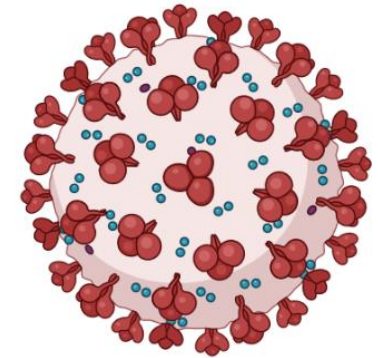


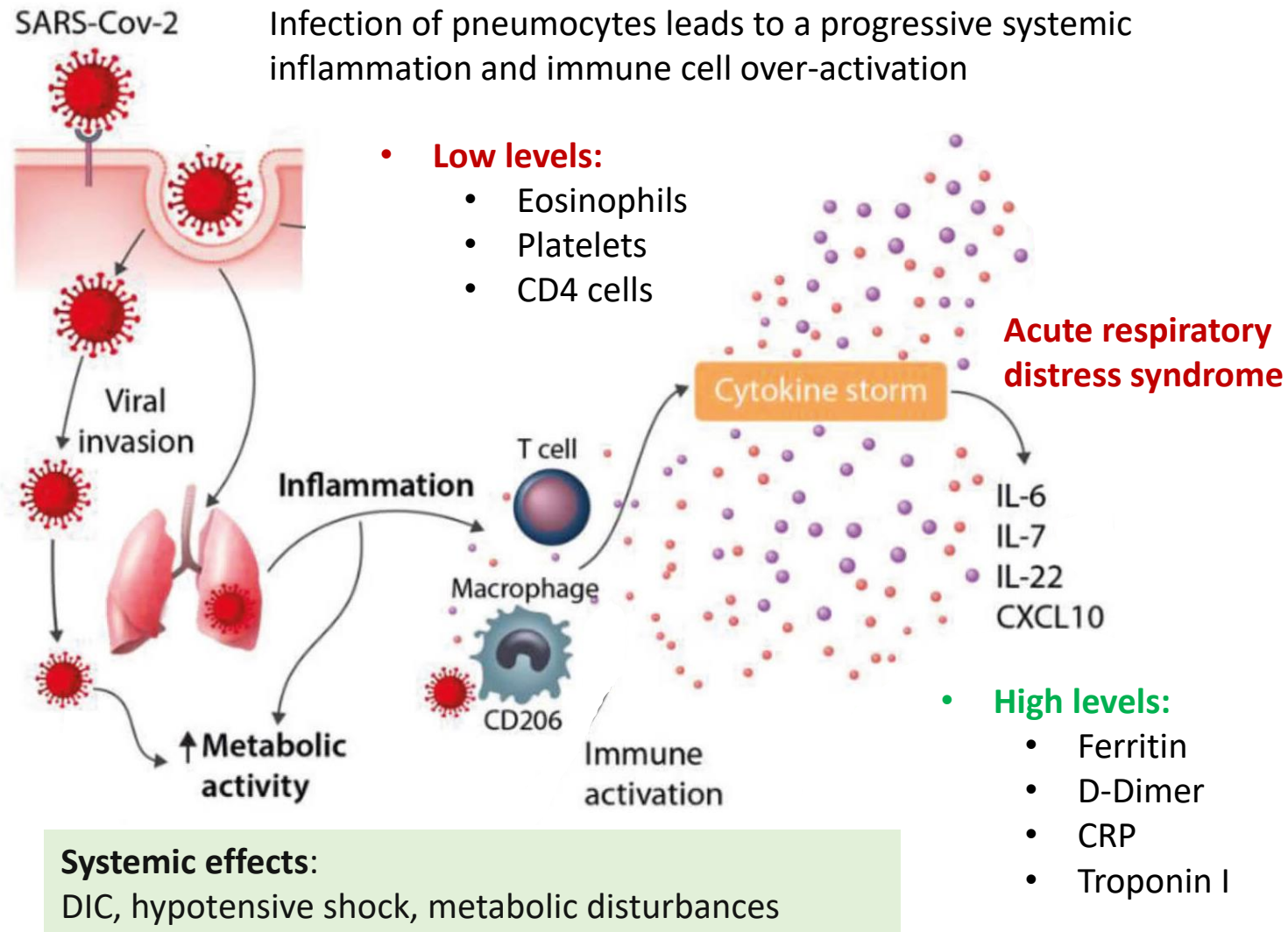
¿Qué hay tras la condición post-COVID-19? El papel del sistema inmunológico

Mayte Coiras

Unidad de Inmunopatología
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III



