

Respuesta inmunitaria innata pulmonar en la infección por Sars-Cov-2

Pulmonary innate immune response in Sars-cov-2 infection

Resposta imune inata pulmonar na infecção por Sars-cov-2

Emanuel Bottino^{1,2}, Andrés Alberto Ponce^{1,3}.

El entendimiento de los diversos y complejos mecanismos involucrados en la respuesta inmunitaria innata pulmonar frente a la infección, nos aportan una mayor claridad acerca de los procesos fisiopatogénicos de las enfermedades infecciosas respiratorias y por lo tanto nos brinda la oportunidad de dar una respuesta terapéutica más adecuada a las mismas. En el caso de la infección por el virus SARS-CoV-2, el conocimiento de esta respuesta fisiológica, nos daría la posibilidad de comprender mejor la enfermedad y encontrar nuevas dianas terapéuticas y diagnósticas, en un contexto de gran incertidumbre.

Conceptos clave:

¿Qué se sabe sobre el tema?

- COVID-19 es una enfermedad emergente que en el último año alcanzó el grado de pandemia, constituyéndose como un desafío para la comunidad sanitaria a nivel mundial.
- La patogenia de la enfermedad no es del todo conocida, siendo una prioridad para los laboratorios de investigación básica en todo el mundo.

¿Qué aporta este trabajo?

- La respuesta inmunitaria posee un papel central en la patogenia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), encontrando que la disrupción de los mecanismos de control inmunitarios se asocia a la historia natural de la enfermedad.
- Existe una alteración global de la respuesta inmune innata pulmonar en la infección por SARS-CoV-2, afectando no solo de forma particular la función de los distintos componentes celulares sino las relaciones entre estas y el microambiente inmediato.

1- Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

2- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0353-7183>. E-mail de contacto: bottinoemma@gmail.com

3- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-9456>.

Resumen:

Introducción: La infección emergente producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se ha constituido en un verdadero desafío para la comunidad científica. Actualmente, es escaso el conocimiento acerca de la patogenia de COVID-19 y en el último tiempo, se ha propuesto la participación de la respuesta inmunitaria propia del huésped, en la progresión de la enfermedad. La inmunidad innata pulmonar se constituye como la primera barrera ante diferentes toxinas, que puedan provocar lesión tisular, con la consiguiente alteración de la función respiratoria. Sin embargo, una pérdida en la regulación de estos mecanismos inflamatorios puede provocar una disrupción en la homeostasis del tejido afectado. **Objetivo:** Evaluar el papel de la respuesta inmune innata pulmonar en la patogenia de COVID-19. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios publicados en buscadores científicos: PubMed, Google Scholar, Science Direct. Se utilizaron las siguientes palabras claves: "COVID-19"; "Acute Respiratory Distress Syndrome"; "SARS-CoV-2"; "Innate pulmonary immunity"; "innate immune response". **Resultados:** Se encontró una alteración global de la respuesta inmune innata pulmonar en la infección por SARS-CoV-2, que tendría relevancia en la patogenia de COVID-19. **Conclusión:** La afectación global de la respuesta inmune innata y por consiguiente de la homeostasis tisular pulmonar, en la infección por SARS-CoV-2, requiere el diseño de nuevas estrategias terapéuticas destinadas a la modulación de los mecanismos pro inflamatorios alterados en COVID-19.

Palabras clave: coronavirus; covid-19; inmunidad innata.

Abstract:

Introduction: The emerging infection caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus has become a real challenge for the scientific community. Currently, there is little knowledge about the pathogenesis of COVID-19 and in recent times the participation of the host's own immune response in the progression of the disease has been proposed. Innate pulmonary immunity is the first barrier against different toxins, which can cause tissue damage, with the consequent alteration of respiratory function. However, a loss in the regulation of these inflammatory mechanisms can cause a disruption in the homeostasis of the affected tissue. **Objective:** To evaluate the role of the pulmonary innate immune response in the pathogenesis of COVID-19. **Materials and methods:** A systematic review of studies published in scientific search engines was carried out: PubMed, Google Scholar, Science Direct. The following keywords were used: "COVID-19"; "Acute Respiratory Distress Syndrome"; "SARS-CoV-2"; "Innate pulmonary immunity"; "Innate immune response". **Results:** A global alteration of the pulmonary innate immune response was found in SARS-CoV-2 infection, which would have relevance in the pathogenesis of COVID-19. **Conclusion:** The global involvement of the innate immune response and consequently of lung tissue homeostasis, in SARS-CoV-2 infection, requires the design of new therapeutic strategies aimed at modulating the altered pro-inflammatory mechanisms in COVID-19.

Keywords: coronavirus; covid-19; immunity innate.

Resumo:

Introdução: A infecção emergente causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 tornou-se um verdadeiro desafio para a comunidade científica. Atualmente, há pouco conhecimento sobre a patogênese da COVID-19 e recentemente foi proposta a participação da resposta imune do próprio hospedeiro na progressão da doença. A imunidade pulmonar inata é a primeira barreira contra diferentes toxinas, que podem causar danos aos tecidos, com a consequente alteração da função respiratória. No entanto, uma perda na regulação desses mecanismos inflamatórios pode causar uma alteração na homeostase do tecido afetado. **Objetivo:** Avaliar o papel da resposta imune pulmonar inata na patogênese da COVID-19. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados em buscadores científicos: PubMed, Google Scholar, Science Direct. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "COVID-19"; "Acute Respiratory Distress Syndrome"; "SARS-CoV-2"; "Innate pulmonary immunity"; "Innate immune response". **Resultados:** Foi encontrada uma alteração global na resposta imune pulmonar inata na infecção por SARS-CoV-2, que seria relevante na patogênese do COVID-19. **Conclusão:** O envolvimento global da resposta imune inata e, consequentemente, da homeostase do tecido pulmonar, na infecção por SARS-CoV-2, requer o desenho de novas estratégias terapêuticas destinadas a modular os mecanismos pró-inflamatórios alterados em COVID-19.

Palavras-chave: coronavirus; covid-19; imunidade inata.

Recibido: 2020-10-24 Aceptado: 2021-08-08

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.30642>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre del año 2019 la oficina en China de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de una serie de casos de neumonía de etiología desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Los casos se hallaban enlazados a un puesto de mariscos en el mercado de la ciudad de Wuhan, sin embargo, hasta el 7 de enero del 2020 se desconocía el agente etiológico productor de la enfermedad. En esta fecha, las autoridades chinas lograron aislar al agente, el virus denominado SARS-CoV-2 perteneciente a la familia *Coronaviridae*. Hacia el 13 de enero se reportó el primer caso confirmado de infección por SARS-CoV-2 en Tailandia⁽¹⁾. El día 11 de marzo de 2020 cuando la infección por SARS-CoV-2 alcanzaba 118.319 casos confirmados a nivel mundial con un total de 113 países afectados fue caracterizado como una pandemia⁽²⁾. Al día 01 de junio de 2021, los casos confirmados acumulados de infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial, había alcanzado a un total de 169.604.858 de personas, con un total de 3.530.837 de muertes confirmadas⁽³⁾.

SARS-CoV-2: origen, características y patogenia

Los miembros de la familia *Coronaviridae* son virus ARN monocatenarios, envueltos y de gran tamaño, el genoma se compone de una única cadena de ARN con sentido positivo, encapsulado y poliadenilado de 25 a 37 kb que codifica las proteínas estructurales (S, E, M y N) y una serie de proteínas no estructurales (nsps), tanto la transcripción como la replicación son a nivel citoplasmático⁽⁴⁾. Los viriones son esféricos, con un diámetro de 118 a 136 nm, presentan como característica notable la glicoproteína S ("Spike") que se extiende de 16 a 21 nm, desde la envoltura del virus⁽⁴⁾. Mientras que gamma- y delta-coronavirus infectan predominantemente a las aves, algunos afectan a mamíferos y peces, alfa- y beta-coronavirus provocan infecciones en mamíferos, perteneciendo a este último grupo SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2⁽⁵⁾. Son siete los que afectan a los humanos SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 y MERS-CoV que pueden provocar síndromes respiratorios graves, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E ocasionan cuadros más leves⁽⁶⁾.

