mapean en la zona de unión al receptor. Sin embargo, también se encuentran anticuerpos con capacidad neutralizante que reconocen otros dominios de la proteína [21]. En principio no existen respuestas celulares cruzadas entre SARS-CoV-2 y otros coronavirus. Pero muy recientemente se ha publicado un artículo que describe un anticuerpo clonado a partir de un paciente que sufrió SARS en 2003 y que es capaz de neutralizar ambos virus [22].

Dos cuestiones no pueden responderse todavía de manera concluyente: cuál es el efecto protector de estos anticuerpos, y cuál es la duración de la respuesta y la generación de memoria inmune a largo plazo.

- Respecto a la primera pregunta, a favor de la acción antiviral está la correlación en la mayoría de los pacientes entre la aparición de anticuerpos y la negativización de la detección del virus por PCR. Un trabajo recientemente publicado [23] muestra en un modelo de macacos infectados por SARS-CoV-2 que se recuperan de la enfermedad y que son re-infectados a los 35 días. Ninguno desarrolló enfermedad y las cargas virales son cinco logaritmos inferiores a la infección inicial. Se induce un repunte de anticuerpos, lo que sugiere que la primera infección protege de la reinfección.
- En cuanto a la duración de la respuesta, no hay datos suficientes, aunque en SARS y MERS las respuestas fueron prolongadas. En una serie de 98 pacientes recuperados de SARS la totalidad de los pacientes mantenían niveles de IgG anti SARS y actividad neutralizante dos años después de la infección [24]. En otra serie [25] de 13 supervivientes de MERS, el 87% presentaban títulos de neutralización y anticuerpos a los 3 años de infección. Los modelos animales y la experiencia con otros coronavirus que producen catarros leves [26] apoyarían el papel protector a medio plazo de estos anticuerpos, pero se necesitan más estudios prospectivos para responder a esta pregunta.

3. Implicaciones terapéuticas y en el desarrollo de vacunas

Dada la prioridad en el control de la pandemia por SARS-CoV-2 debido a la catástrofe sanitaria y económica provocada el desarrollo de una vacuna es una prioridad global. El esfuerzo invertido no tiene precedentes en la historia de la medicina y en el momento actual hay más de 100 prototipos en desarrollo. Apenas una docena alcanzarán la fase clínica pero el objetivo de los más avanzados es inducir respuestas de anticuerpos neutralizantes que protejan frente a la infección.

Lo que puede decirse es que desde el punto de vista teórico no es una vacuna compleja. La definición de la estructura de la proteína de la envuelta “S” ha permitido definir epítomos susceptibles de neutralización, en concreto los dominios de interacción con el receptor ACE2 [5, 21]. Previsiblemente los plazos para su desarrollo se acortarán por la urgencia en conseguirla y es previsible que existan prototipos disponibles a final de 2020 [27].

Sin embargo, otro aspecto a considerar hasta que no consigamos una vacuna es la utilización de los anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 como terapia en pacientes con COVID-19 grave.

Ya se han descrito anticuerpos que protegen del desarrollo de neumonía grave en ratones humanizados infectados por SARS-Cov-2 [28]. Al igual que existe una carrera por una vacuna, existe también una carrera por conseguir anticuerpos terapéuticos que pueden producirse en gran cantidad y por un precio asequible [29].

4. Tormentas de citocinas. La mala sorpresa de COVID-19

Una respuesta inflamatoria exagerada (figura 3), denominada "tormenta de citocinas", ha sido uno de los hallazgos inesperados en la infección por COVID-19. Aunque ya se describieron casos similares en SARS y MERS y con los mismos mecanismos patogénicos [10,30], en COVID-19 la frecuencia parece mayor, o quizá el mayor número de casos ha permitido detectar y estudiar esta complicación. Son numerosos los trabajos que muestran de manera consistente este fenómeno como la principal causa de mortalidad en los pacientes que tienen una evolución grave o fatal de la infección. Este síndrome se caracteriza por [31-40]:

- Respuesta pro-inflamatoria de macrófagos alveolares con síntesis de quimiocinas. Un escenario inmunológico que ha sido previamente descrito como "Síndrome de activación macrofágica".
- Linfopenia marcada que afecta a prácticamente todas las poblaciones y que, en algunos trabajos, se asocia con una disminución en la función de linfocitos CD4 y CD8 que se refleja en una producción disminuida de IFN-gamma y marcadores de agotamiento inmune.
- Aumento de células Th17.
- Incremento de citocinas inflamatorias, IL6, TNF, IL1 e IFN gamma.
- Aumento de marcadores inflamatorios como Proteína C Reactiva (PCR) y ferritina.
- Activación de la cascada de coagulación, relacionada con el probable daño endotelial, que origina trombosis y un síndrome de coagulación intravascular diseminada, acompañada de un incremento del dímero D y un aumento de los tiempos de coagulación.

El desarrollo de este cuadro clínico ensombrece el pronóstico y es la causa más importante de mortalidad de la COVID-19. En esta fase, además de antivirales, se utilizan anticuerpos dirigidos frente a distintas interleucinas, principalmente interleucina-6, que son útiles en el control de la tormenta de citocinas asociada al tratamiento del cáncer con células cART, pero desconocemos su impacto real en el tratamiento de los pacientes que desarrollan este cuadro.

