

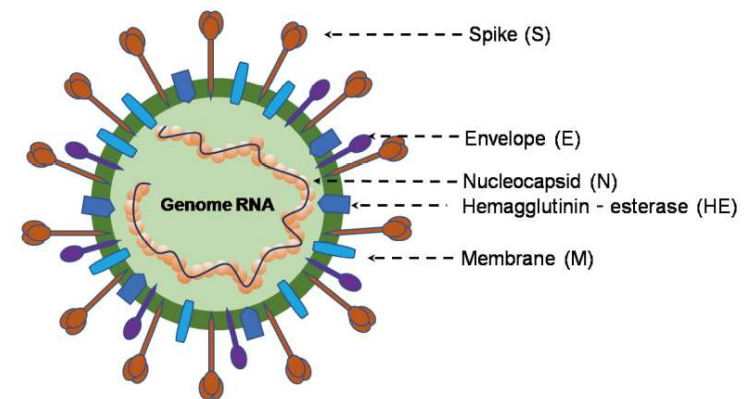
Hechos salientes en la inmunopatología de la infección por SARS-CoV2

Oscar Bottasso

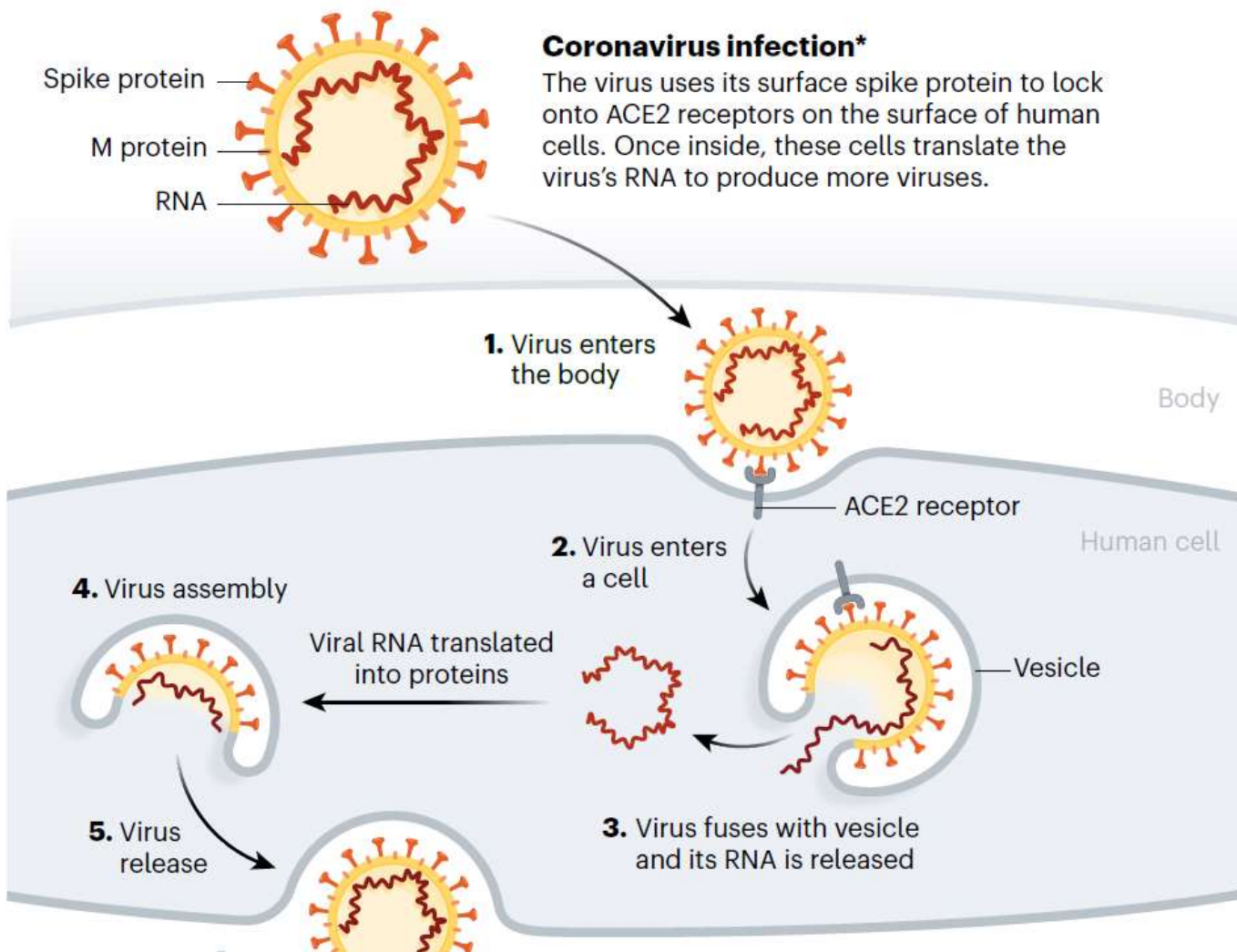
CONICET



I D I C E R



Viruses 2020, 12, 372; doi:10.3390/v12040372



Proteínas estructurales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N)], aprox. 16 proteínas no estructurales y 5-8 accesorias. Entre ellos, la proteína S → unión, fusión y entrada. Comprende una subunidad S1 N-terminal (unión al receptor del virus) y una subunidad S2 C terminal (fusión del virus con la membrana celular). S1 se divide además en un dominio N-terminal (NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD). El SARS-CoV-2 y el SARS-CoV se unen a ACE2 (neumocitos, enterocitos)

El ARNv y la proteína N se sintetizan en el citoplasma. S, M y E, se transcriben y luego se trasladan al RE y al Golgi. El complejo ARN-N viral y las proteínas S, M y E se ensamblan en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) para formar un nuevo virión

Diferencias entre Inmunidad Innata y Adaptativa

Propiedad	Innata	Adaptativa
Receptores	Codificado en linea germinal	Reordenamiento
Historia	Antiguo (plantas, insectos, mamíferos) miles de millones de años	Moderno (vertebrados mandibulados) 400 millones de años
Distribución	No clonal	Clonal, diferentes clases
Reconocimiento	Patrones Conservados	Variabilidad
Propio/No propio	Seleccionado por la evolución	Imperfecta, seleccionada células somáticas
Reacción	Inmediata	Demorada
Respuesta	= magnitud a la nueva exposición? Inmunidad entrenada	Más eficiente ante la reexposición

Sistemas de reconocimiento innato

Receptores de reconocimiento de patrones (PRR): reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y desencadenan mecanismos anti-microbianos de defensa

También reconocen señales endógenas de peligro (DAMPs)

Características comunes de los PAMPs

- Son patrimonio de los patógenos pero no de sus hospedadores
- Son esenciales para la supervivencia o patogenicidad del microorganismo
- Son estructuras invariantes compartidas por clases enteras de patógenos (conservadas evolutivamente)

Características comunes de los PAMPs

- LPS
- Peptidoglicano
- Acido lipoteicoico
- Manosa de oligosacáridos microbianos
- ADN conteniendo motivos CpG no metilados
- ARN

Principales vías de reconocimiento en inmunidad innata

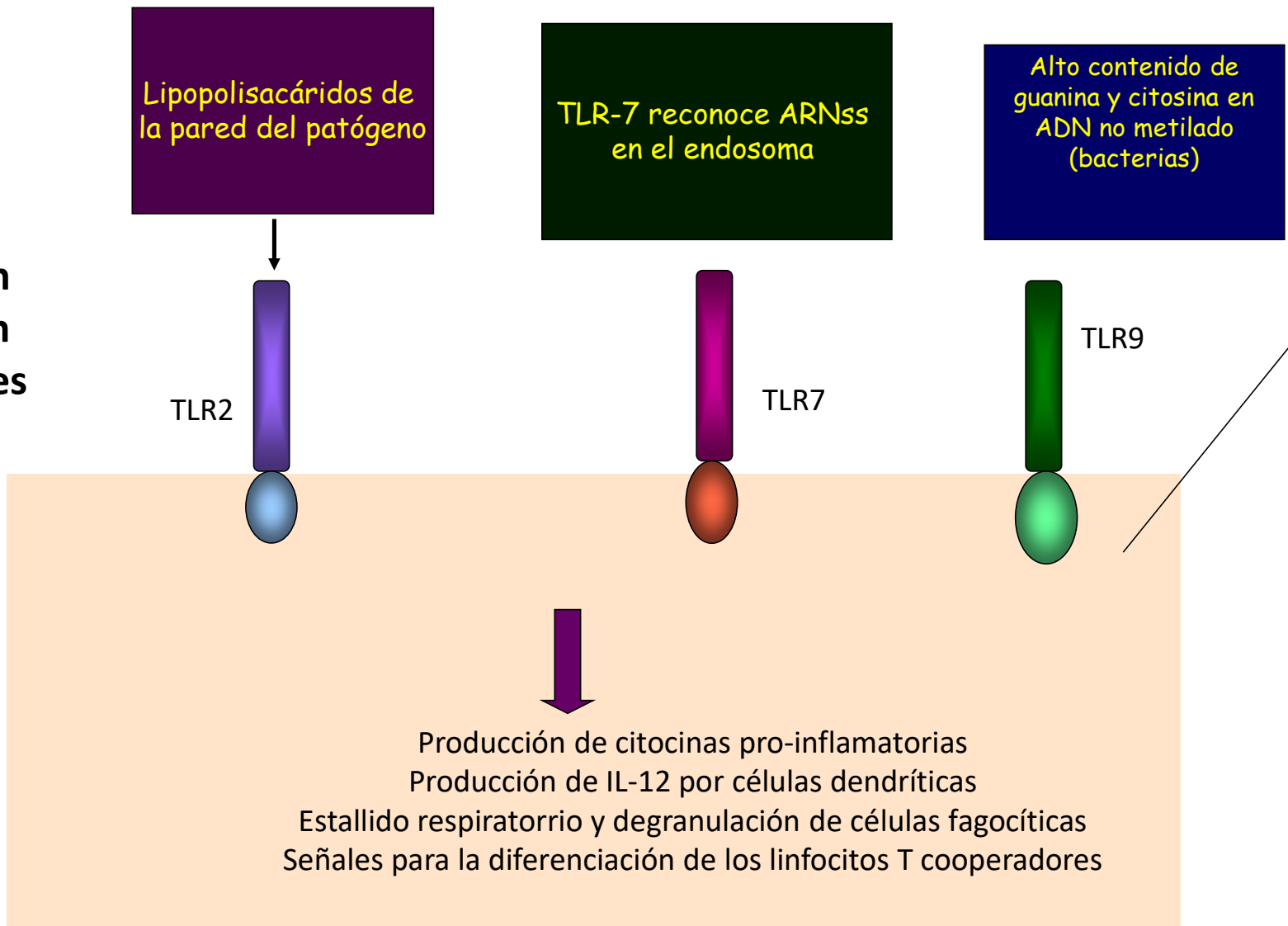
Receptores

Ligandos (PAMPs o DAMPs)

TLR	Muchos PAMPs, LPS, péptidoglicanos, ARN, moléculas endógenas (heparan sulfato, cristales de ácido úrico, proteínas de choque térmico)
Receptores tipo NOD (NLR)	Péptidoglicanos de las paredes celulares, bacterias intracelulares y también DAMPs
Receptores tipo RIG (retinoid inducible gene) -RLR-	ARN viral
CDSs (censores citosólicos de ADN)	ADN bacteriano y viral
CLRs (receptores de lectinas tipo C)	Carbohidratos de superficie, glicanos presentes en muchos microorganismos
<i>Receptores carroñeros</i>	Diacilglicéridos microbianos, receptores para fagocitosis y captura, unión a una gran variedad de componentes microbianos

- **TLR**
 - Presente en mamíferos TLR1→TLR11
 - Dominios LRR extracelulares (*leucine rich repeats*)
 - Dominios TIR intracelulares
 - Se expresan diferencialmente en todas las células del organismo y transducen señales de diferentes PAMPs
 - Presentes en membrana o compartimentos endosomales
-
- **INTRACELULARES**
 - Receptores tipo RIG (RLR): Helicasas (virus)
 - Receptores tipo NOD (NLR) (bacteria intracelulares/DAMPS)

Algunos ejemplos en relación con los receptores TLR



Inflamasomas

Son plataformas proteicas multiméricas activadoras de caspasa-1

Señales de Peligro

PAMPs, DAMPs



Ensamblado del inflammasoma



Auto-activación de la caspasa-1 mediante proteólisis



pro-IL-1 β
pro-IL-18



IL-1 β
IL-18

La respuesta temprana, reconocimiento de PAMP viral

- ssRNA o ARN bicatenario reconocidos por los receptores endosomales, TLR8 y TLR7 -ssRNA- y el sensor de ARN citosólico, RIG (gen inducible por retinoides) /MDA5 (gen 5 asociado a diferenciación de melanoma).
- Activación de varias vías de señalización y factores de transcripción, como NF- κ B, proteína activadora 1 (AP-1), factor de respuesta a interferón 3 (IRF3) e IRF7 acompañados por su translocación nuclear.
- NF- κ B y AP-1 estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas necesarias para las respuestas inflamatorias, TNF α e IL-1 β y las quimiocinas (CCL2 y CXCL8).
- IRF3 e IRF7 promueven la producción de interferón tipo I (IFN α e IFN β), que son importantes para las respuestas inmunitarias innatas antivirales y capaces de suprimir la replicación y diseminación viral en una etapa temprana.
- En SARS-CoV-2, se puede suprimir la respuesta por parte de IFNs tipo I

Macrófagos ¿un caballo de Troya en COVID-19?