Como se dijo anteriormente, el SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los Betacoronavirus. A nivel del genoma completo, es filogenéticamente más cercano a otros coronavirus que infectan murciélagos bat SL CoVZC45 y bat SL CoVZXC21, compartiendo el 88% de su secuencia, mientras que con SARS-CoV-1 comparte solo un 79% del genoma y por otra parte, el virus productor de MERS-CoV solo comparte un 50%. Dada la similitud del SARS-CoV-2 con los coronavirus tipo SARS-CoV de murciélago, es probable que los murciélagos sirvan como reservorios para su progenitor⁽⁷⁻⁶⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta que es posible la existencia de un hospedador intermediario entre el murciélago y el humano, debido a que la cercanía genética entre SARS-CoV-2 y los virus de los murciélagos es menor al 90%, sugiriendo una cepa intermedia entre estos.

Se ha planteado como uno de los posibles hospedadores intermediarios al pangolín Malayo (*Manis javanica*), a causa de la similitud entre los genomas del pangolín-CoV y SARS-CoV-2, aunque los análisis filogenéticos apoyan que el SARS-CoV-2 no se originó directamente del pangolín-CoV. Así mismo también, se postuló a serpientes y tortugas como posibles huéspedes intermediarios, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado fehacientemente la identidad del hospedador⁽⁷⁻⁸⁾. Se ha demostrado que SARS-CoV-2 es capaz de infectar a otras especies animales dentro de ellas encontramos los gatos, perros, visones, tigres y leones. Mientras que los cerdos y varias especies de aves de corral, incluidos pollos, pavos, patos, gansos y codornices japonesas, no fueron susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, no existiendo evidencia que los animales de compañía tengan un papel en la propagación de la pandemia del SARS-CoV-2⁽⁹⁾.

En relación a la presentación clínica, el periodo de incubación medio agrupado de la enfermedad se ha estimado en 6,2 (IC del 95%: 5,4; 7,0) días variando de 5,2 (IC del 95%: 4,4 a 5,9) a 6,65 días (IC del

95%: 6,0 a 7,2)⁽⁹⁾. El período desde el inicio de los síntomas hasta la muerte osciló entre 6 y 41 días con una mediana de 14 días, las manifestaciones clínicas más comunes al inicio de la enfermedad son: fiebre, tos y fatiga, mientras que otros síntomas incluyen producción de esputo, cefalea, hemoptisis, diarrea y disnea. Se diferenció de SARS-CoV-1 por producir rinorrea, estornudos y odinofagia⁽¹⁰⁾. A los síntomas antes enunciados, se agregan náuseas, inapetencia, mialgias, opresión torácica y disnea, hiposmia o anosmia y trastornos gustativos, como manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2⁽¹¹⁻¹³⁾. En relación a la letalidad varía de un 2% para Corea del Sur a un 15% para Italia con una tasa global del 5,5%⁽¹⁴⁾.

Si bien la patogenia aun no es conocida de forma completa, se presenta a continuación una descripción del conocimiento actual. Al igual que otros virus, SARS-CoV-2, para cumplir con su ciclo reproductivo dependen de las células de otros organismos, cumpliendo con las etapas de unión y entrada a la célula del huésped, traducción de la replicasa viral, transcripción del genoma, replicación, traducción y formación de proteínas estructurales, armado de las nuevas partículas virales y liberación⁽¹⁵⁾. Se ha demostrado que SARS-CoV-2 se une con gran afinidad al receptor ECA 2 (Enzima Convertidora de Angotensina-2)⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Así también, se ha propuesto al receptor CD147 (BSG), expresado en células endoteliales, como probable sitio de unión para el SARS-CoV-2⁽¹⁸⁾.

La proteína S de los coronavirus permite el ingreso del virus a la célula, tras su unión al receptor y del cebado a través de una proteasa. En el caso de SARS-CoV-2, el receptor corresponde a ECA-2 y utiliza la serina proteasa TMPRSS2 para escindir la proteína S, la cual se compone de dos subunidades, S1 y S2, S1 permite la unión al receptor mientras que S2 participa en la fusión⁽¹⁶⁾. La unión entre la subunidad S1 y el receptor inicia cambios conformacionales en las subunidades S2, conduciendo a la fusión entre el virus y la membrana celular con la posterior liberación de nucleocápside en el citoplasma⁽¹⁵⁾. Después de la fusión de la membrana, el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma, y el ARN no recubierto traduce dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, que codifican proteínas no estructurales y forman un complejo de replicación-transcripción (CRT) en vesículas de doble membrana. Continuamente CRT replica y sintetiza un conjunto anidado de ARN subgenómicos, que codifican a las proteínas accesorias y proteínas estructurales. A través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, el ARN genómico recién formado, las proteínas de la nucleocápside y las glicoproteínas de la envoltura se ensamblan y forman brotes de partículas virales. Por último, las vesículas que contienen viriones se fusionan con la membrana plasmática para liberar los virus⁽¹⁸⁾.

En relación a la patogenia de COVID-19, Chu y cols. (2020) han demostrado en estudios en tejido pulmonar ex vivo que, SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 poseen un tropismo celular similar, siendo la replicación, en las primeras 48 horas de la infección por SARS-CoV-2 en pneumocitos tipo I y II y en macrófagos alveolares, significativamente mayor que la de SARS-CoV, produciendo 3,2 veces más partículas virales. A su vez SARS-CoV-2, no indujo un aumento significativo en la expresión de Interferones (I, II y III) en los tejidos infectados. Por otro lado, si produjo un incremento significativo en los mediadores proinflamatorios IL-6, MCP1, CXCL1, CXCL5 y CXCL10 en el tejido pulmonar infectado⁽¹⁹⁾.

En un trabajo realizado por Ravindra NG y cols (2020), encontraron que las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias son la principal diana de SARS-CoV-2 al inicio de la infección, lo cual produciría afectación del mecanismo de aclaramiento muciliar con el consiguiente aumento de probabilidad de infección secundaria⁽²⁰⁾. En pacientes con COVID-19 se observó un ascenso plasmático del nivel de citocinas y quimiocinas, entre ellas IL-6, IL-10 y TNF- α ⁽¹⁸⁾, que en línea con lo descrito para SARS-CoV-1 y MERS, la "tormenta de citoquinas" provocada por SARS-CoV-2 facilitaría la aparición de neumonitis, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), fallo respiratorio, sepsis, shock, fallo de órganos y muerte⁽²⁰⁾.

En consonancia con lo antes enunciado, los niveles elevados de IL-6, IL-8 y TNF- α se constituyeron como predictores independientes de mortalidad en COVID-19⁽²²⁾. Un estudio realizado por Mathew, D. y cols. (2020) encontró que una característica definitoria de COVID-19, en pacientes hospitalizados, es la heterogeneidad de la respuesta

inmune, existiendo diferencias en los perfiles inmunológicos de las poblaciones de células T y B, guardando relación entre inmunotipos y severidad de la enfermedad⁽²³⁾.

Esto último se corresponde con un trabajo publicado por Lucas C y cols. (2020), donde el análisis longitudinal de la infección por SARS-CoV-2 reveló que los pacientes con COVID-19, en relación a los controles, presentaron reducciones marcadas en el número y la frecuencia de células T CD4+ y CD8+, a su vez, los incrementos de monocitos, neutrófilos de baja densidad y eosinófilos se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad. Por otra parte, en relación al perfil de citoquinas, la carga viral se correlacionó significativamente con los niveles de IFN α , IFN γ , TNF y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), a su vez, se identificaron una serie de "firmas" inmunes que se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad⁽²⁴⁾. A su vez, Wilk AJ y cols. (2020) proponen que COVID-19 promueve profundos cambios en la proporción de los distintos tipos de células inmunes, promoviendo un agotamiento de varios tipos de células inmunes innatas entre ellas células T $\gamma\delta$, células dendríticas plasmocitoides, células dendríticas convencionales, monocitos CD16(+) y las células Natural Killer (NK). Estos últimos, solo se redujeron significativamente en pacientes con SDRA, así mismo, hubo un incremento de la proporción de plasmoblastos, en especial, en este último grupo de pacientes, sugiriendo que los casos más severos se asociaron a una respuesta humoral robusta. Por otro lado, en los pacientes con SDRA secundario a COVID-19 hubo un incremento significativo de una nueva población celular denominada "neutrófilos en desarrollo"⁽²⁵⁾.