5. Conclusión

Aunque desconocemos muchos aspectos de la interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema inmune, los datos disponibles sugieren que éste juega un doble papel. Por una parte, la respuesta inmune contribuye al control de la infección COVID-19. Los mecanismos más importantes son probablemente serían la acción del interferón en las fases precoces de la infección y la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquearían el virus. Es posible que respuestas celulares de CD4, CD8 y contribuyan a la destrucción de las células infectadas por el virus. Por otra parte, en una proporción de pacientes que se puede situar en torno al 10-20% del total de ingresados, se desarrolla un cuadro de 'tormenta de citoquinas' que agrava los síntomas respiratorios y sistémicos. Este cuadro es iniciado a nivel pulmonar por la activación de macrófagos alveolares que atraen al foco de infección células inmunes activadas provocando un cuadro inflamatorio masivo. El daño endotelial y la activación del sistema de coagulación contribuye a este daño inmuno-mediado de base inflamatoria. Estos últimos mecanismos hacen de la COVID-19 una autentica enfermedad viral sistémica, no limitada al aparato respiratorio, como ocurre con otros coronavirus.

Agradecimientos: Agradezco a Francisco Diez Fuertes su ayuda en la elaboración de las figuras.

Referencias Bibliográficas

1. Coronavirus Host Range Expansion and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence: Biochemical Mechanisms and Evolutionary Perspectives. Peck KM et al. *Annu. Rev. Virol.* 2015. 2:95–117. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055029
2. The hallmarks of COVID-19 disease. Tang D et al. *PLoS Pathog* 16(5):e1008536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>
3. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Menachery VD et al. *Nat. Med.* 2015;12: 1508-1513. doi:10.1038/nm.3985
4. The architecture of the SARS-CoV-2 transcriptome. Kim D, et al. *Cell.* 2020; 181:914-921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.
5. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Yan R et al. *Science.* 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
6. Cellular and Molecular Immunobiology. AK Abbas, AH Lichtman, S Pillai (Eds). Elsevier 7th Edition 2012.
7. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. de Wit M et al. *Nat.Rev.Microbiol.* 2016;14: 523-533.
8. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. Hadjadj J. et al. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>
9. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Blanco-Melo D. et al. (in press) https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00985.pdf
10. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Channappanavar R et al. *Cell Host & Microbe*, 2016;19:181–193 <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1931-3128%2816%2930006-3>
11. New immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. Jing H et al. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:815-820. https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2019/12000/New_immunodeficiency_syndromes_that_help_us.20.aspx
12. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Channappanavar R et al. *Immunol Res* 2014 59:118–128. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12026-014-8534-z.pdf>
13. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Grifoni A. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
14. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. Zhao J. et al. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996>
15. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With COVID-19. Xiang F et al. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa461. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa461/5822173>
16. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Kai-Wang To et al. *Lancet Infect Dis.* 2020;5:565-574. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930196-1>
17. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Wu F et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2>
18. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Amanat F et al. *Nat Med.* 2020 May 12. doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.
19. Humoral immune response 1 and prolonged PCR positivity in a cohort of 1343 SARS-CoV 2 patients in the New York City region. Wajnberg A et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20085613>
20. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. Huang AT et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1>
21. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals Robbiani DF et al. MedRxiv pre-print. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092619>
22. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Pinto D et al. *Cell* 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>

23. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Chandrashekar A et al. *Science* 2020 <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/19/science.abc4776>
24. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. Hongying MO et al. *Respirology* 2006;49-53.
25. Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Payne DC et al. *Emergon Infectious Dis* 2016;22:1824-26.
26. The Behaviour of Recent Isolates of Human Respiratory Coronavirus In Vitro and in Volunteers: Evidence of Heterogeneity Among 229E-Related Strains. Sylvia E. Reed. *J.Med.Virol.*1984;13:179-192.
27. A Strategic Approach to COVID-19 Vaccine R&D. Corey L et al. *Science* 2020;eabc5312. doi: 10.1126/science.abc5312. Online ahead of print.
28. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Yan Wu Y et al. *Science* 10.1126/science.abc2241 (2020).
29. The race is on for antibodies that stop the new coronavirus. Cohen J. *Science* 2020: 368; 6491: 564-565. DOI: 10.1126/science.368.6491.564
30. Hu W et al. SARS-CoV Regulates Immune Function-Related Gene Expression in Human Monocytic Cells. *Viral Immunol.* 2012;25:277-88.
https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2011.0099?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=vim
31. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. Huang C. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
32. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. Chen G et al. *J Clin Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
33. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Zheng M. et al. *Cellular & Molecular Immunology* 2020;17:533–535. <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0402-2.pdf?proof=trueIn%25EF%25BB%25BF>
34. Qin C et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306>
35. TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib. Wu D et al. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;S1684-1182 doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300657?via%3Dihub>
36. Down-regulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in COVID-19 Patients. Ouyang D. et al. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa462.doi: 10.1093/cid/ciaa462.
37. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. Wang F. *JCI insight* 10.1172/jci.insight.137799 (in press).
38. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure Giamarellos-Bourboulis EJ et al. *Cell Host & Microbe*,2020, (in press)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302365?via%3Dihub>
39. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Tang N et al. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14768>
40. Hematological findings and complications of COVID-19. Terpos E et al. *Am J Hematol.* 2020 doi: 10.1002/ajh.25829. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25829>