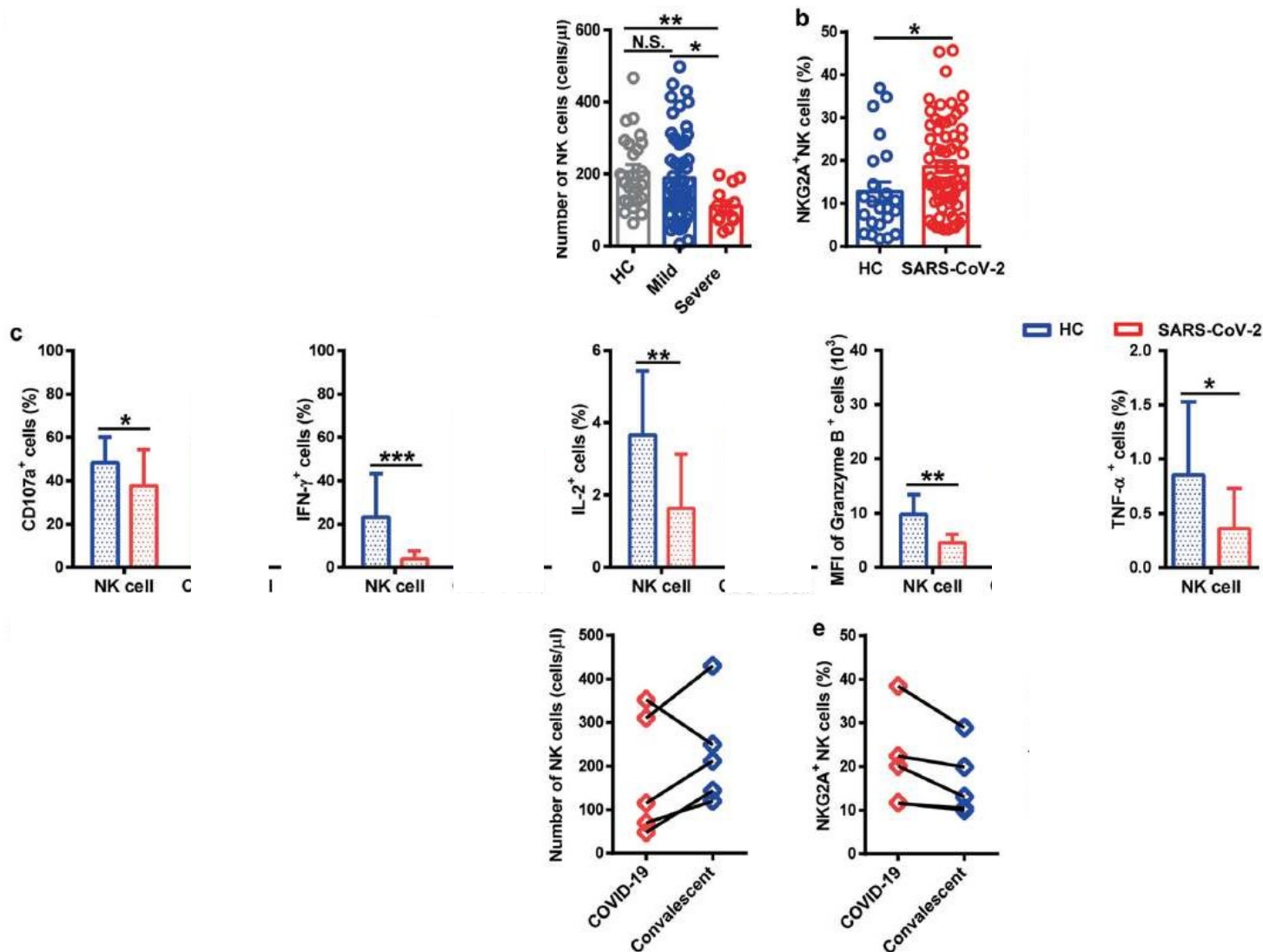
- Feng et al. emplean inmunohistoquímica e inmunofluorescencia en cortes de ganglios linfáticos hiliares y subescapulares y bazos post mortem de 6 pacientes
- Atrofia y necrosis en bazo y los ganglios linfáticos sumado a apoptosis linfocitaria
- Los macrófagos CD68+, CD169+, ACE2+ contienen Ag de nucleoproteína SARS-CoV-2 con una regulación en más de IL-6
- Los tejidos infectados por virus también mostraron una mayor expresión de Fas
- Los macrófagos CD169 + podrían contribuir a la propagación viral, la inflamación excesiva y la muerte celular linfocítica inducida por la activación durante la infección por SARS-CoV-2
- <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>

CELULAS NK

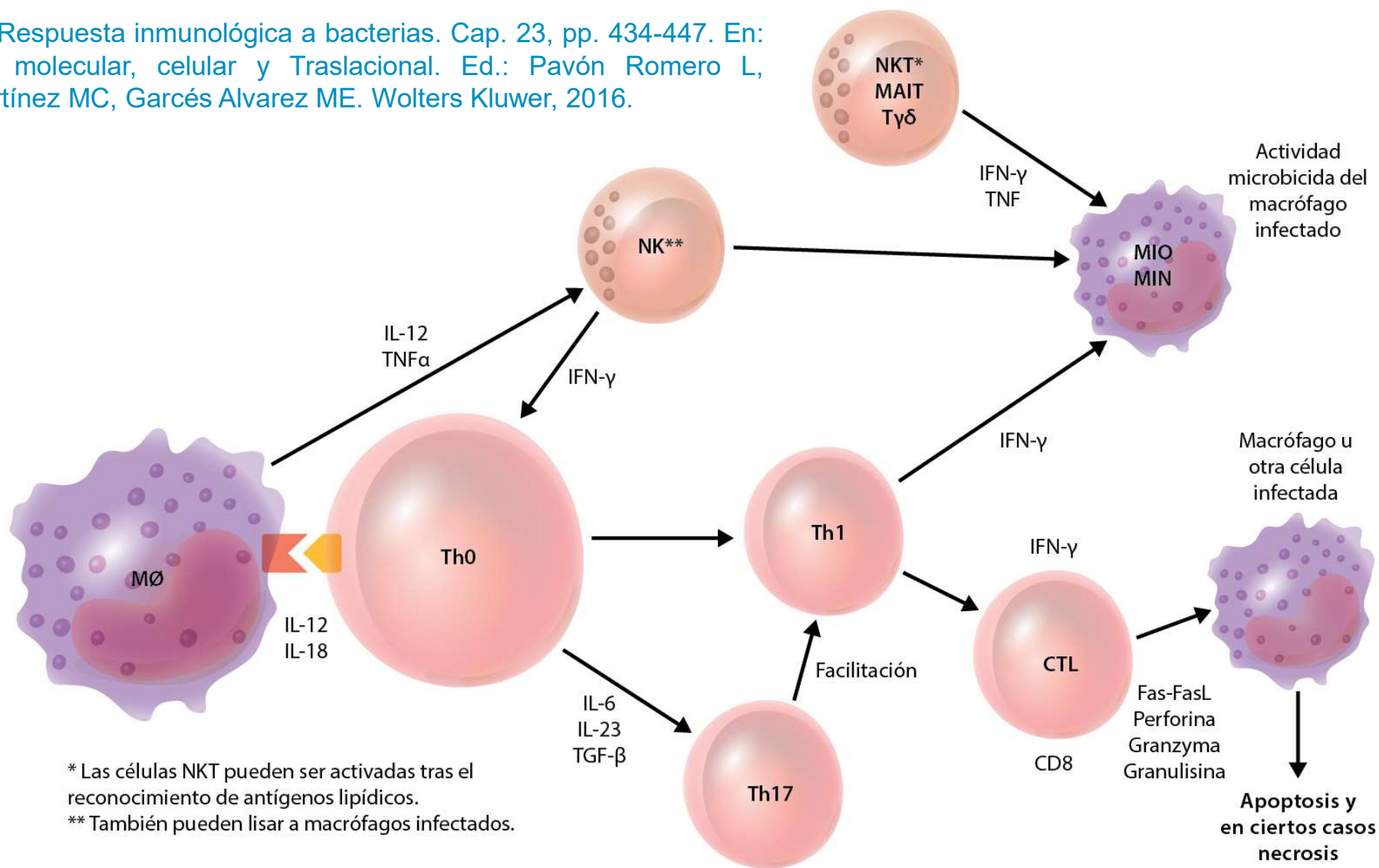
Se vieron % más bajos de células NK CD107a⁺, IFN- γ ⁺, IL-2⁺ y TNF- α ⁺ y con MFI para granzima B⁺ en pacientes COVID-19

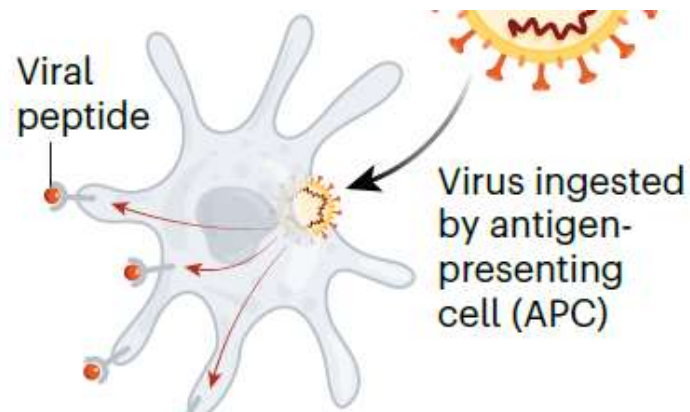
Parece existir un agotamiento funcional de las células NK en pacientes con COVID-19, con deteriorar de la inmunidad antiviral temprana.

En pacientes convalescentes después de la terapia, el número de células NK se restableció con una expresión reducida de NKG2A.



Bottasso O. Respuesta inmunológica a bacterias. Cap. 23, pp. 434-447. En: Inmunología molecular, celular y Traslacional. Ed.: Pavón Romero L, Jiménez-Martínez MC, Garcés Álvarez ME. Wolters Kluwer, 2016.