En adición, los hallazgos histopatológicos en las autopsias de pacientes infectados por SARS-CoV-2, el examen histológico de los pulmones mostró daño alveolar difuso bilateral con un infiltrado linfocítico leve a moderado, compuesto por una mezcla de linfocitos T CD4+ y CD8+, ubicados predominantemente en el espacio intersticial. Los linfocitos T CD4+ podían verse en agregados alrededor de pequeños vasos, algunos de los cuales parecían contener plaquetas y pequeños trombos. En todos los casos (n=10) menos uno, estaban presentes focos de hemorragia. Había presencia de neumocitos tipos II descamados en el interior de los espacios alveolares con aparente presencia de efecto citopático viral. Se pudieron observar membranas hialinas dispersas, así como depósito de fibrina, resaltado por manchas tricrómicas consistente con daño alveolar difuso⁽²⁶⁾. Un hallazgo notable fue la presencia de megacariocitos CD61+ con hiper cromasia nuclear y atipia en el interior de los capilares alveolares, lo que se asoció a producción plaquetaria activa. Hubo presencia de fibrina, plaquetas y células inflamatorias con atrapamiento de numerosos neutrófilos en el interior de los pequeños vasos. Solo en el paciente inmunodeprimido hubo hallazgos de infiltrado inflamatorio focal agudo compatible con infección secundaria. No se identificó infiltrado neutrofilico significativo dentro de las vías aéreas o el intersticio para sugerir infección secundaria en los otros casos. Por otra parte, las secciones de miocardio no mostraron áreas grandes o confluentes de necrosis miocítica. Sin embargo, la histopatología cardíaca fue notable por la necrosis de miocitos individuales dispersas en cada corazón examinado. En pocas áreas, los linfocitos eran adyacentes a los miocitos degenerados, pero no circundantes⁽²⁶⁾.

En un trabajo reciente realizado por Bryce C y cols (2021), sobre los hallazgos obtenidos en una serie de 100 autopsias de pacientes con diagnóstico de COVID-19, describieron la presencia de daño alveolar difuso en cerca del 90% de los casos, presencia de grandes émbolos pulmonares en 6 casos, microtrombos en múltiples órganos, entre ellos el cerebro y hemofagocitosis, a su vez, en la analítica encontraron elevación de marcadores inflamatorios (IL-6, IL-8, TNF- α) y alteraciones en la coagulación, coexistiendo un estado hiperinflamatorio con hipercoagulabilidad y disfunción endotelial⁽²⁷⁾. Al analizar en conjunto los datos antes presentados, se observa claramente un compromiso de la respuesta inmunológica del huésped en la fisiopatología de COVID-19.

Respuesta inmunitaria frente a la infección por coronavirus

El conocimiento de los mecanismos inmunes involucrados en la respuesta a SARS-CoV-2, nos permitiría un entendimiento más acabado de la patogenia de COVID-19. Si bien los mecanismos inmunitarios relacionados a la respuesta a SARS-CoV-2 no son conocidos en detalle, es posible extrapolar algunos conocimientos provenientes de otros coronavirus como SARS-CoV-1 y MERS-CoV.

Inmunidad innata pulmonar y respuesta a la infección

La inmunidad innata representa el paso inicial determinante para prevenir la invasión de patógenos externos. Está determinada por una compleja red de células y señales que combinadas permiten la eliminación de agentes extraños y el mantenimiento de la integridad tisular. La arquitectura pulmonar provee una barrera física eficiente a un gran número de microorganismos y sustancias potencialmente tóxicas. Ejemplo de estas estructuras protectoras son los vellos nasales, la escalera mucociliar y la barrera epitelial. Sin embargo, estos factores protectores pueden ser franqueados y los microorganismos alcanzan la región alveolar. La respuesta inicial al patógeno es constituida por los factores antimicrobianos solubles y los macrófagos alveolares (MA)⁽²⁸⁾.

Macrófagos Alveolares

Los Macrófagos Alveolares (MA) son células inmunitarias que residen en la superficie del tracto respiratorio inferior, tienen una vida media prolongada y provienen de células precursoras residentes del saco vitelino, las cuales migraron durante la etapa embrionaria, y son las encargadas del mantenimiento y renovación de la población de MA⁽²⁸⁻³⁰⁾. Las funciones de los MA son complejas y diversas, cumpliendo un rol esencial no solo en la inmunoresistencia sino también en la resiliencia tisular⁽²⁸⁾. En condiciones homeostáticas, el MA cumple una serie de funciones vitales: mantiene el ambiente pulmonar libre de partículas inertes, células apoptóticas y exceso de surfactante⁽³¹⁻³³⁾ al momento de una infección es el coordinador central de la respuesta inmunitaria pulmonar^(28,34), reconoce una amplia gama de patógenos⁽³⁵⁾; elimina de forma directa un gran número de microorganismos mediante fagocitosis, producción de radicales de oxígeno y nitrógeno y apoptosis^(28,34) recluta y coordina a otras células inmunitarias y a su vez, regula la respuesta inflamatoria local participando en los procesos de reparación y regeneración tisular^(28,36). Sin una regulación adecuada de las vías inflamatorias coordinada por los MA se puede favorecer la aparición de injuria pulmonar⁽²⁸⁾.

En relación a la infección por coronavirus y el papel de los MA cabe destacar lo siguiente: se ha demostrado que SARS-CoV y SARS-CoV-2 pueden infectar a los macrófagos alveolares^(19,37), la glicoproteína S induciría la producción de IL-6, TNF- α e IL-8 en macrófagos alveolares⁽³⁸⁾. En un modelo de infección por el coronavirus HCoV-229E en macrófagos alveolares humanos, no solo fueron susceptibles a la infección, sino que produjeron un número considerable de partículas virales, con un aumento considerable de las citoquinas TNF- α y la proteína inflamatoria de macrófagos 1- β (MIP-1 β), sin embargo no hubo un aumento significativo en la expresión de ARNm de IFN- β o IL-29⁽³⁹⁾, esto está en consonancia con que los MA se consideran una fuente importante de IFN tipo I en la respuesta a la infección por virus de ARN⁽⁴⁰⁾. Varios productos del gen SARS-CoV pueden regular o inhibir la vía de señalización de IFN durante la infección⁽⁴¹⁻⁴³⁾. A su vez en un modelo murino de infección pulmonar por el coronavirus de la Hepatitis de Ratón tipo I, la depleción de macrófagos alveolares disminuyó la morbimortalidad asociada a la infección⁽⁴⁴⁾.

En consonancia con lo antes mencionado, SARS-CoV-2 no indujo un aumento significativo en la expresión de Interferones (I, II y III) en el tejido pulmonar infectado. Por otro lado, si produjo un incremento significativo en los mediadores pro inflamatorios IL-6, Proteína Quimioattractante de Monocitos tipo 1 (MCP1), CXCL1, CXCL5 y

CXCL10 en el tejido pulmonar infectado⁽¹⁸⁾. Se ha demostrado que los macrófagos alveolares humanos *in vitro* no son capaces de reconocer el ARN genómico de SARS-CoV-2 y tras el enfrentamiento al virus no logran producir una respuesta mediada por IFN, implicando que no exista una adecuada respuesta en la fase inicial de la infección viral, facilitando la lesión pulmonar, a su vez tampoco se produciría una infección productiva en los mismos⁽⁴⁵⁾. A su vez, en un trabajo reciente publicado por Grant RA y cols. (2021) donde analizaron la muestra de lavado broncoalveolar de pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria secundaria a COVID-19 comparándolo con otros que padecían neumonía por otros patógenos y pacientes con soporte ventilatorio sin neumonía, encontraron que la mayoría de los espacios alveolares de los pacientes con COVID-19 estaban enriquecidos con monocitos y linfocitos T CD4+ y CD8+, el perfil transcriptómico sugería que los MA infectados por SARS-CoV-2 respondieron produciendo un incremento de sustancias quimioattractantes de células T y a su vez, estas produjeron INF- γ induciendo un aumento de liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de los MA, promoviendo una mayor activación de células T en un circuito de retroalimentación positiva que impulsaría la inflamación alveolar persistente⁽⁴⁶⁾. Por otra parte, el nivel de respuesta a interferón, por parte de los MA, fue diferente entre individuos que tuvieron una evolución favorable respecto de aquellos que no, observándose en los primeros una disminución de la respuesta a interferón a medida que avanzaba la enfermedad⁽⁴⁶⁾.

