

IMUNOPATOLOGIA DO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO

Maurício Catau^{38, 39}

Resumo

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

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

³⁸ Investigador Auxiliar e docente de Imunologia e Virologia na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade José Eduardo dos Santos, Mestre em Imunologia Avançada, especialidade de Imunobiotecnologia e Investigação pela Faculdade de Biologia da Universidade de Barcelona, Espanha. <https://orcid.org/0000-0002-6153-2479>. mcatu27@gmail.com

³⁹ Docente de Imunologia, Genética e TCC I e II no Instituto Superior Politécnico Sol Nascente, Departamento de Saúde, Huambo

Introdução

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

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

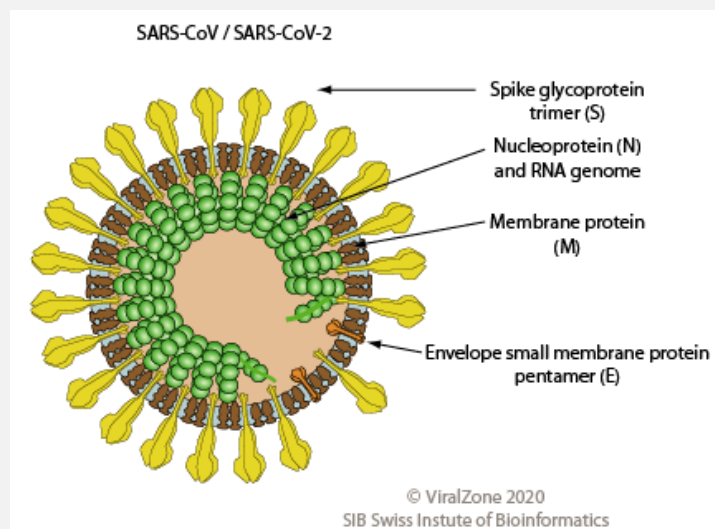


Figura 1: Estrutura do *SARS-CoV-2* e respectivas proteínas de superfície [23].

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

Os coronavírus possuem proteínas estruturais (figura 1) como: a proteína S que é uma proteína de fusão que intermedeia a interação do vírus com a célula hospedeira; a glicoproteína M que é uma proteína de membrana; a proteína de envelope E que é uma pequena proteína com actividades de permeabilização da membrana. Esta proteína joga um papel importante na montagem das novas partículas e tem sido identificada como um factor de virulência para o *SARS-CoV-2*. Já a proteína do nucleocapsídeo N, está envolvida na síntese de RNA e possui acções antagónicas ao Interferão do tipo I [4, 5].

Resposta imunitária contra o *SARS-CoV-2*

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

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

Resposta imune inata ao SARS-CoV-2

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

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

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

O SARS-Cov-2 infecta os macrófagos e estes por sua vez apresentam o vírus às células T. Este processo conduz a activação e diferenciação das células T, incluindo a produção de citocinas associadas com diferentes subtipos de células T como os T auxiliares 17 (Th17), seguido por uma libertação massiva de citocinas para a amplificação da resposta imune [8, 10].

A interacção do SARS-CoV-2 sobre a superfície da célula hospedeira através da proteína S, conduz a aparição do ARN genómico viral no citoplasma da célula hospedeira. Estudos realizados por Channappanavar *et al.* (2016); Cao (2020) e Henderson *et al.*

(2020), evidenciam que após a entrada no epitélio alveolar, o vírus é detectado pelos sensores endossomais (TLR7/8) e sensores citosólicos (RIG/MDA-5) e consequentemente são activados os factores de transcrição IRF3/7 e NF- κ B os quais produzem interferões do tipo I (IFN- α e IFN- β) e citocinas pró-inflamatórias respectivamente [11-13]. A produção de interferão do tipo I é importante afim de aumentar a libertação de proteínas antivirais para a protecção das células não infectadas. Subsequentemente, o vírus através das proteínas E e 3a, activa o sensor de inflamassoma denominado, NLRP3, resultando na secreção da citocina IL-1 β altamente inflamatória [13].

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

Resposta imune adquirida ao SARS-CoV-2

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

Pacientes com COVID-19, têm apresentado linfopenia profunda particularmente nos casos severos. Esta linfopenia é caracterizada por uma drástica redução de células CD4+, CD8+ células B, células *natural killer* (NK), bem como a redução da percentagem de monócitos, eosinófilos e basófilos [14, 15]. Isto sugere que a COVID-19 pode comprometer os linfócitos particularmente os linfócitos T e como consequência o sistema imunitário é afectado negativamente durante o período da doença prejudicando a sua acção contra o vírus.

Outrossim, a imunidade humoral é essencial no controlo da infecção persistente. Estudos em pacientes com COVID-19 têm demonstrado a presença de anticorpos entre

14-21 dias ou mais após os primeiros sintomas o que sugere uma resposta humoral efectiva no controlo do vírus. [16, 17].

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

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

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

O vírus para induzir uma doença tem de ser capaz de escapar-se das defesas do hospedeiro [7]. No caso do *SARS-CoV-2*, durante a replicação o vírus encobre os produtos intermediários virais dentro de uma dupla camada vesicular impedindo a sua detenção pelos PRRs da célula hospedeira. Outrossim, as proteínas virais tais como M e a protéase *PLpro* são capazes de inibir activamente os sensores do hospedeiro afim de prevenir a expressão de Interferões do tipo I inactivando os factores de transcrição IRF3. O vírus também pode bloquear directamente a cascata de sinalização de interferão impedindo a fosforilação de STAT1 e a translocação do complexo STAT1/IRF9, prevenindo deste modo a activação do estado antiviral das células não infectadas e o aumento de resposta do interferão. [20-22].

Conclusões

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

Bibliografia

1. Neher RA, Dyrda R, Druelle V, et al. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. 2020. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150:w20224. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20224>.
2. WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [Online].; 2020 [cited 2020 Abril 19. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; **5**: 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
4. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology*. 5th ed.: Elsevier; 2016.
5. Payne S. *Viruses: From Understanding to Investigation*. 1st ed.: Elsevier; 2018.
6. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*. ; 2016.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
8. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (5). :515-516. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8).
9. Sigrist CJA, Bridge A, Mercier PL. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Research*. 2020;177:104759

10. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104759>.

11. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.

12. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Reviews/Immunology*. 2020;20:269-270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>.

13. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>.

14. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(7):1059-1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.

15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, MD YT, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.

16. Shi Y, Tan M, Chen X, Liu Y, Huang J, Ou J, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736>.

17. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General*

- Virology*. 2020;101(8):791-797. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>.
18. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020b;20:845-848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>.
 19. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Wei Liu 2, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
 20. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020a;26:1200-1204 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.
 21. Li SW, Wang CY, Jou YJ, Huang SH, Hsiao LH, Wan L, et al. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits the TLR7 Signaling Pathway Through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17(5):678. <https://doi.org/10.3390/ijms17050678>.
 22. Lui PY, Wong LYR, Fung CL, Siu KL, Yeung ML, Yuen KS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerging Microbes & Infections*. 2016;5(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.33>.
 23. Oudshoorn D, Rijs K, Limpens RWAL, Groen K, Koster AJ, Snijder EJ, et al. Expression and Cleavage of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus nsp3-4 Polyprotein Induce the Formation of Double-Membrane Vesicles That Mimic Those Associated with Coronaviral RNA Replication. *mBio*. 2017;8(6)e01658-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01658-17>.
 24. Swiss Institute of Bioinformatics. *Viralzone*. [Online].; 2020 [cited 2020 April 19]. Available from: <https://viralzone.expasy.org/9056>.