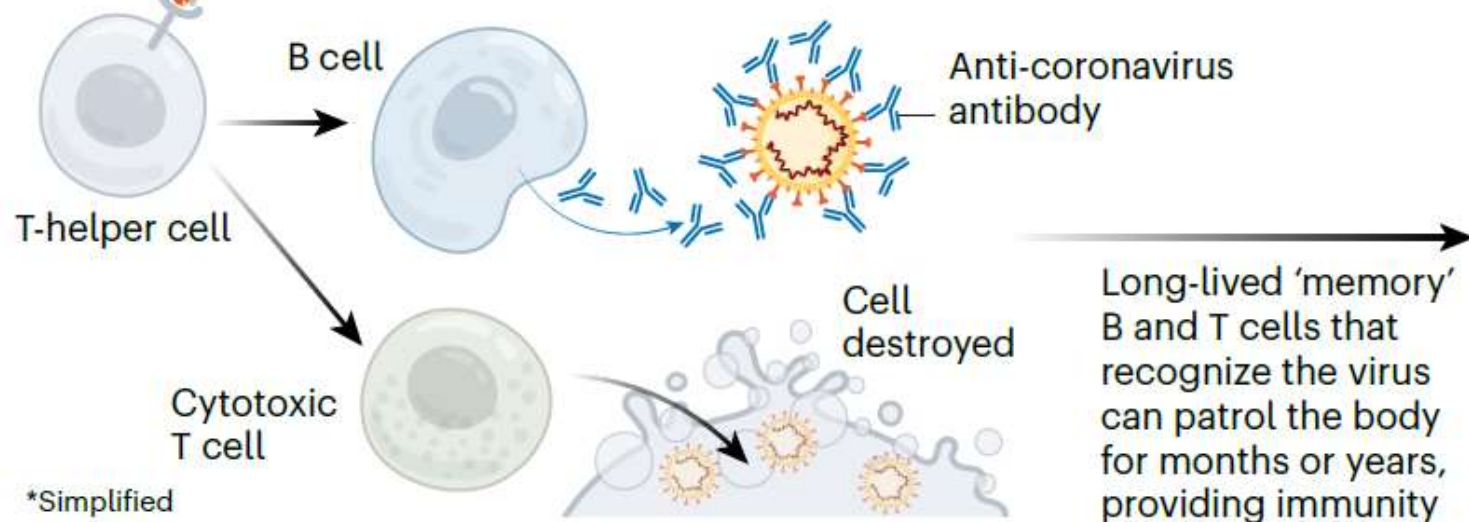




Immune response*

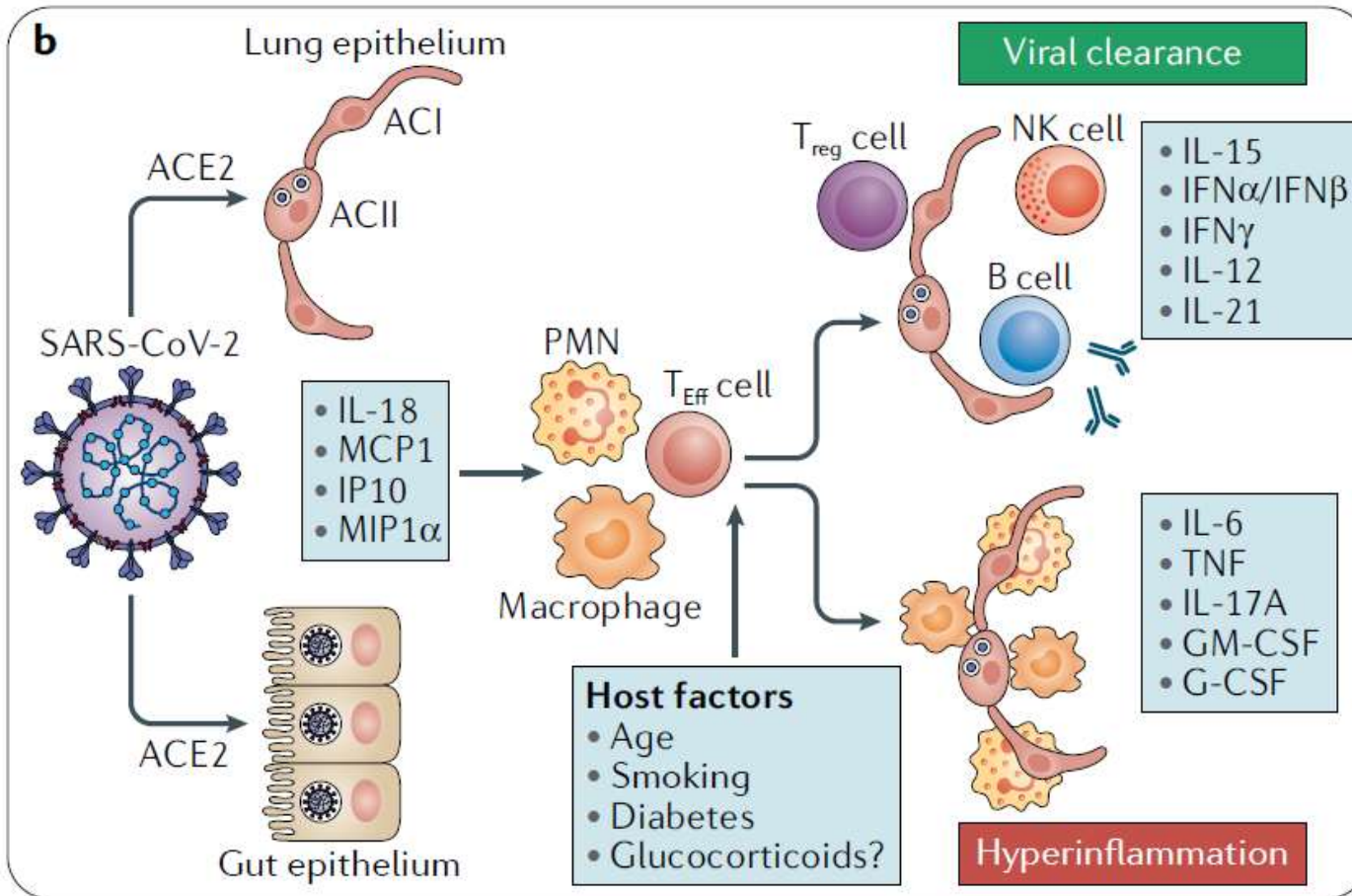
Specialized 'antigen-presenting cells' engulf the virus and display portions of it to activate T-helper cells.

T-helper cells enable other immune responses: B cells make antibodies that can block the virus from infecting cells, as well as mark the virus for destruction. Cytotoxic T cells identify and destroy virus-infected cells.



*Simplified

LO PARTICULAR DEL CONTEXTO



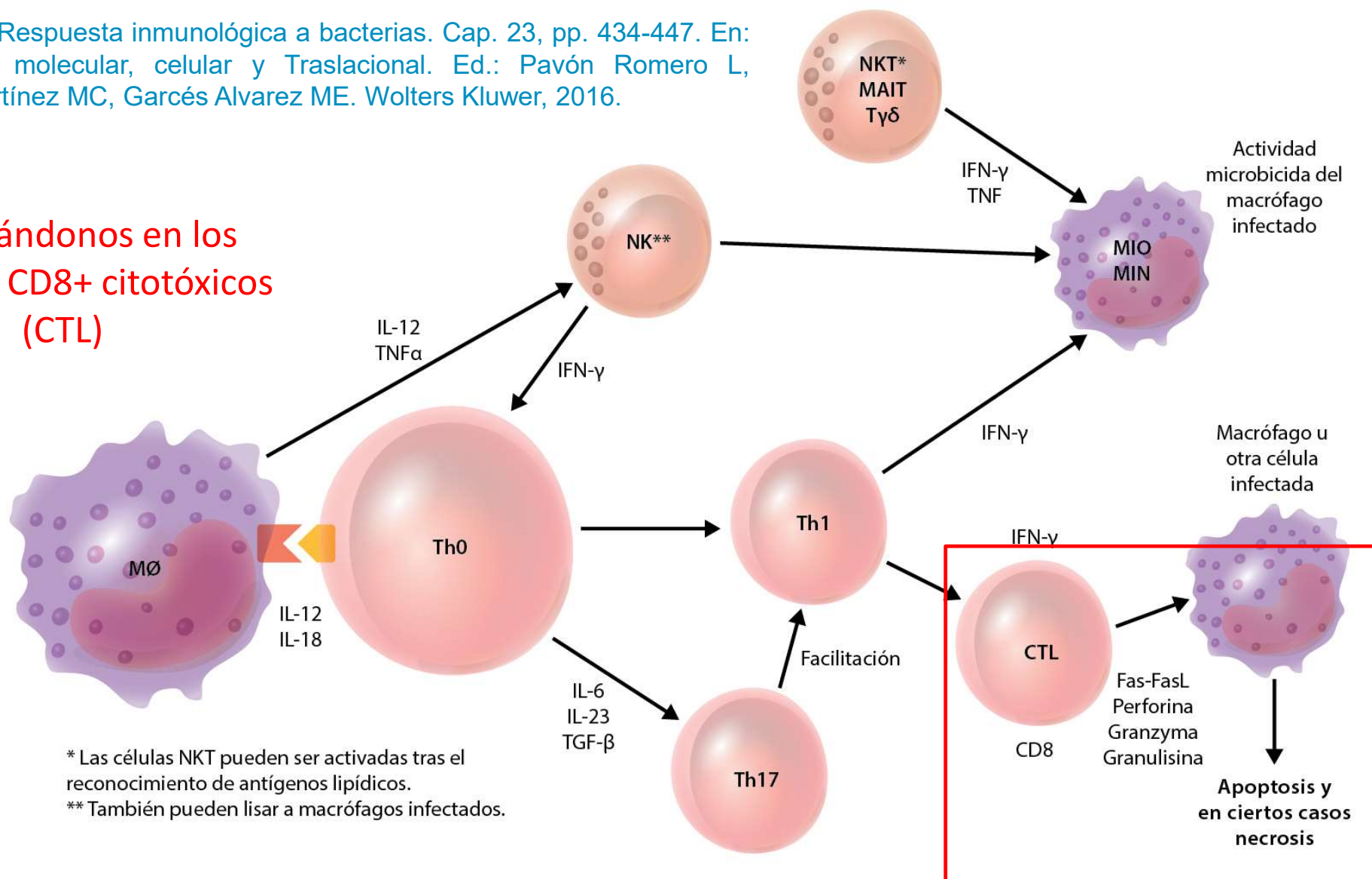
Nature Rev Immunol <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>

Perfiles de células T en pacientes con SARS-CoV-2

- Los resultados en 128 casos mostraron que el número y la función de las células T CD8+ superan a las células T CD4+.
- Las células T específicas durante la infección grave tienden a tener un fenotipo de memoria central con una mayor frecuencia de células T CD4+ polifuncionales en secreción de citocinas (IFN γ , TNF α e IL-2), y células T CD8+ (IFN γ +, TNF α +) y un estado degranulado, en comparación con los infectados leves.
- La fuerte respuesta de los LT tienen relación con un mayor nivel Acs
- Hay mayores niveles séricos de citocinas Th2 (IL-4, IL-5) en los pacientes fallecidos.

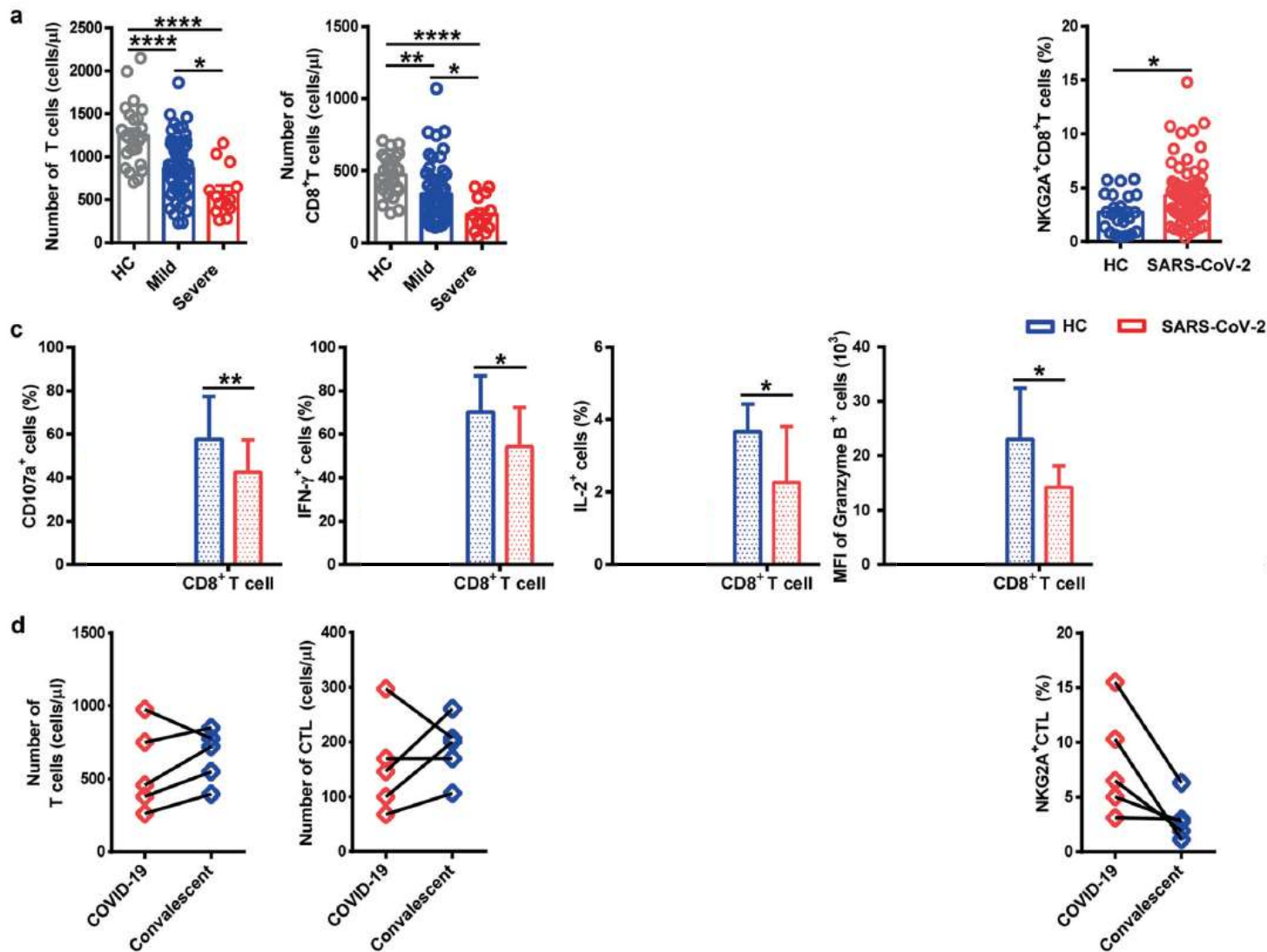
Bottasso O. Respuesta inmunológica a bacterias. Cap. 23, pp. 434-447. En: Inmunología molecular, celular y Traslacional. Ed.: Pavón Romero L, Jiménez-Martínez MC, Garcés Alvarez ME. Wolters Kluwer, 2016.

Focalizándonos en los linfocitos CD8+ citotóxicos (CTL)



El agotamiento de las células T se desarrolla como resultado de una persistente exposición a Ags

- Las células T CD8+ agotadas presentan menor proliferación y producción de IFN- γ , baja actividad citotóxica.
- Aumento de los receptores inhibidores (PD-1, CTLA-4, Tim-3, Lag-3).
- También expresan factores de transcripción asociados con células efectoras y de memoria, T-bet y eomesodermina, pero son funcionalmente inactivas.
- El bloqueo de PD-1 revierte el estado inactivo.
- Este fenómeno de agotamiento de células T puede contribuir a la cronicidad de algunas infecciones virales como HIV y HCV, y la capacidad de algunos tumores para evadir la respuesta inmune.
- El fenómeno del agotamiento de células T puede haber evolucionado para atenuar el daño tisular durante infecciones crónicas.



Estos pacientes también mostraron porcentajes disminuidos de células T CD8+ CD107a⁺, IFN- γ ⁺ IL-2⁺ y MFI granzima B⁺

Parece existir un agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos en pacientes con COVID-19, con deteriorar de la inmunidad antiviral temprana. En pacientes convalescentes después de la terapia, el número de células CD8+ se restableció con una expresión reducida de NKG2A.