Células del Epitelio Pulmonar

En los últimos años, la compleja red de células que conforman la superficie epitelial del tracto respiratorio, han cobrado importancia por sus propiedades inmunomoduladoras^(29,47-48), dentro de estas encontramos: síntesis de proteínas del surfactante A y D, que actuarían inhibiendo directamente a los microorganismos e influyendo en la actividad inmunitaria⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾, el mecanismo de aclaramiento mucociliar⁽⁴⁷⁾, la síntesis de mucinas por parte de las células caliciformes y las "club cells", que contribuyen a la resistencia inmunológica^(28,51) la producción de sustancias inmunomoduladoras solubles con propiedades defensivas y a su vez, el epitelio es pausable de sufrir una remodelación transcripcional en respuesta a la infección secundaria a factores propios de la noxa o del huésped⁽²⁸⁾. En relación al papel de las células epiteliales, en la infección por coronavirus, encontramos que SARS-CoV-2 se une con gran afinidad al receptor ACE 2 al igual que SARS-CoV. La proteína ACE 2 se presenta en abundancia en las células epiteliales alveolares pulmonares^(17,18). Dentro de la patogenia por SARS-CoV encontramos el efecto citopático provocado por la infección viral⁽⁵²⁾. A su vez en modelos experimentales la glicoproteína S de SARS-CoV se une a la proteína D del surfactante, clave en la inmunidad innata pulmonar como se dijo anteriormente⁽³⁸⁾.

En un ensayo reciente realizado por Nunnari y cols. (2020) sobre el efecto de SARS-CoV-2 en células del epitelio bronquial humano *in vitro* se observó que la infección por SARS-CoV-2 indujo un aumento en la expresión del gen el Factor estimulante de Colonias de granulocitos, el cual jugaría un rol fundamental en la exacerbación de la respuesta inmune innata, esto lo diferencia de SARS-CoV que no produjo modificaciones en la expresión de dicho gen. Por otro lado y a su vez produjo una caída significativa en la expresión de el gen relacionado a la cadena pesada de Dineína 7, Axonemal (DNAH7) que juega un papel importante en el movimiento de los cilios bronquiales y su reducción está relacionada con la dismotilidad ciliar. A su vez también se observó una reducción significativa de la expresión de los genes: PAK7; RAC1; THSD7A y RGS1 en relación al grupo control, estos genes estarían involucrados en los mecanismos de organización cito esquelética a nivel de los cilios respiratorios, estos cambios en conjuntos podrían socavar la capacidad de las células del epitelio bronquial para activar el movimiento ciliar. Además, demostraron una regulación a la alza en el gen de la molécula de adhesión celular 7, relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM7) que codifica una proteína de superficie y es altamente específica para SARS-CoV-2 debido a

que no se vio este fenómeno en la infección por SARS-CoV, MERS-CoV o H1N1, lo que sugeriría un papel potencial en la entrada viral⁽⁵³⁾. En un trabajo realizado por Ravindra NG y cols. (2021), describe que las células del epitelio bronquial susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 corresponden a las células ciliadas, basales, células club y células club/basales, en relación al transcriptoma de las células infectadas reportaron una regulación positiva de los genes implicados en la inflamación, apoptosis y el inicio de la traducción y expresión de genes virales, con regulación a la baja de genes propios de la función ciliar, señalización del calcio y homeostasis del hierro⁽²⁰⁾.

Macrófagos Intersticiales

La primera descripción de estos macrófagos en pulmón, se realizó por Kaplan MH y cols. (1950), quien las denominó como "células fagocíticas septales"⁽⁵⁴⁾, aunque originalmente se los considero como un estadio intermedio en la diferenciación de los monocitos circulantes a MA⁽⁵⁵⁾. Posteriormente, las investigaciones sucesivas concordaron que, los Macrófagos Intersticiales (MI) conforman una población con características propias y capacidad funcional completa⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾. En relación a las funciones desempeñadas en la homeostasis del tejido pulmonar, se destacan por sus propiedades inmunorreguladoras, principalmente a través de la producción de IL-10, que interferiría en las vías pro inflamatorias locales⁽⁵⁵⁾. Recientemente una subpoblación de MI que expresan CD 169, los macrófagos asociados a nervios y vías respiratorias (NAM), cobraron mayor relevancia por su capacidad como inmunoreguladores, especialmente en la inflamación pulmonar inducida por infecciones virales⁽⁵⁸⁾. En un modelo de infección por influenza en ratones, aquellos que presentaban una reducción en la población de NAM, mostraron una respuesta inmune desproporcionada con producción excesiva de citoquinas inflamatorias e infiltración de células inmunitarias en los tejidos⁽⁵⁸⁾.

En relación a COVID-19, se conoce que SARS-CoV-2 produce importantes alteraciones en la respuesta inmunitaria mediada por macrófagos⁽⁵⁹⁾, sin embargo, no encontramos muchas publicaciones que estudien las alteraciones en las poblaciones de macrófagos intersticiales y su participación en la inmunopatogenia de la enfermedad. Recientemente se ha planteado la hipótesis de que la alteración de la regulación ejercida por los NAM y las células neuronales que inervan el pulmón, sobre las vías inflamatorias, participaría en la patogenia de la tormenta de citoquinas y el SDRA asociado a COVID-19⁽⁶⁰⁾. Aunque se requerirá mayor investigación para arribar a conclusiones más certeras.

Células Dendríticas

Las células dendríticas (CD) corresponden a una población celular con una gran capacidad para iniciar y modular la respuesta inmunológica que expresa altos niveles de complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC-II) e integrina alfa X (subunidad del receptor 4 del componente 3 del complemento)⁽⁶¹⁾. En relación a la ontogenia de las CD, se ha descrito que comenzando por las células madres hematopoyéticas CD34+, estas pueden diferenciarse en progenitores de granulocitos, monocitos y células dendríticas que a su vez se transforman en el progenitor común de las células dendríticas (PCCD), estos últimos se pueden localizar en médula ósea, sangre del cordón umbilical, sangre periférica y tejidos linfoides. A partir de las PCCD, se generan las subpoblaciones de CD humanas. En relación a las subpoblaciones de las CD encontramos: CD Convencionales o Mieloides (CD1c+; CD141+); CD plasmacitoides; CD que responden a microorganismos específicos; CD14+ y CD derivadas de monocitos⁽⁶¹⁾. En relación al papel de las CD a nivel pulmonar, encontramos diversas funciones: adquisición de antígeno, tráfico de antígenos y activación inmunitaria de células T⁽⁶²⁾. En relación a la infección por SARS-CoV-2, la importancia de las CD no ha sido bien definida debido a las fuertes alteraciones observadas en otras poblaciones celulares de la inmunidad innata, los pacientes con COVID-19 tienen una disminución de la CD plasmocitoides y CD141 + circulantes debido a un mecanismo no claramente definido, lo cual podría tener importantes consecuencias negativas sobre el

mantenimiento de la memoria inmunitaria de las células T y la remodelación completa de la respuesta inmune después de COVID-19⁽⁶³⁾.

Neutrófilos

Los neutrófilos se encuentran ausentes en el espacio alveolar en pulmones sin infección, siendo el leucocito que responde más tempranamente y la más abundante de las células reclutadas en la respuesta al estímulo infeccioso. Los mecanismos de reclutamiento son múltiples y diversos, dentro de los conocidos encontramos a la remodelación transcripcional de las células residentes en respuesta a la infección, la generación de quimiotaxis y haptotaxis mediante quimiocinas, eicosanoides y otros⁽²⁸⁾. Estas células son de vida relativamente corta, horas o días, siendo su supervivencia regulada por factores expresados durante la inflamación^(28,64). Los mecanismos inmunitarios principales son: degranulación con liberación de factores tóxicos, derivados de la actividad de la enzima Mieloperoxidasa, Gelatinasa B, catepsinas, defensinas y otros; fagocitosis con la generación de especies reactivas de oxígeno y acidificación; por último, la generación de NET (Trampas Extracelulares de Neutrófilos) constituidas por la extrusión del ADN asociado a histonas y proteínas antimicrobianas^(28,65). Los neutrófilos además producen una gran cantidad de sustancias (citocinas, quimiocinas y otros factores) que refuerzan la respuesta inicial de las células residentes, siendo este fenómeno importante para la defensa aunque puede precipitar o facilitar la lesión pulmonar^(28,66).