Otro estudio sobre agotamiento de células T

- Estudio retrospectivo de 522 pacientes con COVID-19 y 40 Co de Wuhan
- La reducción en los números de células T dependiente de la edad y la severidad clínica se correlaciona inversamente con los niveles séricos de TNF α , IL-6 e IL-10.
- La expresión de marcadores de agotamiento de células T (PD1 y TIM3) se evaluó en PBMC de 14 pacientes con COVID-19 y 3 controles.
- Las células T CD8+ de pacientes en UCI mostraron una mayor expresión de PD1 en comparación con pacientes que no estaban en UCI y controles sanos.
- A medida que progresa la enfermedad el aumento concomitante en los niveles de citocinas inflamatorias podría conducir a la depleción y el agotamiento de las poblaciones de células T.
- *Diao, B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364> (2020)*

El paciente crítico

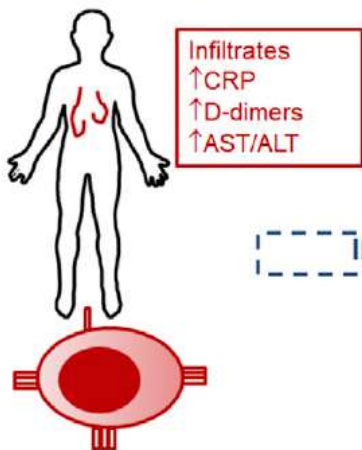
- Los PMN circulantes son más altos en los sobrevivientes de COVID-19 que, en los no sobrevivientes, y la infección también induce linfocitopenia la cual afecta principalmente al subconjunto de células T CD4 + (efectoras, de memoria y reguladoras).
- Los niveles de muchas citocinas efectoras inflamatorias (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8), G-CSF y GM-CSF, así como las quimiocinas (MCP1, IP10 y MIP1 α), están elevados en pacientes con COVID-19, más aun en los críticos.
- Los niveles de algunas citocinas inflamatorias IL-17, también aumentan
- *Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 579, 265–269 (2020).*
- *Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323, 1061–1069 (2020).*
- *Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497–506 (2020).*

Perfil inmunológico en severos y muy severos

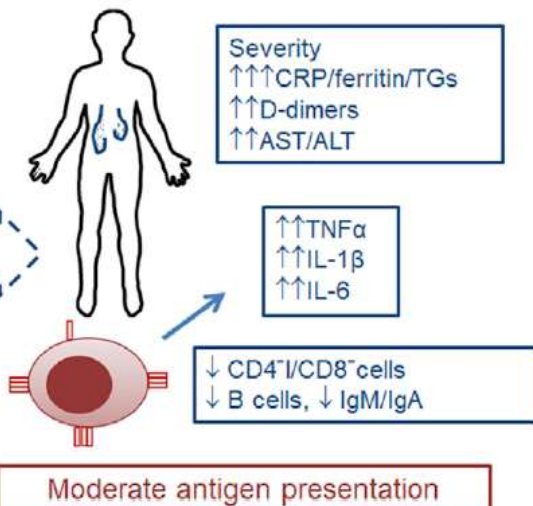
JCI 2020. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>.

- 65 pacientes clasificados en leve (n = 30), grave (n = 20) y muy grave (n = 15).
- La ferritina, el LDH y el dímero D aumentaron en los dos últimos
- Los números absolutos de células T CD4+, células T CD8+ y células B disminuyeron según gravedad
- Los marcadores de activación como HLA-DR y CD45RO en células T CD4+ y CD8+ aumentaron en pacientes severos y extremadamente severos.
- El % de células Treg naturales disminuyó en los muy graves
- El % de células T CD8+, IFN γ + se incrementó tanto en pacientes graves como extremadamente severos
- El % de células T CD4+ IFN γ aumentó en pacientes extremadamente severos.
- La activación de las células DC y B disminuyó en pacientes muy graves

Start of pneumonia

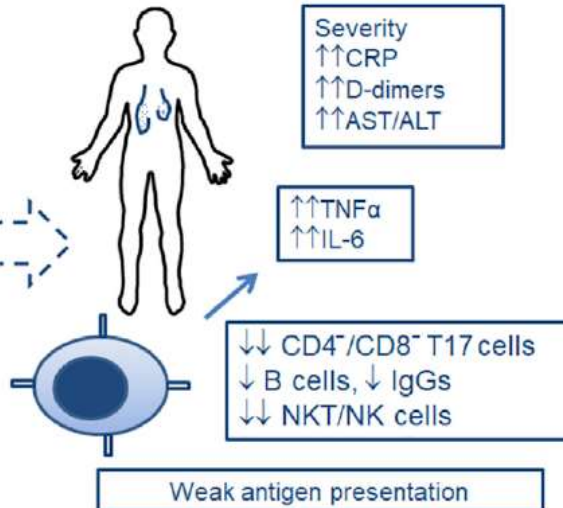
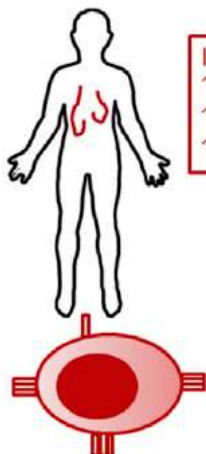


Respiratory failure



IL-1 β

Infiltrates
↑CRP
↑D-dimers
↑AST/ALT



IL-6

Please cite this article in press as: Giamarellos-Bourboulis et al., Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure, Cell Host & Microbe (2020), <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>

Cell Host & Microbe

Clinical and Translational Report

Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure

Los pacientes COVID-19 severos muestran una desregulación inmune o síndrome de activación macrófaga

La insuficiencia respiratoria grave se asocia con un descenso más profundo en la expresión de HLA-DR en los monocitos CD14+

La citopenia CD4⁺ y células NK es típico de los pacientes severos

El bloqueo de IL-6 (Tocilizumab) revierte parcialmente el síndrome de desregulación inmune

Dinámica de la respuesta de anticuerpos

- La infección por SARS-CoV-2 induce la producción de IgG contra la proteína N que puede ser detectada en el suero tan pronto como el día 4 después del inicio de la enfermedad y con la mayoría de los pacientes seroconvirtiendo el día 14.
- SARS (por ej. Epidemia de 2003)
- Según los ensayos de IFI y ELISA, en el 89% de los pacientes recuperados, se detectaron anticuerpos IgG específicos y neutralizantes 2 años después de la infección por SARS.
- Además, se detectó el pico de IgM específica en el noveno día después de la enfermedad y el cambio de clase a IgG en la segunda semana.
- Durante el seguimiento a largo plazo en sobrevivientes, la IgG solo fue detectable en pacientes recuperados a los 6 años después de la infección por SARS, lo que sugiere que también se encontrarían niveles decrecientes de células B de memoria contra el SARS-CoV-2.

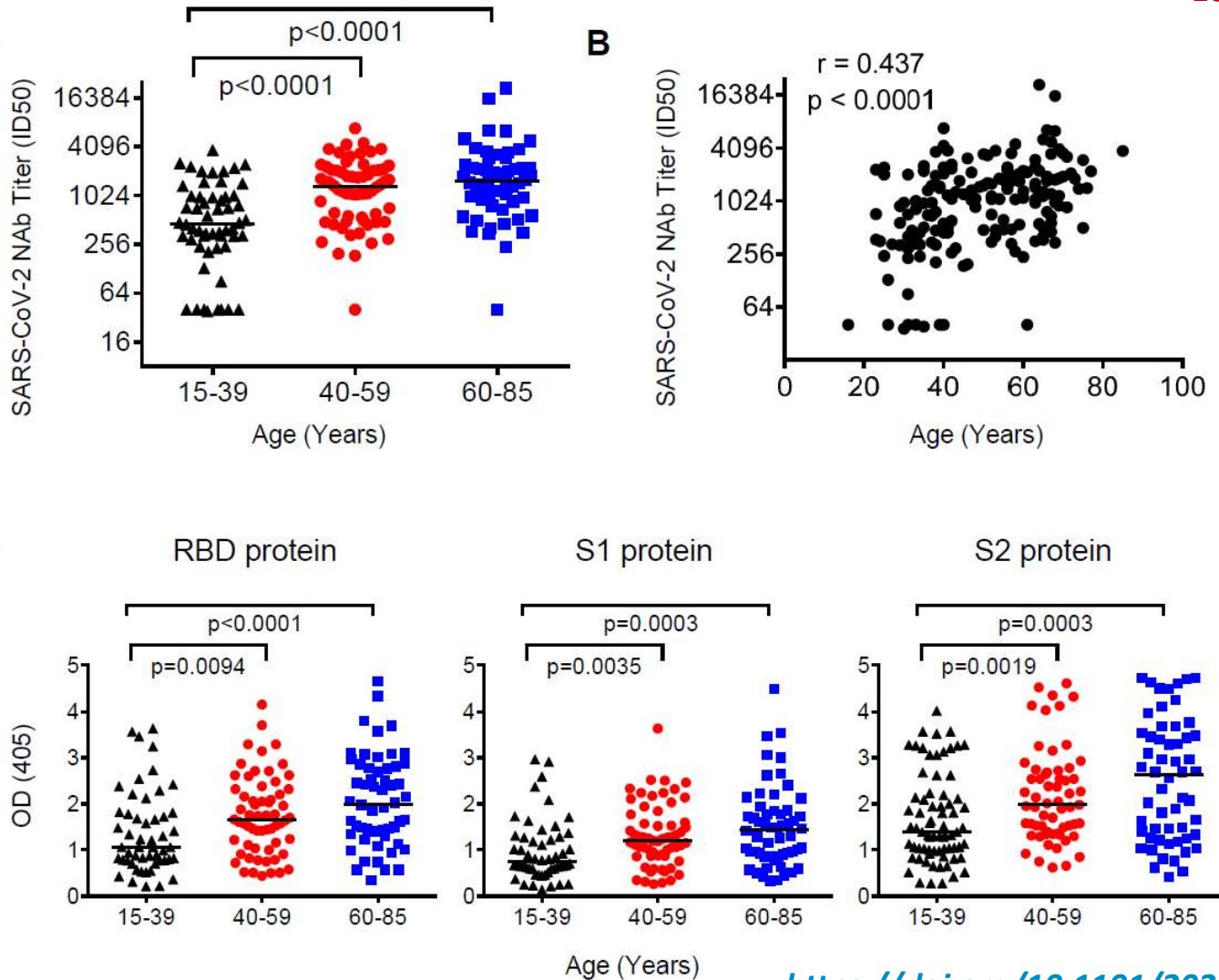
Los anticuerpos neutralizantes (ACn)

Los pacientes añosos y de mediana edad recuperados desarrollaron mayores niveles de ACn hacia SARS450 CoV-2.

A
Títulos de ACn (diferencias evaluadas t test).

B
La correlación entre la edad de los pacientes y los títulos de

C
Niveles de Ac anti RBD, S1, o S2 en los 3 grupos de pacientes



<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>

Table 2. Performance of different detections in samples at different time since onset of patients. **COVID19**

Days after onset	n	RNA		Ab		IgM		IgG		RNA+Ab	
		n(+)	Sensitivity (% , 95%CI)	n(+)	Sensitivity (% , 95%CI)	n(+)	Sensitivity (% , 95%CI)	n(+)	Sensitivity (% , 95%CI)	n(+)	Sensitivity (% , 95%CI)
Total	173	112 [§]	67.1 (59.4, 74.1)	161	93.1 (88.2, 96.4)	143	82.7 (76.2, 88)	112	64.7 (57.1, 71.8)	172	99.4 (96.8, 100.0)
1-7	94	58 [§]	66.7 (55.7, 76.4)	36	38.3 (28.5, 48.9)	27	28.7 (19.9, 39.0)	18	19.1 (11.8, 28.6)	74	78.7 (69.1, 86.5)
8-14	135	67 [§]	54.0 (44.8, 63.0)	121	89.6 (83.2, 94.2)	99	73.3 (65.0, 80.6)	73	54.1 (45.3, 62.7)	131	97.0 (92.6, 99.2)
15-39	90	25 [§]	45.5 (32.0, 59.5)	90	100.0 (96.0, 100.0)	83 [*]	94.3 (87.2, 98.1)	71 [#]	79.8 (69.9, 87.6)	90	100.0 (96.0, 100.0)

* Two patients missed IgM tests due to inadequate plasma samples. # One patient missed IgG tests due to inadequate plasma samples. § There were 7, 11 and 35 patients had not been performed RNA testing during the 1-7 onset day, 8-14 onset day and 15-39 onset day, respectively.

Clinical Infectious Diseases, ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>



A

Tiempo de aparición de anticuerpos en plasma IgM, IgA e IgG contra SARS-CoV-2 (ELISA) de pacientes hospitalizados. Las muestras para la detección de anticuerpos IgM e IgA se seleccionaron de pacientes con fiebre o síntomas infecciosos respiratorios dentro de los 7 días. Las muestras para la detección de anticuerpos IgG se seleccionaron de todos los pacientes positivos.

B

Niveles de anticuerpos IgM, IgA e IgG contra el SARS-CoV-2 en muestras de plasma después del inicio de los síntomas. Los títulos de anticuerpos se expresan como media geométrica

ELISA IgM diagnóstico

A

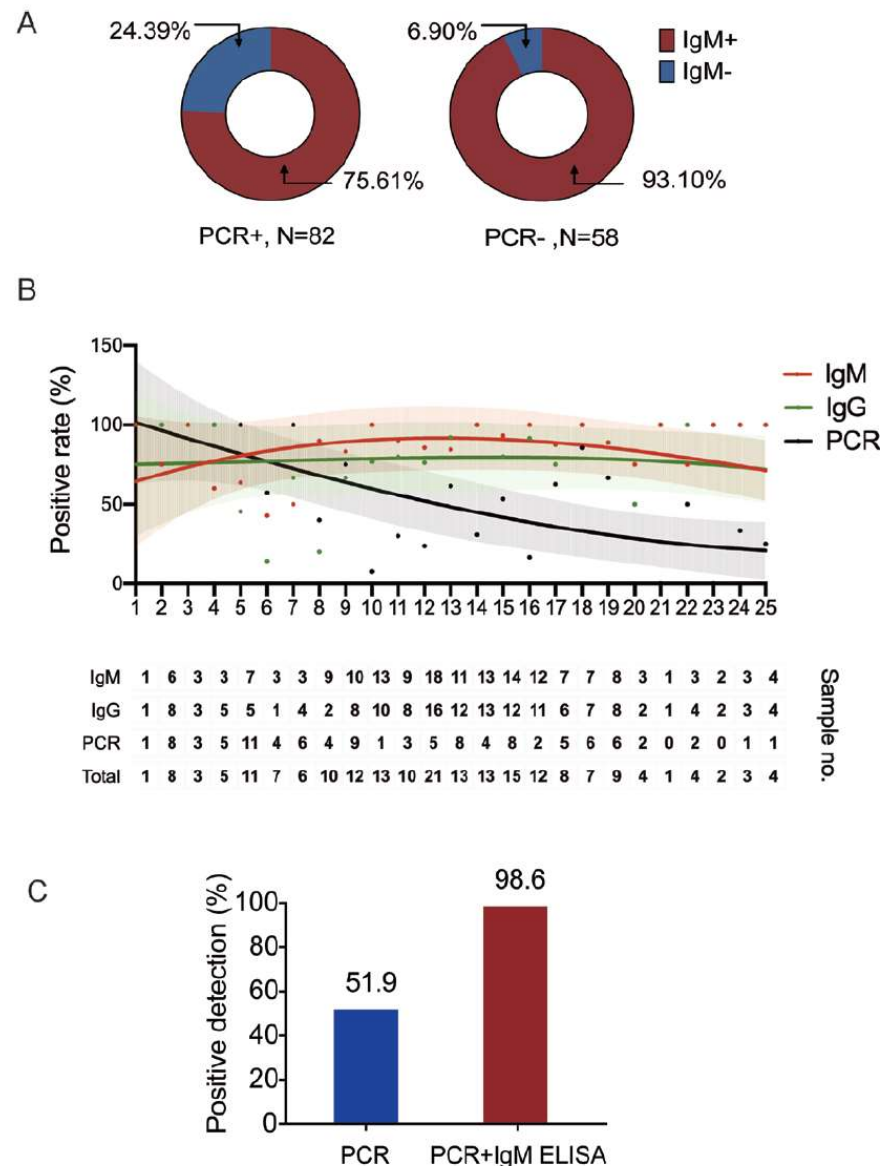
Detección en pacientes con PCR positiva (82 casos) o que negativos para el virus (58 casos). **IgM+**; **IgM-**

B

Curva ajustada de la detección positiva por PCR e ELISA IgM o IgG en diferentes días después del inicio de los síntomas (programa *Fit Spline* de *Graphpad*). Los IC 95% (en gris) se muestran para cada curva. Los puntos en el panel superior representan tasas positivas de PCR e ELISA IgM o IgG en cada punto de tiempo. La tabla inferior muestra el número de muestras+ en cada punto de tiempo. La primera intersección del método de PCR y el ELISA IgM fue a los 5,5 días.

C

La tasa de detección positiva de casos: PCR vs. PCR más ELISA para IgM, cuando se combinan llegan casi al 99%.



El lado indeseable de la inmunidad por ACs

- Dos estudios, basados en el análisis de 222 y 173 pacientes con COVID-19, informaron que aquellos con enfermedad grave tenían una mayor respuesta de IgG y un título más alto de anticuerpos totales.
- Quizás exista una posible potenciación dependiente de anticuerpos (ADE) en la infección por SARS-CoV-2.
- Los efectos inmunopatológicos de ADE se han observado en varias infecciones virales, caracterizadas como una facilitación de la entrada viral e inducción de respuesta inflamatoria severa.
- *Zhang, B. et al. Immune phenotyping based on neutrophil- to lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048> (2020).*
- *Zhao, J. et al. Antibody responses to SARS- CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin. Infect. Dis. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344> (2020)*

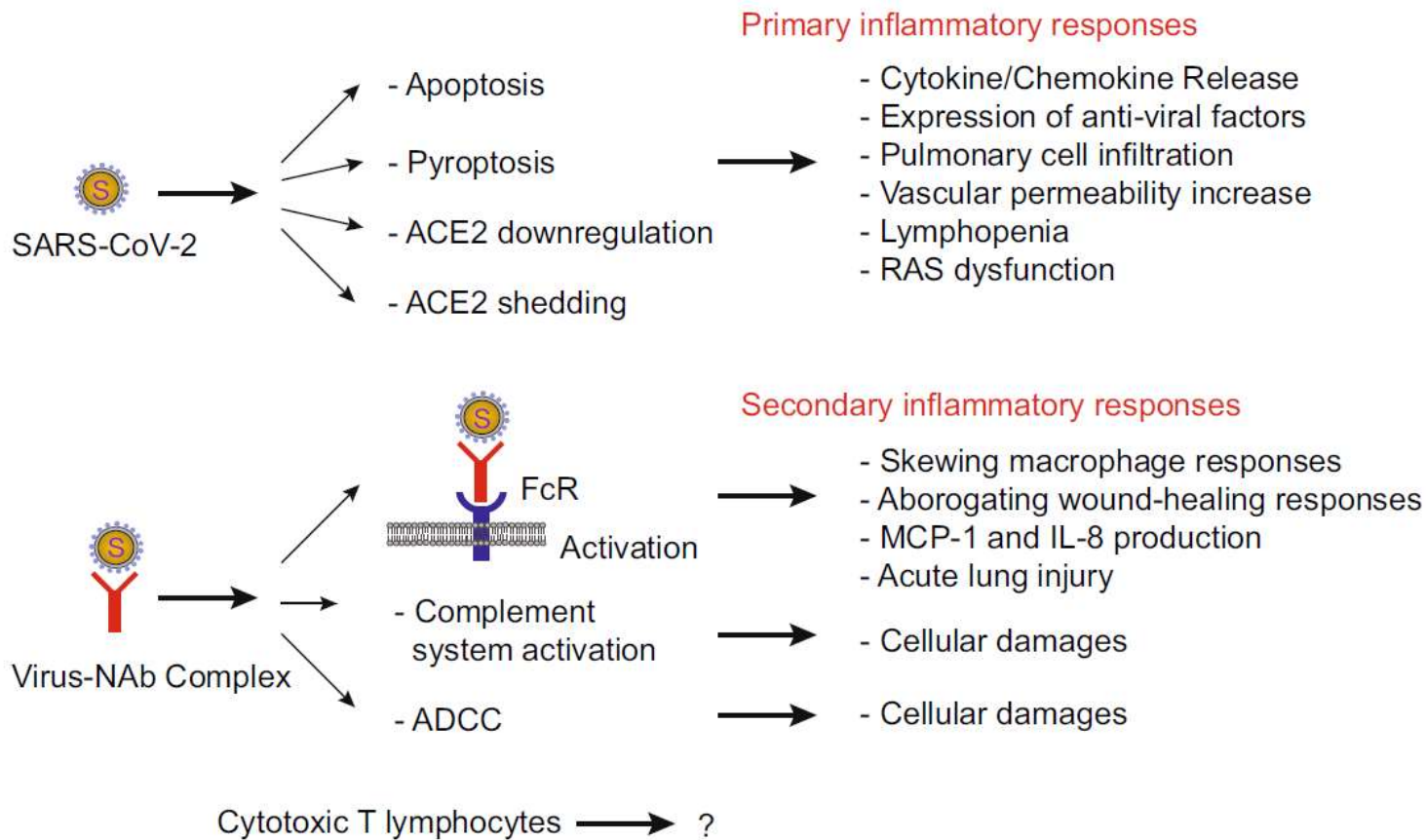
¿Veremos protección o reinfección en COVID-19?

- Un estudio en 4 macacos Rhesus infectados con SARS-CoV-2, DOS reinfectados tras la recuperación confirmada
- En la infección primaria, se detectó replicación viral en nariz, faringe, pulmones e intestino, con evidencia histopatológica de daño pulmonar
- Los sueros recogidos de los monos recuperados antes de la reinfección mostraron actividad neutralizante contra el SARS-CoV-2
- Tras la reinfección, los hisopados nasofaríngeos o anales (-), y los monos reinfectados no mostraron ningún signo de recurrencia de COVID-19
- La inmunidad adquirida por la infección primaria con SARS-CoV-2 puede proteger de una exposición posterior al virus
- <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226> (2020)

LOS MECANISMOS DEL DAÑO

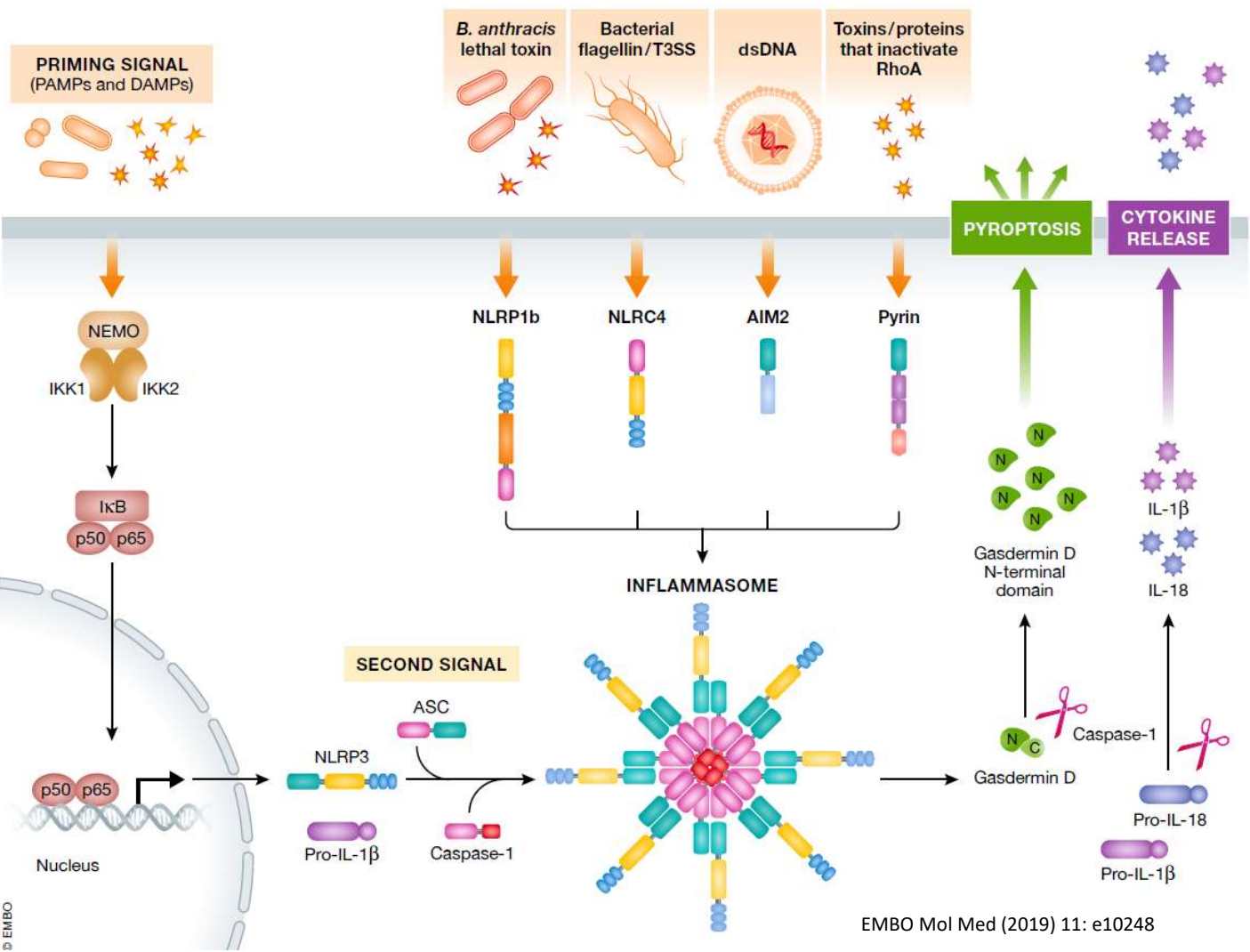
TIPOS DE MUERTE CELULAR

- Apoptosis
- Necrosis incidental
- Necrosis con alguna programación
 - Piroptosis
 - Necroptosis
 - Parthanatos
 - Ferroptosis
 - Oxitosis
 - Netosis
 - Necrosis secundaria

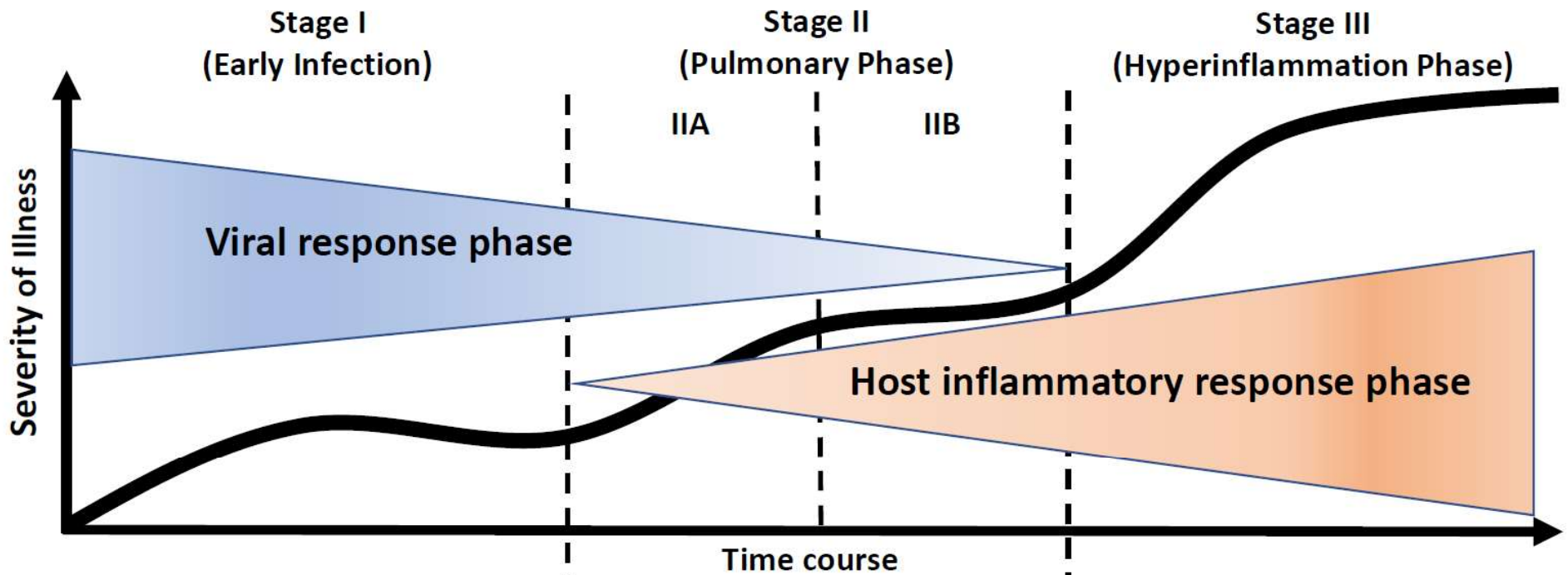


Las respuestas inflamatorias 1rias ocurren poco después de producida la infección viral, antes de la aparición de ACs (Nab). Estas respuestas son impulsadas por la replicación viral, la downregulación de ACE2 mediada por el virus + su desprendimiento, y la respuesta antiviral del individuo.