En relación al papel de los neutrófilos y las infecciones SARS-CoV-2, en pacientes con diagnóstico de COVID-19, la proporción Neutrófilos a linfocitos, se ha asociado como factor pronóstico para intubación endotraqueal al momento del ingreso y un factor independiente del riesgo de mortalidad en los días posteriores al ingreso⁽⁶⁷⁾. En un estudio realizado por Veras y cols. (2020) en pacientes con diagnóstico de COVID-19, llegaron a las siguientes conclusiones: los neutrófilos circulantes y los que infiltraban el tejido pulmonar liberaban una mayor cantidad de NET; SARS-CoV-2 producía una mayor liberación de NET en un mecanismo dependiente de ACE2 y la actividad del eje serina proteasa asociados a una replicación viral efectiva y a su vez demostraron que las NET tenían un papel nocivo directo para células del epitelio bronquial⁽⁶⁸⁾. A su vez, en otro ensayo realizado por Leppkes y cols. (2020) describen que en pacientes con COVID-19 severo los neutrófilos presentan una activación aumentada así como un fenotipo de baja-densidad propenso a agregarse y formar NET. A su vez, se observó congestión en la microvasculatura pulmonar por agregados de NET en la histopatología de los pulmones de pacientes que fallecieron por COVID-19. Por lo que los autores concluyeron que la formación excesiva de NET impulsa la inmunopatología en la coagulopatía intravascular pulmonar diseminada grave asociada a COVID-19⁽⁶⁹⁾. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Middleton y cols. (2020) donde describieron que en COVID-19, hay una producción aumentada de NET por parte de los neutrófilos, contribuyendo a la inmunotrombosis presente en la patología⁽⁷⁰⁾. Por último, en una revisión realizada por Cavalcante-Silva y cols. (2021) presentan una serie de hallazgos que le dan un papel central a los neutrófilos en la fisiopatología de COVID-19⁽⁷¹⁾.

Macrófagos Reclutados.

Ya hemos hecho mención del papel de los macrófagos residentes en la inmunidad pulmonar. Citaremos algunas diferencias entre los MA residentes y los reclutados. Son reclutados al espacio aéreo por la quimiocina CCL2. Posee un papel similar a los MA fenotipo M1 en las síntesis de citoquinas proinflamatorias, aunque varían en la expresión de receptores de superficie (CD11b). A su vez participan reclutando a otras células inmunológicas⁽²⁸⁾. En una revisión realizada por Gómez-Rial, J. y cols.(2020) destacan algunos aspectos de la infección por SARS-CoV-2 en relación a los monocitos/macrófagos: se describe un papel clave de estos en la producción del Síndrome de Liberación de Citoquinas (IL-1; IL-6) y en modelos animales la depleción de los macrófagos disminuyó la letalidad y limitó la

tormenta de citoquinas; a su vez, los pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave presentan características del Síndrome de activación de Macrófagos que podría explicar en parte la evolución hacia el SDRa en los pacientes graves; por otro lado, se ha vinculado la infección por SARS-CoV-2 al síndrome hemofagocítico asociado a virus (SHAV), una complicación grave de varias infecciones virales que a menudo resultan en insuficiencia multiorgánica y muerte. En conjunto estos síndromes se asocian a eventos tromboticos y coagulopatía, con un papel clave de los Monocitos-Macrófagos en la regulación de la coagulación⁽⁷²⁾. A su vez, recientemente se ha descrito que la infección por SARS-CoV-2 produce alteraciones en el inflammasoma de los monocitos humanos y desencadena piroptosis⁽⁷³⁾ y las modificaciones en los monocitos y macrófagos derivados de monocitos promueven el fenómeno de inmunoparálisis que favorece la progresión de COVID-19⁽⁷⁴⁾.

Linfocitos Innatos

Las células linfoides innatas (CLI) son un grupo de linfocitos que residen en los tejidos y carecen de los receptores de superficie expresados comúnmente por los linfocitos B y T, comportándose como la contraparte innata de estos últimos⁽⁷⁵⁾. Cumplen funciones en la defensa contra infecciones virales y bacterianas, se subdividen en tres grupos: grupo 1 (CLI1 y "Natural Killer" (NK)), grupo 2 (CLI2) y grupo 3 (CLI3 y las células inductoras de tejido linfoides)⁽²⁸⁾. Las CLI1, CLI2 e CLI3 reflejan la función de las células CD4 + T helper (Th) 1, Th2 y Th17, mientras que las células asesinas naturales (NK) reflejan las funciones de Células T CD8 + (citotóxicas)⁽⁷⁵⁾.

Las células CLI1 reaccionan a patógenos intracelulares, como virus, y a tumores; Las CLI2 responden a grandes parásitos extracelulares y alérgenos; y las células CLI3 combaten microbios extracelulares, como bacterias y hongos⁽⁷⁵⁾. A su vez, existe también un conjunto de células T que se encuentran en los tejidos y funcionan como células innatas, que incluyen células NK T invariantes, células T invariantes asociadas a mucosas (MAIT), diversos subconjuntos de células T $\gamma\delta$ y células T de memoria residente (T MR) seleccionadas y expandidas durante encuentros anteriores con antígenos⁽⁷⁵⁾. Existen datos convincentes en la actualidad para afirmar que las CLI se encuentran involucradas en trastornos inmunitarios y en el fenómeno de reparación inmunológica⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾.

En relación al papel de las células NK en las infecciones por coronavirus, encontramos que la infección por SARS-CoV-1 produce alteraciones tanto en el número como en la función de los linfocitos NK y que a su vez en el caso de SARS-CoV-2 se produce una migración de los NK desde la sangre hacia el pulmón, donde contribuirían con la lesión pulmonar y la inflamación local, por otra parte las células remanentes en la sangre poseen un fenotipo agotado que facilita el tráfico del virus a otros órganos⁽⁷⁷⁾. A su vez, se asoció el grado de severidad de COVID-19 con la composición de las CLI, observándose una disminución marcada de los CLI circulantes a predominio de los CLI 2 y las células precursoras de CLI, existiendo una correlación entre las frecuencias de los subconjuntos de CLI y la presencia de alteraciones de laboratorio relacionadas con la severidad del cuadro⁽⁷⁸⁾. Por otra parte se demostró que en los pacientes con COVID-19 que cursaron internación, presentaron una gran activación de células NK de sangre periférica, acompañada de una desregulación y desequilibrio en los subconjuntos de NK periféricos con una tendencia hacia la diferenciación terminal con mayor expresión de receptores inhibidores, asociada a una actividad citotóxica alterada⁽⁷⁹⁾. En relación a los linfocitos tipo MAIT, su frecuencia se halla severamente reducida en sangre periférica en pacientes con COVID-19, manteniéndose esta característica incluso tras la eliminación viral, a su vez, se observó que expresan altos niveles de marcadores de activación y agotamiento, en conjunto con una alteración en la expresión de citoquinas y proteínas citolíticas a la estimulación *in vitro* lo que puede resultar en una reducción de la capacidad antimicrobiana⁽⁸⁰⁾.

Plaquetas

Las plaquetas son células anucleadas circulantes multipropósito derivadas de Megacariocitos. La megacariopoyesis ocurre en la médula ósea y en otros tejidos como los pulmones, tienen un rol central en la coagulación, reparación de vasos sanguíneos dañados y participan activamente en la inmunidad innata⁽⁸¹⁻⁸³⁾. En relación al papel de las plaquetas en la respuesta inmunitaria, encontramos que: varias proteínas de la superficie plaquetaria están implicadas en el proceso inmunomodulador (reclutamiento de neutrófilos al sitio de la lesión; regulación de la síntesis de citoquinas pro inflamatorias y receptores tipo Toll que participa en el reconocimiento de patógenos), secretan un gran número de mediadores con efectos variables en la respuesta inmunológica y sustancias que poseen un efecto bactericida intrínseco (defensinas), a su vez, son capaces de reconocer una amplia gama de quimiocinas, incluidas las secretadas por otras plaquetas. Además de estos efectos pro inflamatorios secretan mediadores con efecto inmunosupresor⁽⁸³⁾.

Nos detendremos un instante en el papel de las plaquetas y la injuria pulmonar, se ha demostrado que las alteraciones en la coagulación y la inflamación desmedida juega un papel en relevante en el SDRA⁽⁸³⁾, durante las infecciones graves por influenza, el exceso de activación plaquetaria amplifica la inflamación, la lesión pulmonar y la mortalidad, lo que es coherente con la noción de que el desafío de la resiliencia tisular pulmonar luego de la inflamación en algunos casos podría ser posterior a las actividad plaquetaria^(28,84).

Las plaquetas no solo estarían implicadas en la injuria pulmonar, sino también en los procesos de reparación pulmonar. Participan en producción y regulación de lípidos involucrados en la resolución de la inflamación, conocidos como mediadores especializados en pro-resolución (SMPs), son derivados desde los ácidos grasos esenciales omega-3, en particular ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. Son divididos en familias moleculares: resolvinas, protectinas, lipoxinas y maresinas. Estos mediadores promueven el cese de la inflamación aguda y estimula los procesos pro-resolutivos⁽⁸³⁾.