Las respuestas inflamatorias 2rias comienzan con la generación de inmunidad adaptativa y NAb. El complejo virus-NAb también puede desencadenar respuestas inflamatorias mediadas por FcR y lesión aguda pulmonar



La activación del inflammasoma por NLRP3 implica un mecanismo en 2 pasos. La señal de cebado se detecta mediante PRR de la membrana, incluidos los TLR y los receptores de lectina de tipo C que induce la transcripción de NLRP3 y la proteína precursora pro-IL-1 β , y controla las modificaciones postraduccionales para la activación de NLRP3. La segunda señal necesaria para la formación de inflammasomas, depende de la oligomerización y posterior activación de procaspasa-1. La caspasa-1 activa escinde pro-IL-1 β y pro-IL-18 \rightarrow secreción de IL-1 β e IL-18. Además, la caspasa-1 puede escindir gasdermina, liberando su fragmento N-terminal que se transloca a la membrana plasmática, lo que induce la formación de poros y la muerte celular piroptótica.



Clinical Symptoms

Laboratory Signs

Mild constitutional symptoms
Fever >99.6°F
Dry Cough, diarrhea, headache

Lymphopenia, increased prothrombin time, increased D-Dimer and LDH (mild)

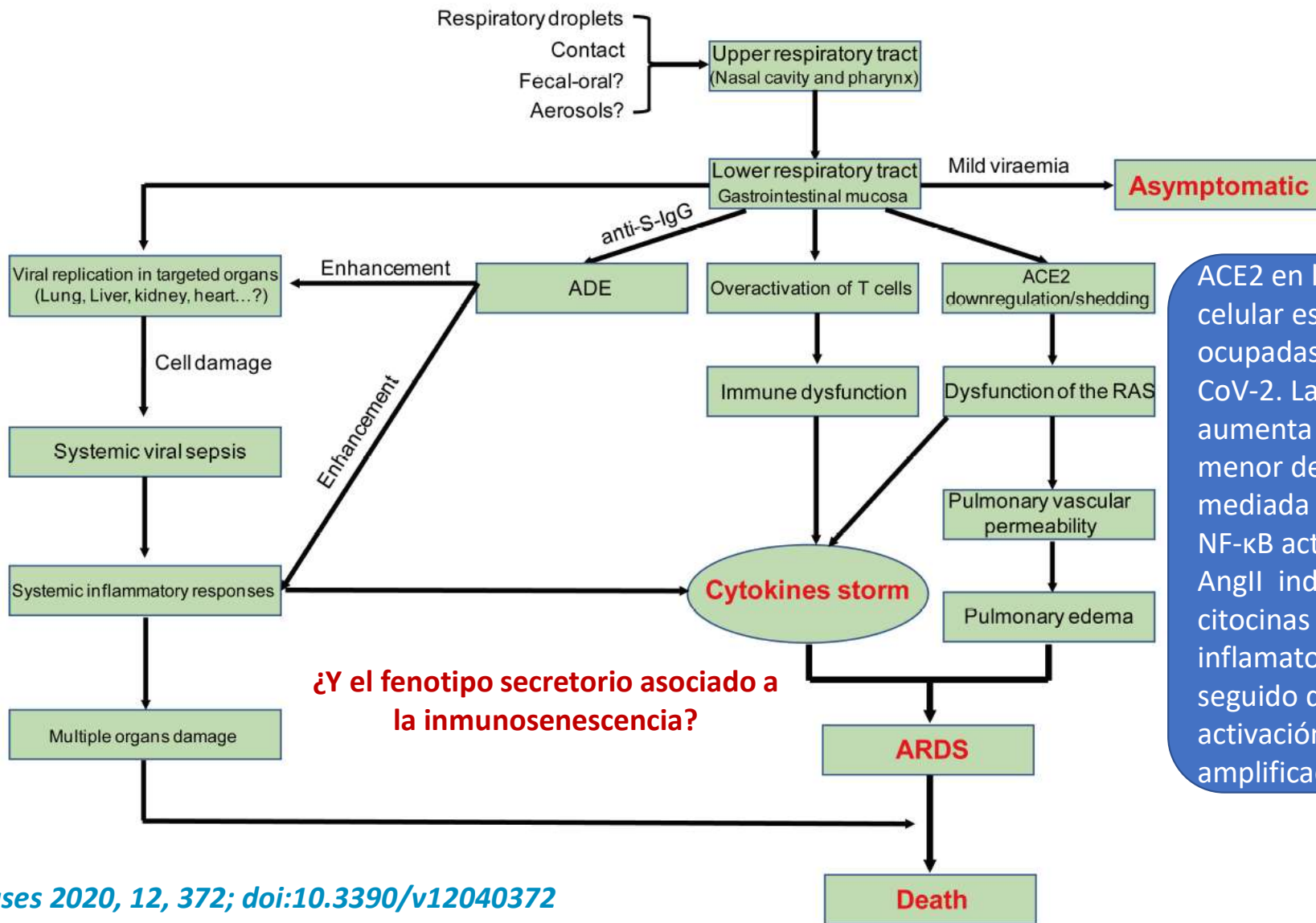
Shortness of Breath
Hypoxia ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg)

Abnormal chest imaging
Transaminitis
Low-normal procalcitonin

ARDS
SIRS/Shock
Cardiac Failure

Elevated inflammatory markers (CRP, LDH, IL-6, D-dimer, ferritin)
Troponin, NT-proBNP elevation

Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transpl doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012



ACE2 en la superficie celular están ocupadas por SARS-CoV-2. La AngII aumenta en suero → menor degradación mediada por ACE2. NF-κB activado y el AngII induce citocinas inflamatorias, seguido de la activación del amplificador de IL-6

Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19

Cardiovascular complications are rapidly emerging as a key threat in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in addition to respiratory disease. The mechanisms underlying the disproportionate effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection on patients with cardiovascular comorbidities, however, remain incompletely understood.^{1,2}

SARS-CoV-2 infects the host using the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is expressed in several organs, including the lung, heart, kidney, and intestine. ACE2 receptors are also expressed by endothelial cells.³ Whether vascular derangements in COVID-19 are due to endothelial cell involvement by the virus is currently

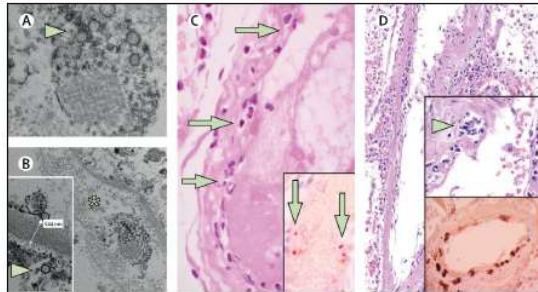


Figure: Pathology of endothelial cell dysfunction in COVID-19
(A, B) Electron microscopy of kidney tissue shows viral inclusion bodies in peritubular space and viral particles in endothelial cells of the glomerular capillary loops. Aggregates of viral particles (arrow) appear with dense circular surface and lucid centre. The asterisk in panel B marks peritubular space consistent with capillary containing viral particles. The inset in panel B shows the glomerular basement membrane with endothelial cell and a viral particle (arrow; about 150 nm in diameter). (C) Small bowel resection specimen of patient 3, stained with haematoxylin and eosin. Arrows point to dominant mononuclear cell infiltrates within the intima along the lumen of many vessels. The inset of panel C shows an immunohistochemical staining of caspase 3 in small bowel specimens from serial section of tissue described in panel D. Staining patterns were consistent with apoptosis of endothelial cells and mononuclear cells observed in the haematoxylin-eosin-stained sections, indicating that apoptosis is induced in a substantial proportion of these cells. (D) Post-mortem lung specimen stained with haematoxylin and eosin showed thickened lung septa, including a large arterial vessel with mononuclear and neutrophilic infiltration (arrow in upper inset). The lower inset shows an immunohistochemical staining of caspase 3 on the same lung specimen; these staining patterns were consistent with apoptosis of endothelial cells and mononuclear cells observed in the haematoxylin-eosin-stained sections. COVID-19: coronavirus disease 2019.



Published Online
April 17, 2020
[https://doi.org/10.1016/j.50140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/j.50140-6736(20)30937-5)

Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes

Denis Doyen, Pamela Mocerì, Dorothée Ducreux, Jean Dellamonica

A 69-year old man, from Lombardy, Italy, was admitted to our unit because of acute respiratory distress syndrome that required mechanical ventilation; he was in Nice, France, on holiday. He had previously been fit and well; he had a history of hypertension controlled with bisoprolol 2.5 mg/day. He initially reported vomiting and diarrhoea, and 7 days afterwards, he came to our emergency department with a cough, fever of 39°C, and dyspnoea. He was immediately transferred to our intensive care unit (ICU) because of the respiratory distress syndrome and severe hypoxia. Investigations found a haemoglobin concentration of 15.4 g/dL, a platelet count of 187×10^9 per L, and a leucocyte count of 14.9×10^9 per L (neutrophils 89%, lymphocytes 7%, monocytes 4%, and no eosinophils or basophils 0%). His blood pH was 7.27, partial pressure of carbon dioxide was 45.3 mm Hg, partial pressure of oxygen was 146 mm Hg, and peripheral oxygen saturation was 98.2%.

myocarditis—including parvovirus B19, human herpes virus, Epstein-Barr virus, enterovirus, cytomegalovirus, adenovirus, HIV, and hepatitis C virus—were negative. We therefore concluded that SARS-CoV-2 infection was the most likely cause of our patient's myocarditis. We gave the patient hydrocortisone at day 11 for 9 days with the aim of reducing inflammation—particularly of the myocardium. The patient was weaned off mechanical ventilation and discharged from the ICU after 3 weeks.

We believe this comprehensive description of myocarditis associated with COVID-19 confirms the importance of recent data reporting acute cardiac injury in almost a fifth of patients, with a 50% survival rate. It is recommended that troponin is not routinely measured in patients with COVID-19. However, physicians need to pay heed to the possibility of myocarditis in cases of COVID-19: in cases with high GRACE scores and dynamic ECG changes, usual guidelines to exclude the possibility of an acute



Published Online
April 23, 2020
[https://doi.org/10.1016/j.50140-6736\(20\)30912-0](https://doi.org/10.1016/j.50140-6736(20)30912-0)

Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France (D Doyen MD, J Dellamonica PhD); UR2CA, Unité de Recherche Clinique Côte d'Azur, Nice, France (D Doyen, P Mocerì PhD, J Dellamonica); Cardiology Department, Centre Hospitalier, Université de Nice, Nice, France (P Mocerì); and Department of Radiology, Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier, Université de Nice, Nice, France (D Ducreux MD)

Correspondence to:

Otros aspectos de la fisiopatología

Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19

Physicians are receiving a great deal of information regarding how to care for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). We would like to offer further information about thromboprophylaxis that we believe is worth considering when treating patients who have been admitted to hospital with COVID-19.

patients in hospitals. Trial subgroup analyses, in which increased D-dimer concentration or admission to hospital with infection (particularly pneumonia) were incorporated as variables, show that extended thromboprophylaxis with direct oral anticoagulants has benefit compared with routine in-hospital thromboprophylaxis with low molecular weight heparin.³ Finally, empirical anticoagulation has been associated with improved thrombotic event-free survival in critically ill patients with ARDS due to influenza A

- 1 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 844-47.
- 2 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1054-62.
- 3 Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019; **7**: 317-24.
- 4 Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians



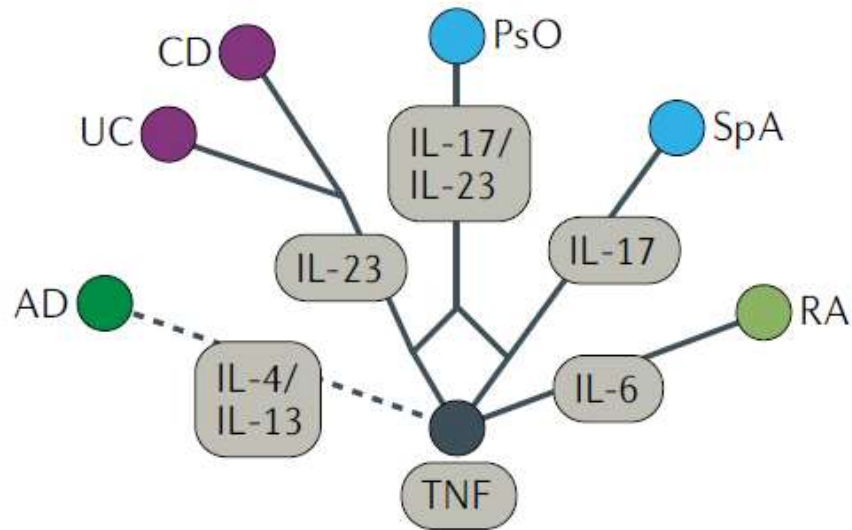
Published Online
April 21, 2020
[https://doi.org/10.1016/j.50140-6736\(20\)30926-0](https://doi.org/10.1016/j.50140-6736(20)30926-0)



COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children

Elena Ciaglia^{1*}, Carmine Vecchione^{1,2} and Annibale Alessandro Puca^{1,3}

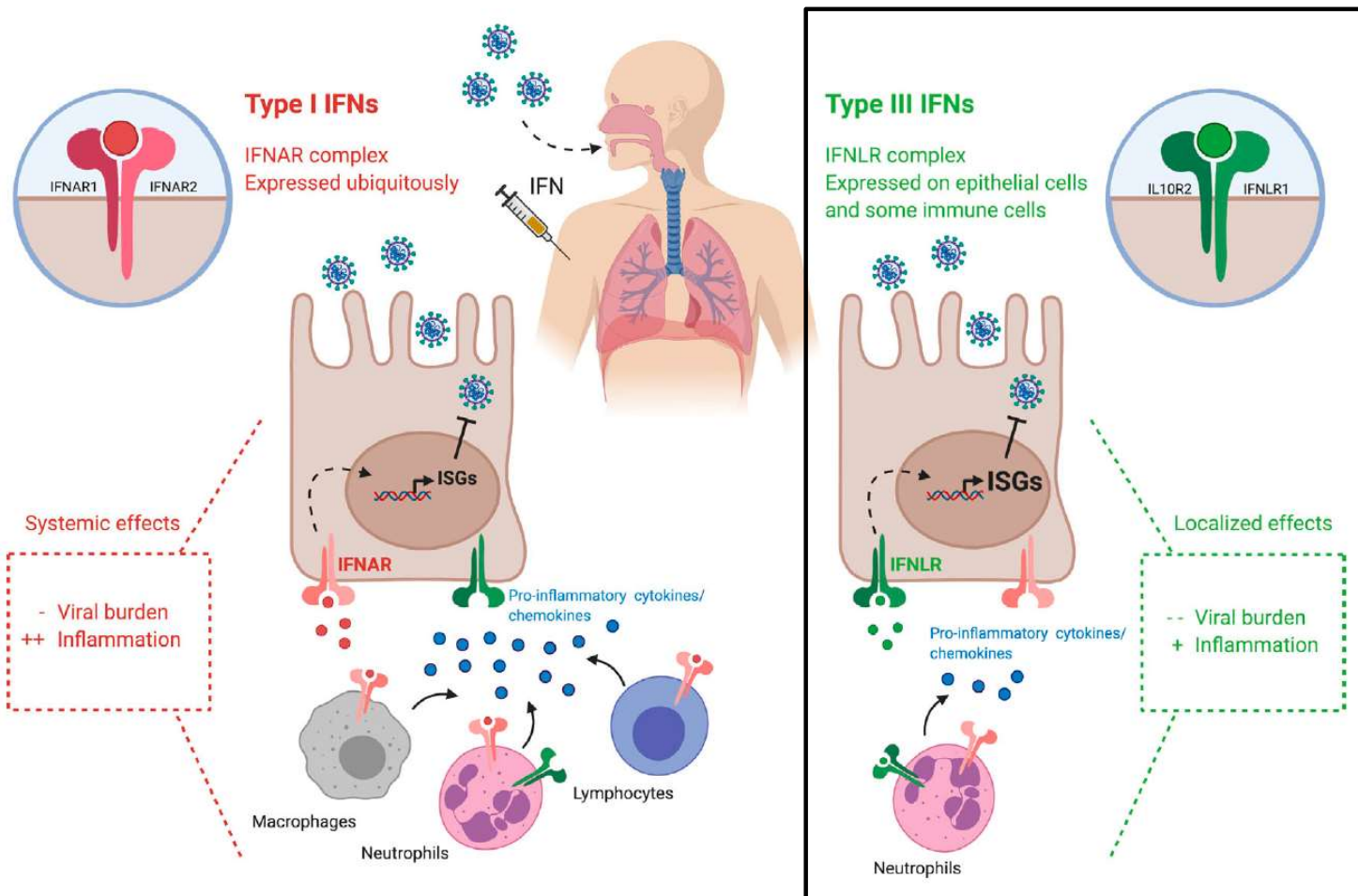
¹ Department of Medicine, Surgery and Dentistry Scuola Medica Salernitana, University of Salerno, Salerno, Italy, ² Department of Vascular Physiopathology, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy, ³ Cardiovascular Research Unit, IRCCS MultiMedica, Milan, Italy



	TNF	IL-6	IL-17	IL-23	IL-4/ IL-13	JAK1/ JAK3
Viral	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Bacterial	Red	Red	Green	Green	Green	Red
Fungal	Red	Green	Red	Green	Green	Green
Macrophages, PMNs	Red	Red	Green	Green	Green	Red
T cells	Green	Green	Red	Red	Red	Red

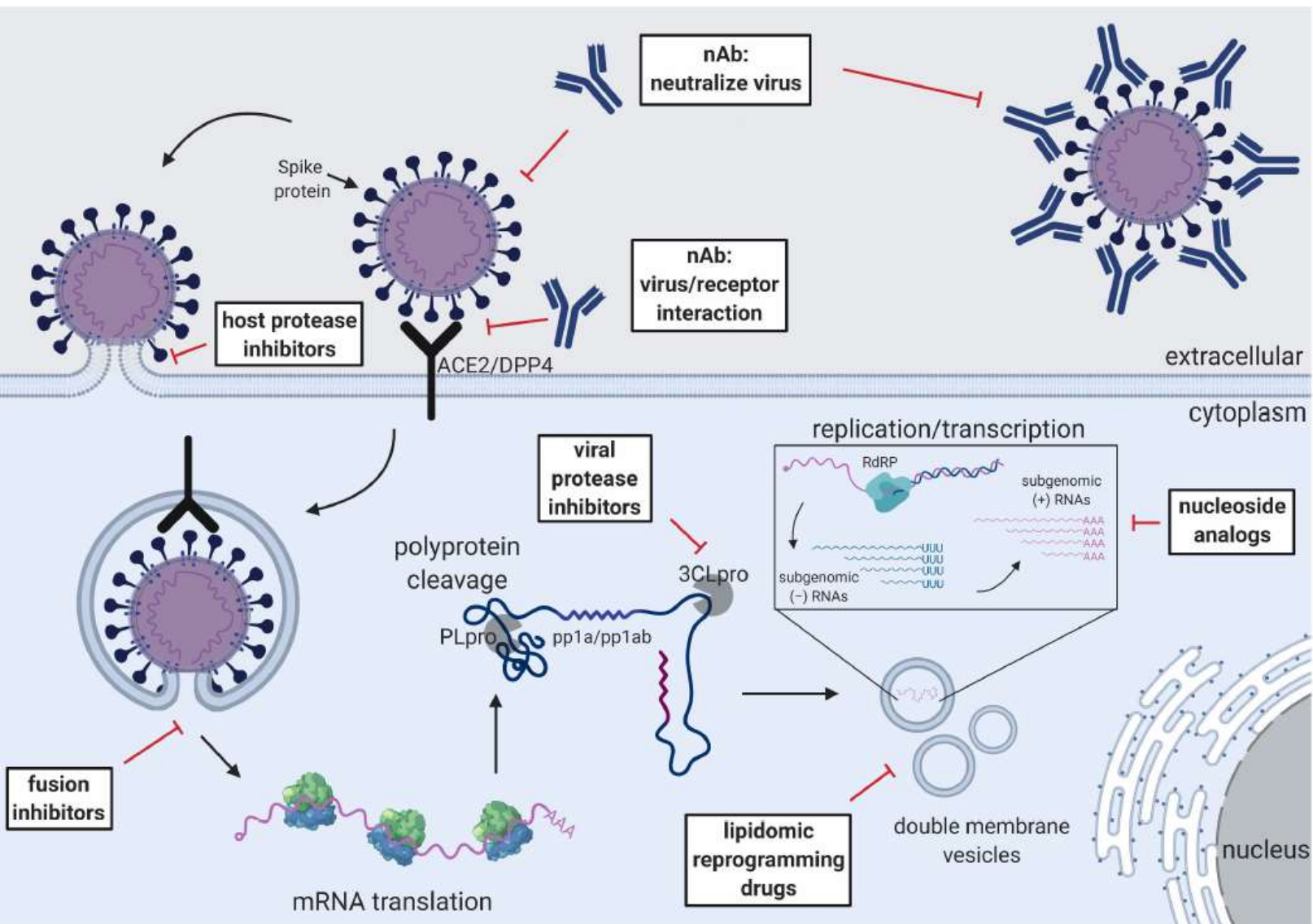
Un "árbol de citocinas" para las enfermedades inflamatorias inmunomediadas y la terapia con sus inhibidores

El riesgo de infecciones virales, bacterianas y fúngicas y los efectos sobre las células inmunes circulantes en función de las estrategias de inhibición de citocinas se indican a continuación (rojo → riesgo, verde → no riesgo).



La señal de IFN tipo I (IFN- α β) es a través de un complejo receptor heterodimérico, IFNAR (subunidad IFNAR1 e IFNAR2). La activación de IFNAR desencadena respuestas proinflamatorias \rightarrow estado antiviral. Como IFNAR se expresa en todas las células, la administración de IFN tipo I tiene efectos secundarios sistémicos. Los IFN tipo III (IFN- λ) señalizan a través de un complejo receptor distinto, IFNLR (L10R2 e IFNLR1). IFNLR1 está restringido a células epiteliales y a un subconjunto de células inmunes (PMN).

La administración de IFN tipo III en una etapa temprana daría lugar a una respuesta antiviral localizada a las células epiteliales, reduciendo los efectos secundarios.



Tse LV et al. (2020) The Current and future state of vaccines, antivirals and gene therapies against emerging coronaviruses.

Front Microbiol 11:658. doi: [10.3389/fmicb.2020.00658](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00658)

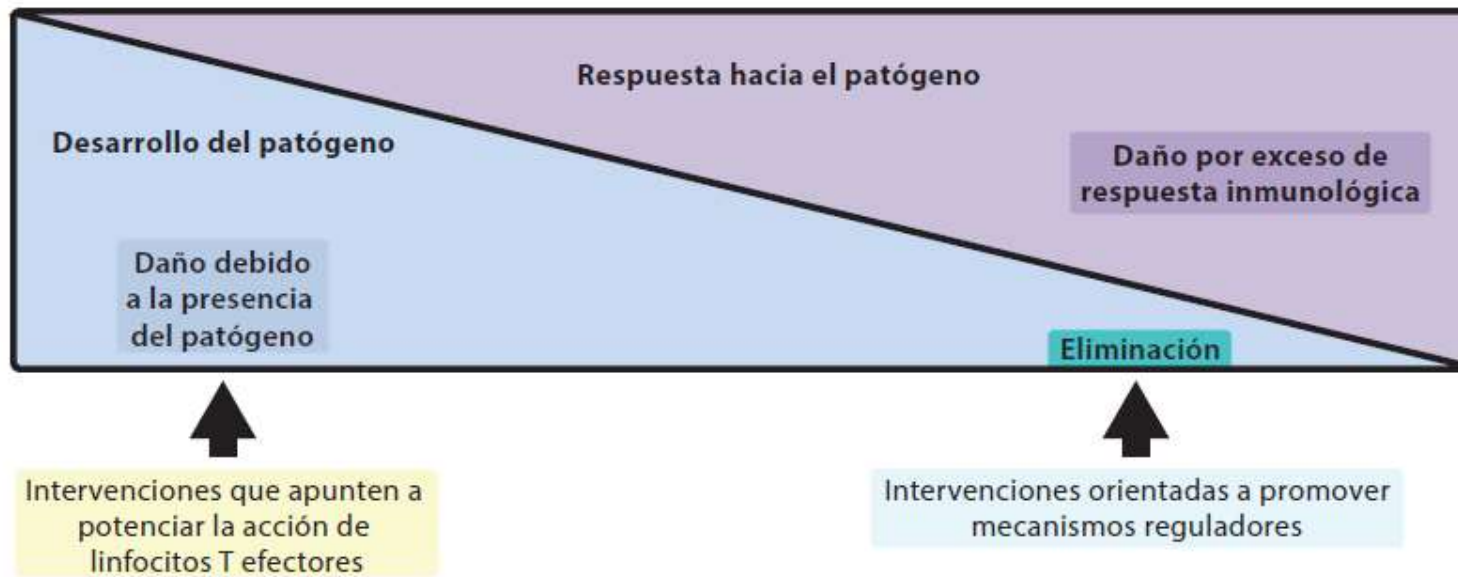


Figura 23-3. Potenciales estrategias de terapias inmunológicas adyuvantes en enfermedades infecciosas

En términos generales, el desarrollo de estrategias de inmunomodulación para el tratamiento de las patologías infecciosas, se mueve en un espectro donde en un extremo se ubica la necesidad de potenciar la resistencia al patógeno, mientras que en el otro polo las pautas de intervención deberían estar orientadas a delimitar una respuesta inmunológica que finalmente es nociva para los tejidos del hospedero.

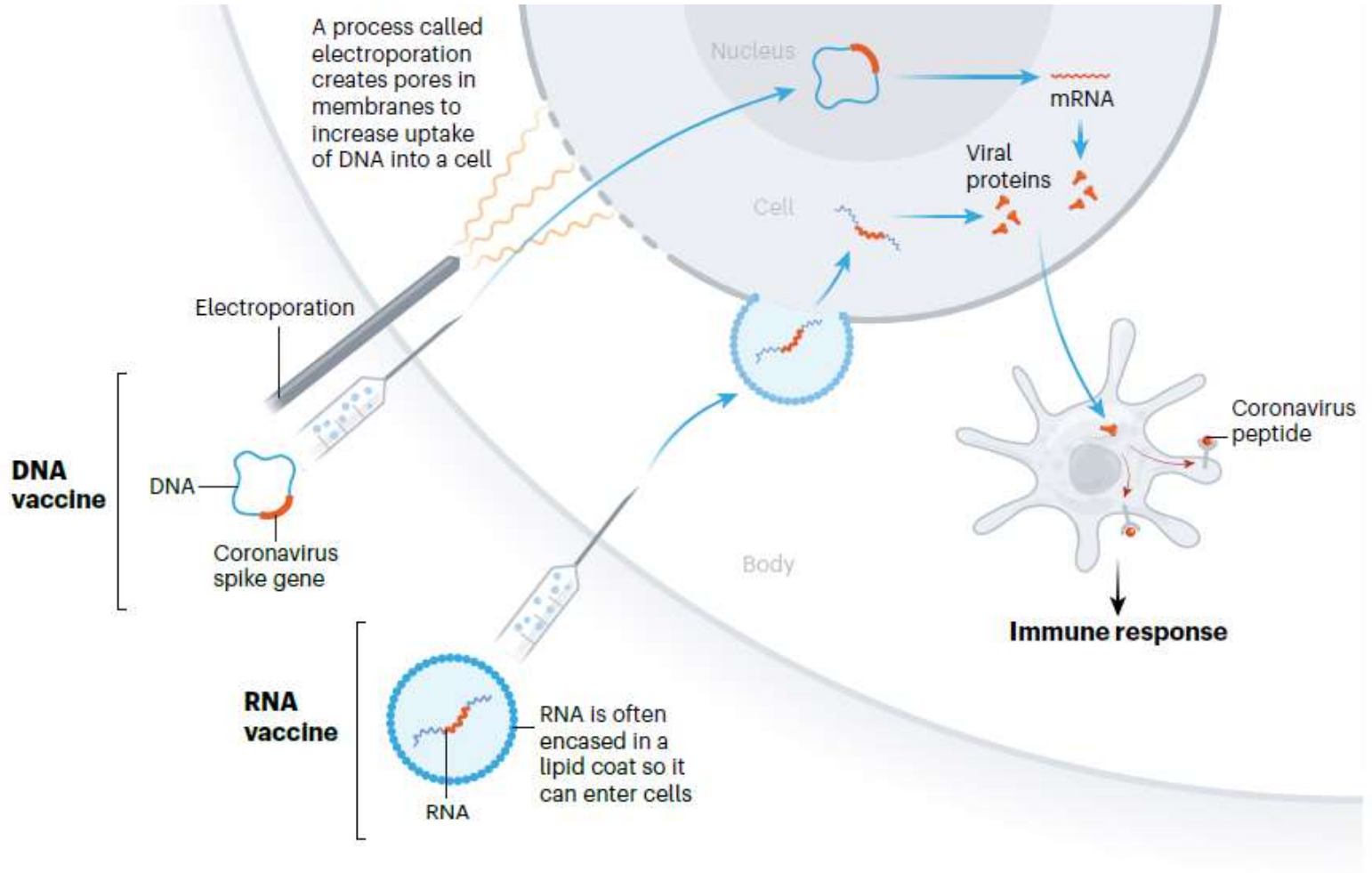
Bottasso O. *Respuesta inmunológica a bacterias. Cap. 23, pp. 434-447. En: Inmunología molecular, celular y Traslacional. Ed.: Pavón Romero L, Jiménez-Martínez MC, Garcés Alvarez ME. Wolters Kluwer, 2016.*

LAS VACUNAS

NUCLEIC-ACID VACCINES

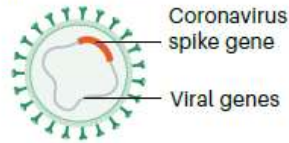
At least 20 teams are aiming to use genetic instructions (in the form of DNA or RNA) for a coronavirus protein that prompts an immune response. The nucleic acid is inserted into human cells, which then churn out copies of the virus protein; most of these vaccines encode the virus's spike protein.

RNA- and DNA-based vaccines are safe and easy to develop: to produce them involves making genetic material only, not the virus. But they are unproven: no licensed vaccines use this technology.



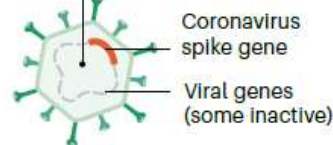
Replicating viral vector (such as weakened measles)

The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.



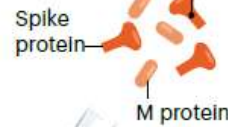
Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.



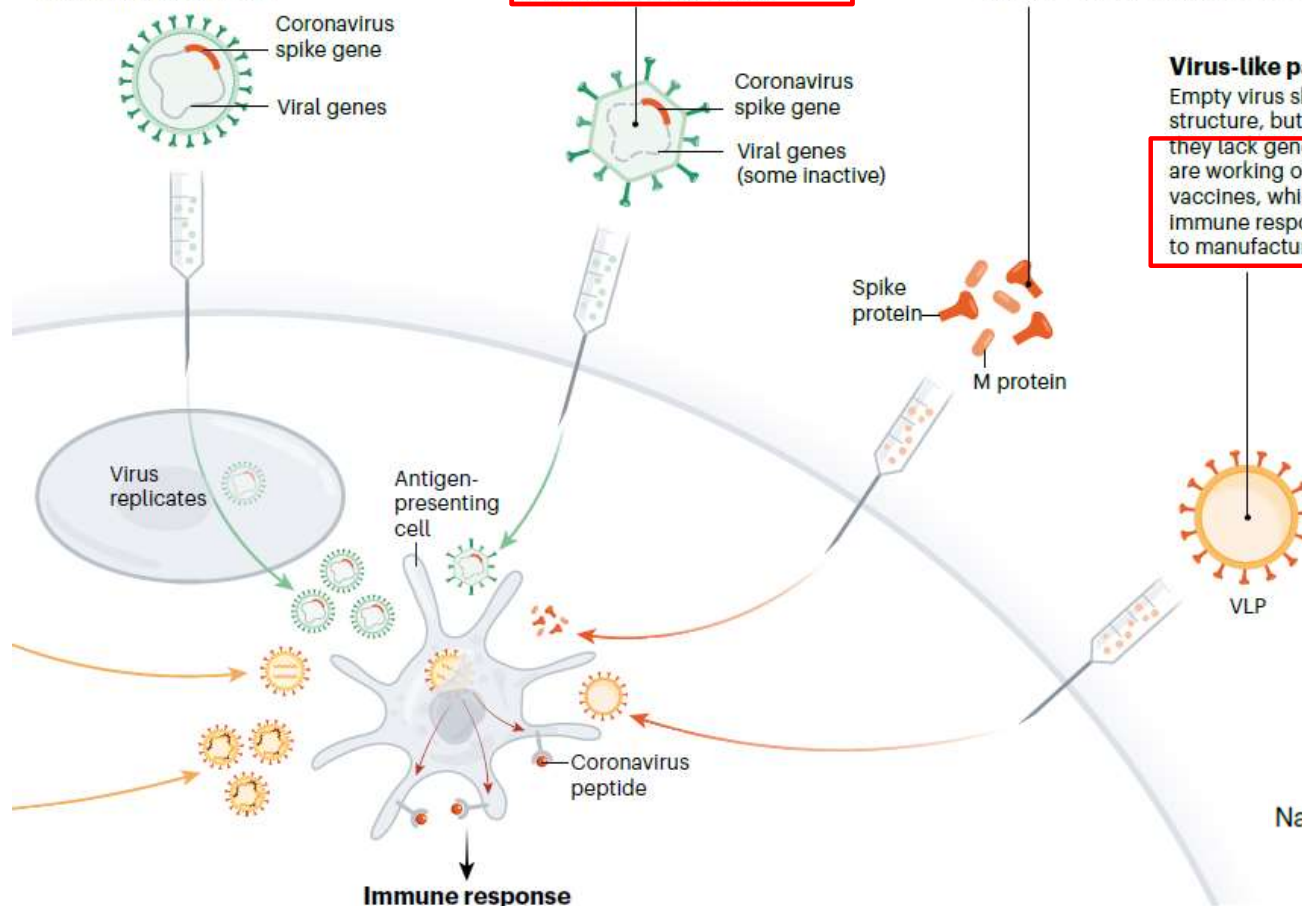
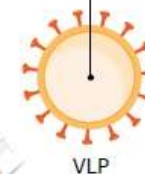
Protein subunits

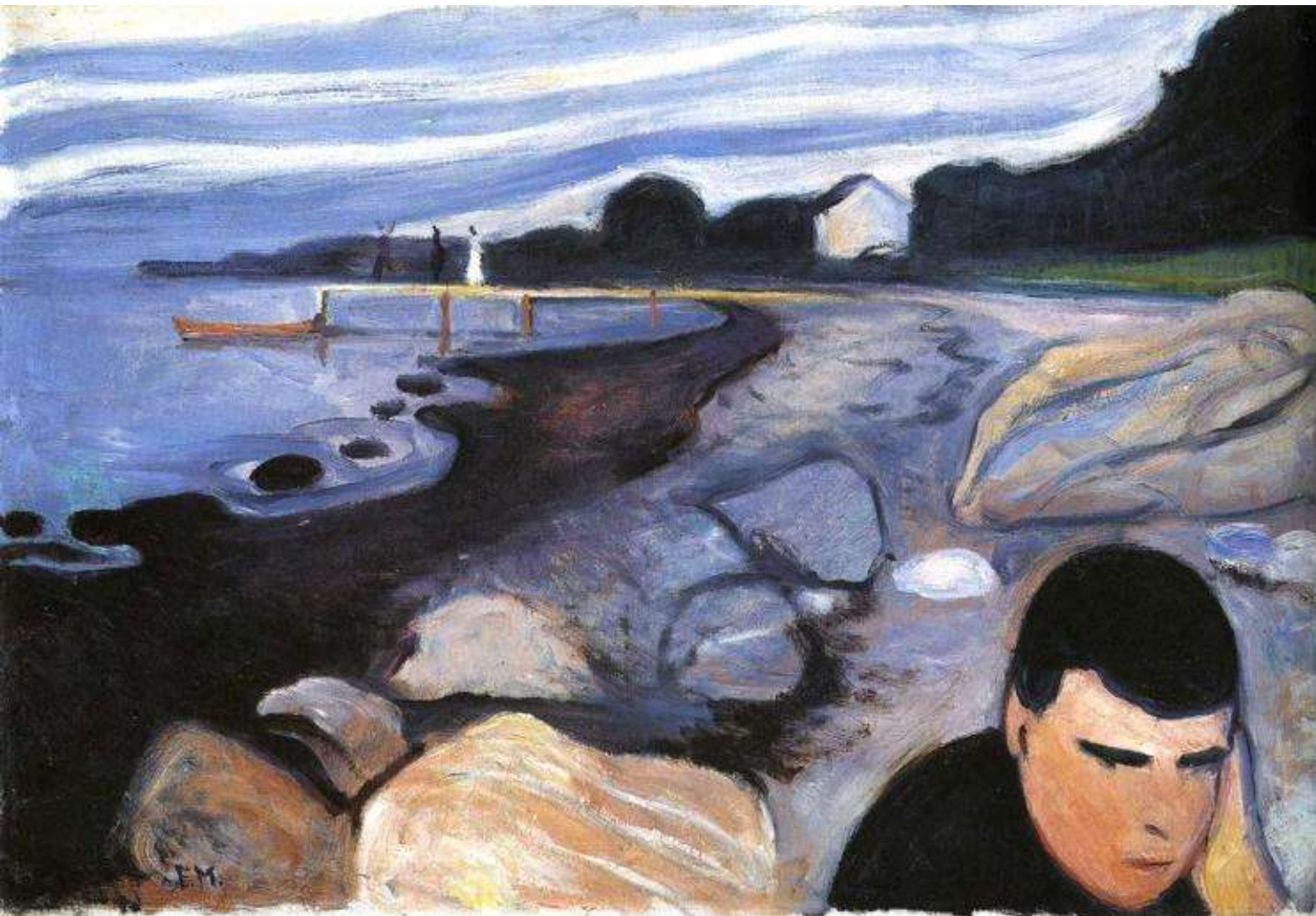
Twenty-eight teams are working on vaccines with viral protein subunits — most of them are focusing on the virus's spike protein or a key part of it called the receptor binding domain. Similar vaccines against the SARS virus protected monkeys against infection but haven't been tested in people. To work, these vaccines might require adjuvants — immune-stimulating molecules delivered alongside the vaccine — as well as multiple doses.



Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.





All scientific work is incomplete – whether it be observational or experimental.

All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time

Hill AB. Proc R Soc Med 1965, 58:295-300.

<https://www.freeart.com/gallery/m/munch/munch80.html>