En relación a la infección por SARS-CoV-2 encontramos que en la histopatología las biopsias pulmonares por punción en estadios tempranos revelaron la presencia de neumonía, edema, exudados proteicos con glóbulos e hiperplasia focal de células epiteliales alveolares asociados con infiltrados inflamatorios en parches y células gigantes multinucleadas. Mientras que en las etapas posteriores se observó daño alveolar difuso además áreas de fibrosis intersticial y hemorragia. También se describieron coágulos fibróticos y la presencia de material muco-gelatinoso en la vía aérea pequeña, asociada a coagulación intravascular diseminada. Los pulmones son los órganos más lesionados, seguido de lesiones en corazón, hígado, riñones y cerebro. Con presencia de microtrombos sistémicos y hemorragia en los órganos afectados⁽⁸⁵⁾. En biopsias pulmonares por punción de pacientes con COVID-19, se encontraron coágulos fibróticos y la presencia de material muco-gelatinoso en la vía aérea pequeña, asociada a coagulación intravascular diseminada. A su vez, un hallazgo notable fue la presencia de megacariocitos CD61+ con hiper cromasia nuclear y atipia en el interior de los capilares alveolares, lo que se asoció a producción plaquetaria activa. Hubo presencia de fibrina, plaquetas y células inflamatorias con atrapamiento de numerosos neutrófilos en el interior de los pequeños vasos⁽²⁶⁾. Por otro lado, la hiperfibrinólisis, reflejada por niveles elevados de dímero D en suero, estuvo presente en el 97% de los pacientes con SARS-CoV-2 al ingreso y aumentó en todos los pacientes antes de la muerte. Los productos de degradación de fibrina también aumentaron significativamente. Esto se acompaña de un tiempo prolongado de protrombina, particularmente en los que no sobrevivieron. Los recuentos de plaquetas disminuyeron significativamente en pacientes graves y en los que murieron. La mayor parte de los que murieron cumplen con los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) para coagulación intravascular diseminada (CID), lo que sugiere la coexistencia de activación de la cascada de coagulación e hiperfibrinólisis en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. En contraste, los niveles de dímero D disminuyeron a niveles de control en sobrevivientes o pacientes sin SDRA⁽⁸⁵⁾. En conjunto, estos datos muestran que COVID-19 está asociada a una alta incidencia

de eventos tromboticos y alteraciones en la hemostasia. Particularmente en relación a las plaquetas encontramos que la trombocitopenia se asoció a un mayor riesgo de gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19⁽⁸⁶⁾, se encontró ARN perteneciente al SARS-CoV-2 asociado a plaquetas en pacientes que cursaban la infección⁽⁸⁷⁾. Además, se ha demostrado que las plaquetas de pacientes con COVID-19, se encuentran en un estado de hiperactivación, son hiperreactivas, sensibilizándose para liberar citoquinas inflamatorias y a su vez se agregan y adhieren a superficies de colágeno de manera más eficiente⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. A su vez, se encontró un incremento de la activación plaquetaria y concomitantemente un aumento en la formación de agregados monocitos-plaquetas en pacientes con COVID-19 severo⁽⁹⁰⁾.

En relación al fenotipo plaquetario en la infección por SARS-CoV-2, Taus F. y cols (2020), encontraron que las plaquetas presentaban un perfil fenotípico y funcional procoagulante, que poseen una expresión constitutiva de P-selectina y forman agregados con leucocitos, lo que contribuiría a la inflamación debido al aumento en la liberación de mediadores químicos (citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento)⁽⁹¹⁾.

CONCLUSIÓN

Antes de concluir el presente trabajo, sería importante destacar algunas limitaciones del mismo: COVID-19 es una enfermedad emergente, por lo que, los conocimientos en cuanto a fisiopatogenia y mecanismos de infección son incompletos y se actualizan diariamente, provocando que las revisiones rápidamente queden desactualizadas en relación a la rapidez con la que se publican nuevos hallazgos; el conocimiento acerca de la fisiología de la respuesta inmunitaria innata, aun hoy, continua siendo un campo en constante renovación y con un gran número de incógnitas por investigar y a su vez, la falta de revisión por pares de muchos trabajos originales publicados en el último año acerca de la infección por SARS-CoV-2 disminuye el nivel de fiabilidad de los hallazgos reportados.

Teniendo en cuenta las limitaciones, concluimos que SARS-CoV-2 provoca una alteración global de la respuesta inmunológica innata, alterando los mecanismos encargados de mantener la homeostasis tisular pulmonar, promoviendo a su vez una respuesta inflamatoria desregulada que contribuye a la patogenia propia de COVID-19. Esto abre un nuevo entendimiento de la enfermedad, donde la respuesta inmunológica no se compone de partes aisladas cumpliendo una única función, sino como un mecanismo coordinado, donde cada pieza afecta a las demás, por esto, será necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que cubran no solo una vía inflamatoria alterada, sino restaurar la homeostasis inmunitaria. Para alcanzar este objetivo se requiere un mayor número de estudios abocados al entendimiento de los mecanismos básicos implicados en la respuesta inmune en COVID-19.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar las traducciones necesarias.

Contribución de los autores:

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report - 1. 2020. Jan. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4

2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 51. 2020. March. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10

3. World Health Organization. Weekly epidemiological update. 1 Jun 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021>.

4. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses*. 2017;149-58. doi: 10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9.

5. Poudel U, Subedi D, Pantha S, Dhakal S. Animal coronaviruses and coronavirus disease 2019: Lesson for One Health approach. *Open Vet J*. 2020 Oct;10(3):239-251. doi: 10.4314/ovj.v10i3.1.

6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

8. Mahdy MAA, Younis W, Ewaida Z. An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. *Front Vet Sci*. 2020 Dec 11;7:596391. doi: 10.3389/fvets.2020.596391.

9. Dhoub W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB, Ghannem H. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021 Apr 8;10(1):101. doi: 10.1186/s13643-021-01648-y.

10. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.

11. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):797-806. doi: 10.1002/jmv.25783.

12. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204. Erratum in: *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1510.

13. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.

14. Tebé C, Valls J, Satorra P, Tobías A. COVID19-world: a shiny application to perform comprehensive country-specific data visualization for SARS-CoV-2 epidemic. *BMC Med Res Methodol*. 2020 Sep 21;20(1):235. doi: 10.1186/s12874-020-01121-9.

15. Beig Parikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S, Salehi-Vaziri M, Arashkia A, Azadmanesh K. The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Curr Microbiol*. 2021 Apr;78(4):1099-1114. doi: 10.1007/s00284-021-02396-x.

16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

17. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.

18. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.

19. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, Shuai H, Yang D, Hu B, Huang X, Zhang X, Cai JP, Zhou J, Yuan S, Kok KH, To KK, Chan IH, Zhang AJ, Sit KY, Au WK, Yuen KY. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1400-1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410.

20. Ravindra NG, Alfajaro MM, Gasque V, Huston NC, Wan H, Szigeti-Buck K, Yasumoto Y, Greaney AM, Habet V, Chow RD, Chen JS, Wei J, Filler RB, Wang B, Wang G, Niklason LE, Montgomery RR, Eisenbarth SC, Chen S, Williams A, Iwasaki A, Horvath TL, Foxman EF, Pierce RW, Pyle AM, van Dijk D, Wilen CB. Single-cell longitudinal analysis of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelium identifies target cells, alterations in gene expression, and cell state changes. *PLoS Biol*. 2021 Mar 17;19(3):e3001143. doi: 10.1371/journal.pbio.3001143.

21. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.

22. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, Lavin Y, Swartz TH, Madduri D, Stock A, Marron TU, Xie H, Patel M, Tuballes K, Van Oekelen O, Rahman A, Kovatch P, Aberg JA, Schadt E, Jagannath S, Mazumdar M, Charney AW, Firpo-Betancourt A, Mendu DR, Jhang J, Reich D, Sigel K, Cordon-Cardo C, Feldmann M, Parekh S, Merad M, Grnjatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.

23. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, Alanio C, Kuri-Cervantes L, Pampena MB, D'Andrea K, Manne S, Chen Z, Huang YJ, Reilly JP, Weisman AR, Ittner CAG, Kuthuru O, Dougherty J, Nzingha K, Han N, Kim J, Pattekar A, Goodwin EC,

- Anderson EM, Weirick ME, Gouma S, Arevalo CP, Bolton MJ, Chen F, Lacey SF, Ramage H, Cherry S, Hensley SE, Apostolidis SA, Huang AC, Vella LA; UPenn COVID Processing Unit, Betts MR, Meyer NJ, Wherry EJ. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020 Sep 4;369(6508):eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511.
24. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, Ellingson MK, Mao T, Oh JE, Israelow B, Takahashi T, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Mohanty S, Wang H, Wyllie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Muenker MC, Fournier JB, Campbell M, Odio CD, Casanovas-Massana A; Yale IMPACT Team, Herbst R, Shaw AC, Medzhitov R, Schulz WL, Grubaugh ND, Dela Cruz C, Farhadian S, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):463-469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y.
25. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, Iverson GT, Ranganath T, Vergara R, Hollis T, Simpson LJ, Grant P, Subramanian A, Rogers AJ, Blish CA. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1070-1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.
26. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5. Epub 2020 May 27.
27. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, Hernandez T, Stock A, Zhao Z, AlRasheed MR, Chen J, Li L, Wang D, Corben A, Haines GK 3rd, Westra WH, Umphlett M, Gordon RE, Reidy J, Petersen B, Salem F, Fiel MI, El Jamal SM, Tsankova NM, Houldsworth J, Mussa Z, Veremis B, Sordillo E, Gitman MR, Nowak M, Brody R, Harpaz N, Merad M, Gnjjatic S, Liu WC, Schotsaert M, Miorin L, Aydillo Gomez TA, Ramos-Lopez I, Garcia-Sastre A, Donnelly R, Seigler P, Keys C, Cameron J, Moultrie I, Washington KL, Treatman J, Sebra R, Jhang J, Firpo A, Lednický J, Paniz-Mondolfi A, Cordon-Cardo C, Fowkes ME. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021 Aug;34(8):1456-1467. doi: 10.1038/s41379-021-00793-y.
28. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev*. 2018 Jul 1;98(3):1417-1464. doi: 10.1152/physrev.00032.2017.
29. Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biol*. 2017 Jun 29;15(1):53. doi: 10.1186/s12915-017-0392-4.
30. Ginhoux F, Williams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*. 2016 Mar 15;44(3):439-449. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.024.
31. Nakayama M. Macrophage Recognition of Crystals and Nanoparticles. *Front Immunol*. 2018 Jan 29;9:103. doi: 10.3389/fimmu.2018.00103.
32. Roberts AW, Lee BL, Deguine J, John S, Shlomchik MJ, Barton GM. Tissue-Resident Macrophages Are Locally Programmed for Silent Clearance of Apoptotic Cells. *Immunity*. 2017 Nov 21;47(5):913-927.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.10.006.
33. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):431-40. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.
34. Franken L, Schiwon M, Kurts C. Macrophages: sentinels and regulators of the immune system. *Cell Microbiol*. 2016 Apr;18(4):475-87. doi: 10.1111/cmi.12580.
35. Zhang X, Mosser DM. Macrophage activation by endogenous danger signals. *J Pathol*. 2008 Jan;214(2):161-78. doi: 10.1002/path.2284.
36. Allard B, Panariti A, Martin JG. Alveolar Macrophages in the Resolution of Inflammation, Tissue Repair, and Tolerance to Infection. *Front Immunol*. 2018 Jul 31;9:1777. doi: 10.3389/fimmu.2018.01777.
37. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, Trilling M, Lu M, Dittmer U, Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):491-494. doi: 10.1002/jmv.25709.
38. Leth-Larsen R, Zhong F, Chow VT, Holmskov U, Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212(3):201-11. doi: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.
39. Funk CJ, Wang J, Ito Y, Travanty EA, Voelker DR, Holmes KV, Mason RJ. Infection of human alveolar macrophages by human coronavirus strain 229E. *J Gen Virol*. 2012 Mar;93(Pt 3):494-503. doi: 10.1099/vir.0.038414-0.
40. Kumagai Y, Takeuchi O, Kato H, Kumar H, Matsui K, Morii E, Aozasa K, Kawai T, Akira S. Alveolar macrophages are the primary interferon-alpha producer in pulmonary infection with RNA viruses. *Immunity*. 2007 Aug;27(2):240-52. doi: 10.1016/j.immuni.2007.07.013.
41. de Lang A, Baas T, Smits SL, Katze MG, Osterhaus AD, Haagmans BL. Unraveling the complexities of the interferon response during SARS-CoV infection. *Future Virol*. 2009 Jan 1;4(1):71-78. doi: 10.2217/17460794.4.1.71.
42. Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S. The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PLoS One*. 2009 Dec 17;4(12):e8342. doi: 10.1371/journal.pone.0008342.
43. Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Kamitani W, Ikegami T, Tseng CT, Makino S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon, in infected cells. *J Virol*. 2008 May;82(9):4471-9. doi: 10.1128/JVI.02472-07.
44. Hartwig SM, Holman KM, Varga SM. Depletion of alveolar macrophages ameliorates virus-induced disease following a pulmonary coronavirus infection. *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e90720. doi: 10.1371/journal.pone.0090720.
45. Dalskov L, Møhlenberg M, Thyrtsted J, Blay-Cadanet J, Poulsen ET, Folkersen BH, Skaarup SH, Olagnier D, Reinert L, Enghild JJ, Hoffmann HJ, Holm CK, Hartmann R. SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages. *EMBO Rep*. 2020 Dec 3;21(12):e51252. doi: 10.15252/embr.202051252.
46. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, Abbott DA, Donnelly HK, Donayre A, Goldberg IA, Klug ZM, Borkowski N, Lu Z, Kihshen H, Politanska Y, Sichizya L, Kang M, Shilatifard A, Qi C, Lomasney JW, Argento AC, Kruser JM, Malsin ES, Pickens CO, Smith SB, Walter JM, Pawlowski AE, Schneider D, Nannapaneni P, Abdala-Valencia H, Bharat A, Gottardi CJ, Budinger GRS, Misharin AV, Singer BD, Wunderink RG; NU SCRIPT Study Investigators. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature*. 2021 Feb;590(7847):635-641. doi: 10.1038/s41586-020-03148-w.
47. Whittsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*. 2015 Jan;16(1):27-35. doi: 10.1038/ni.3045.
48. Janssen WJ, Stefanski AL, Bochner BS, Evans CM. Control of lung defence by mucins and macrophages: ancient defence mechanisms with modern functions. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1201-1214. doi: 10.1183/13993003.00120-2015.
49. Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):765-74. doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR.

50. Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Jul;4(3):252-7. doi: 10.1513/pats.200701-018AW.
51. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest.* 2009 Feb;135(2):505-512. doi: 10.1378/chest.08-0412.
52. Bradley BT, Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Semin Diagn Pathol.* 2019 May;36(3):152-159. doi: 10.1053/j.semmp.2019.04.006.
53. Nunnari G, Sanfilippo C, Castrogiovanni P, Imbesi R, Li Volti G, Barbagallo I, Musumeci G, Di Rosa M. Network perturbation analysis in human bronchial epithelial cells following SARS-CoV2 infection. *Exp Cell Res.* 2020 Oct 15;395(2):112204. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112204.
54. Kaplan ME, Coons AH, Deane HW. Localization of antigen in tissue cells; cellular distribution of pneumococcal polysaccharides types II and III in the mouse. *J Exp Med.* 1950 Jan 1;91(1):15-30, 4 pl. doi: 10.1084/jem.91.1.15.
55. Schyns J, Bureau F, Marichal T. Lung Interstitial Macrophages: Past, Present, and Future. *J Immunol Res.* 2018 Apr 30;2018:5160794. doi: 10.1155/2018/5160794
56. Franke-Ullmann G, Pfürtnner C, Walter P, Steinmüller C, Lohmann-Matthes ML, Kobzik L. Characterization of murine lung interstitial macrophages in comparison with alveolar macrophages in vitro. *J Immunol.* 1996 Oct 1;157(7):3097-104.
57. Tan SY, Krasnow MA. Developmental origin of lung macrophage diversity. *Development.* 2016 Apr 15;143(8):1318-27. doi: 10.1242/dev.129122.
58. Ural BB, Yeung ST, Damani-Yokota P, Devlin JC, de Vries M, Vera-Licona P, Samji T, Sawai CM, Jang G, Perez OA, Pham Q, Maher L, Loke P, Dittmann M, Reizis B, Khanna KM. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties. *Sci Immunol.* 2020 Mar 27;5(45):eaax8756. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8756.
59. Taefeshokh N, Taefeshokh S, Hemmat N, Heit B. Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Front Immunol.* 2020 Sep 30;11:580641. doi: 10.3389/fimmu.2020.580641.
60. De Virgiliis F, Di Giovanni S. Lung innervation in the eye of a cytokine storm: neuroimmune interactions and COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020 Nov;16(11):645-652. doi: 10.1038/s41582-020-0402-y.
61. Solano-Gálvez SG, Tovar-Torres SM, Tron-Gómez MS, Weiser-Smeke AE, Álvarez-Hernández DA, Franyuti-Kelly GA, Tapia-Moreno M, Ibarra A, Gutiérrez-Kobeh L, Vázquez-López R. Human Dendritic Cells: Ontogeny and Their Subsets in Health and Disease. *Med Sci (Basel).* 2018 Oct 8;6(4):88. doi: 10.3390/medsci6040088.
62. Desch AN, Henson PM, Jakubzick CV. Pulmonary dendritic cell development and antigen acquisition. *Immunol Res.* 2013 Mar;55(1-3):178-86. doi: 10.1007/s12026-012-8359-6.
63. Campana P, Parisi V, Leosco D, Bencivenga D, Della Ragione F, Borriello A. Dendritic Cells and SARS-CoV-2 Infection: Still an Unclassified Connection. *Cells.* 2020 Sep 8;9(9):2046. doi: 10.3390/cells9092046.
64. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. How Neutrophils Meet Their End. *Trends Immunol.* 2020 Jun;41(6):531-544. doi: 10.1016/j.it.2020.03.008.
65. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol.* 2018 Feb 20;9:113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
66. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater.* 2017 Feb;4(1):55-68. doi: 10.1093/rb/rbw041.
67. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock.* 2020 Nov;54(5):652-658. doi: 10.1097/SHK.0000000000001585.
68. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, Schneider AH, Caetité D, Tavares LA, Paiva IM, Rosales R, Colón D, Martins R, Castro IA, Almeida GM, Lopes MIF, Benatti MN, Bonjorno LP, Giannini MC, Luppino-Assad R, Almeida SL, Vilar F, Santana R, Bollela VR, Auxiliadora-Martins M, Borges M, Miranda CH, Pazin-Filho A, da Silva LLP, Cunha LD, Zamboni DS, Dal-Pizzol F, Leiria LO, Siyuan L, Batah S, Fabro A, Mauad T, Dolhnikoff M, Duarte-Neto A, Saldiva P, Cunha TM, Alves-Filho JC, Arruda E, Louzada-Junior P, Oliveira RD, Cunha FQ. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med.* 2020 Dec 7;217(12):e20201129. doi: 10.1084/jem.20201129.
69. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, Stürzl M, Staats L, Mahajan A, Schauer C, Kremer AN, Völkl S, Amann K, Evert K, Falkeis C, Wehrfritz A, Rieker RJ, Hartmann A, Kremer AE, Neurath MF, Muñoz LE, Schett G, Herrmann M. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
70. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, Mostyka M, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk AC, Loda M, Cody MJ, Manne BK, Portier I, Harris ES, Petrey AC, Beswick EJ, Caulin AF, Iovino A, Abegglen LM, Weyrich AS, Rondina MT, Egeblad M, Schiffman JD, Yost CC. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020 Sep 3;136(10):1169-1179. doi: 10.1182/blood.202007008.
71. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima ÉA, Galvão JGFM, da Silva JSF, Sales-Neto JM, Rodrigues-Mascarenhas S. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan;90:107233. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107233.
72. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martín-Torres F. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infect Drug Resist.* 2020 Jul 22;13:2485-2493. doi: 10.2147/IDR.S258639.
73. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias SDSG, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Mattos M, de Freitas CS, Temerozo JR, Teixeira L, Damaceno Hottz E, Barreto EA, Pão CRR, Palhinha L, Miranda M, Bou-Habib DC, Bozza FA, Bozza PT, Souza TML. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 2021 Mar 1;7(1):43. doi: 10.1038/s41420-021-00428-w. Erratum in: *Cell Death Discov.* 2021 May 19;7(1):116.
74. Boumaza A, Gay L, Mezouar S, Bestion E, Diallo AB, Michel M, Desnues B, Raoult D, La Scola B, Halfon P, Vitte J, Olive D, Mege JL. Monocytes and Macrophages, Targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Clue for Coronavirus Disease 2019 Immunoparalysis. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):395-406. doi: 10.1093/infdis/jiab044.
75. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Spits H. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell.* 2018 Aug 23;174(5):1054-1066. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.017.
76. Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2017 Nov;17(11):665-678. doi: 10.1038/nri.2017.86. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804130.
77. Masselli E, Vaccarezza M, Carubbi C, Pozzi G, Presta V, Mirandola P, Vitale M. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv Biol Regul.* 2020 Aug;77:100737. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100737.

78. García M, Kokkinou E, Carrasco García A, Parrot T, Palma Medina LM, Maleki KT, Christ W, Varnaitè R, Filipovic I, Ljunggren HG, Björkström NK, Folkesson E, Rooyackers O, Eriksson LI, Sönnnerborg A, Aleman S, Strålin K, Gredmark-Russ S, Klingström J, Mjösberg J; Karolinska KI/K COVID-19 Study Group. Innate lymphoid cell composition associates with COVID-19 disease severity. *Clin Transl Immunology*. 2020 Dec 14;9(12):e1224. doi: 10.1002/cti2.1224.
79. Bozzano F, Dentone C, Perrone C, Di Biagio A, Fenoglio D, Parodi A, Mikulska M, Bruzzone B, Giacobbe DR, Vena A, Taramasso L, Nicolini L, Patroniti N, Pelosi P, Gratarola A, De Palma R, Filaci G, Bassetti M, De Maria A; GECOVID study group. Extensive activation, tissue trafficking, turnover and functional impairment of NK cells in COVID-19 patients at disease onset associates with subsequent disease severity. *PLoS Pathog*. 2021 Apr 16;17(4):e1009448. doi: 10.1371/journal.ppat.1009448.
80. Deschler S, Kager J, Erber J, Fricke L, Koyumdzhieva P, Georgieva A, Lahmer T, Wiessner JR, Voit F, Schneider J, Horstmann J, Jakubov R, Treiber M, Winter C, Ruland J, Busch DH, Knolle PA, Protzer U, Spinner CD, Schmid RM, Quante M, Böttcher K. Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells Are Highly Activated and Functionally Impaired in COVID-19 Patients. *Viruses*. 2021 Feb 3;13(2):241. doi: 10.3390/v13020241.
81. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in lung biology. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:569-91. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183752.
82. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):5-30. doi: 10.1007/s00281-011-0286-4.
83. Yadav H, Kor DJ. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Nov 1;309(9):L915-23. doi: 10.1152/ajplung.00266.2015.
84. Lê VB, Schneider JG, Boergeling Y, Berri F, Ducatez M, Guerin JL, Adrian I, Errazuriz-Cerda E, Frasquilho S, Antunes L, Lina B, Bordet JC, Jandrot-Perrus M, Ludwig S, Riteau B. Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 1;191(7):804-19. doi: 10.1164/rccm.201406-1031OC.
85. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev*. 2020 Jul 1;100(3):1065-1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020.
86. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
87. Zaid Y, Puhm F, Allaey S, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, Limami Y, Zaid N, Sadki K, Ben El Haj R, Mahir W, Belayachi L, Belefquih B, Benouda A, Cheikh A, Langlois MA, Cherrah Y, Flamand L, Guessous F, Boillard E. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res*. 2020 Sep 17;127(11):1404-18. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.
88. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, Petrey AC, Tolley ND, Guo L, Cody M, Weyrich AS, Yost CC, Rondina MT, Campbell RA. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1317-1329. doi: 10.1182/blood.2020007214.
89. Bongiovanni D, Klug M, Lazareva O, Weidlich S, Biasi M, Ursu S, Warth S, Buske C, Lukas M, Spinner CD, Scheidt MV, Condorelli G, Baumbach J, Laugwitz KL, List M, Bernlochner I. SARS-CoV-2 infection is associated with a pro-thrombotic platelet phenotype. *Cell Death Dis*. 2021 Jan 5;12(1):50. doi: 10.1038/s41419-020-03333-9.
90. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, Righy C, Franco S, Souza TML, Kurtz P, Bozza FA, Bozza PT. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252.
91. Taus F, Salvagno G, Canè S, Fava C, Mazzaferri F, Carrara E, Petrova V, Barouni RM, Dima F, Dalbeni A, Romano S, Poli G, Benati M, De Nitto S, Mansueto G, Iezzi M, Tacconelli E, Lippi G, Bronte V, Minuz P. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Dec;40(12):2975-2989. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315175.