Implicación del sistema inmunitario en la COVID-19



- Therapeutic effect of glucocorticoids: decreases COVID-19 mortality → **inflammatory process**
- Infection of pneumocytes leads to progressive systemic inflammation: **cytokine storm**
- Cytokines with systemic effects:
 - Disseminated intravascular coagulation
 - Hypotensive shock
 - Metabolic disturbances

Implicación del sistema inmunitario en la COVID-19



Impaired Cytotoxic Response in PBMCs From Patients With COVID-19 Admitted to the ICU: Biomarkers to Predict Disease Severity

Lorena Vigón¹, Daniel Fuertes², Javier García-Pérez¹, Montserrat Torres¹, Sara Rodríguez-Mora¹, Elena Mateos¹, Magdalena Corona³, Adolfo J. Saez-Marín³, Rosa Malo⁴, Cristina Navarro⁵, María Aranzazu Murciano-Antón⁶, Miguel Cervero⁷, José Alcamí¹, Valentín García-Gutiérrez³, Vicente Planelles⁸, María Rosa López-Huertas^{1*} and Mayte Coiras^{1*} on behalf of Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (MGS-COVID)

OPEN ACCESS



Impaired Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in a Spanish Cohort of Patients With COVID-19 Admitted to the ICU

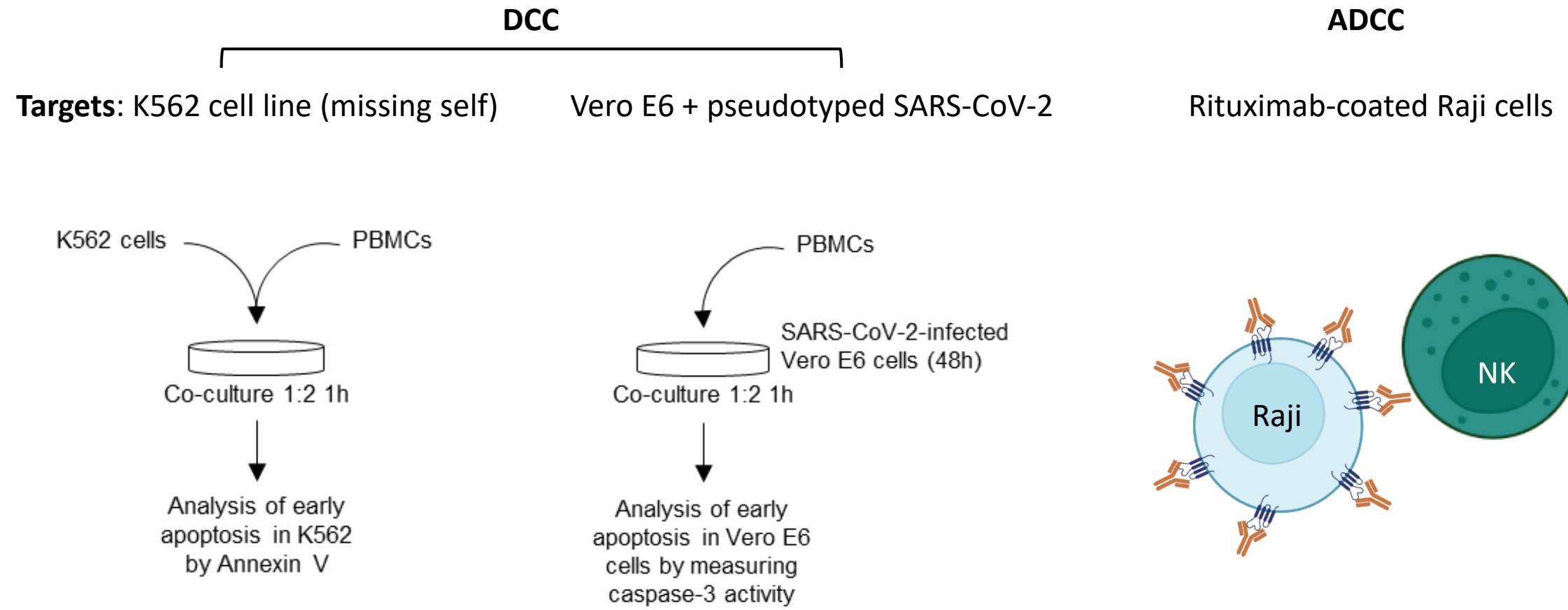
OPEN ACCESS

Edited by:
Lucia Lopalco,
San Raffaele Hospital (IRCCS), Italy

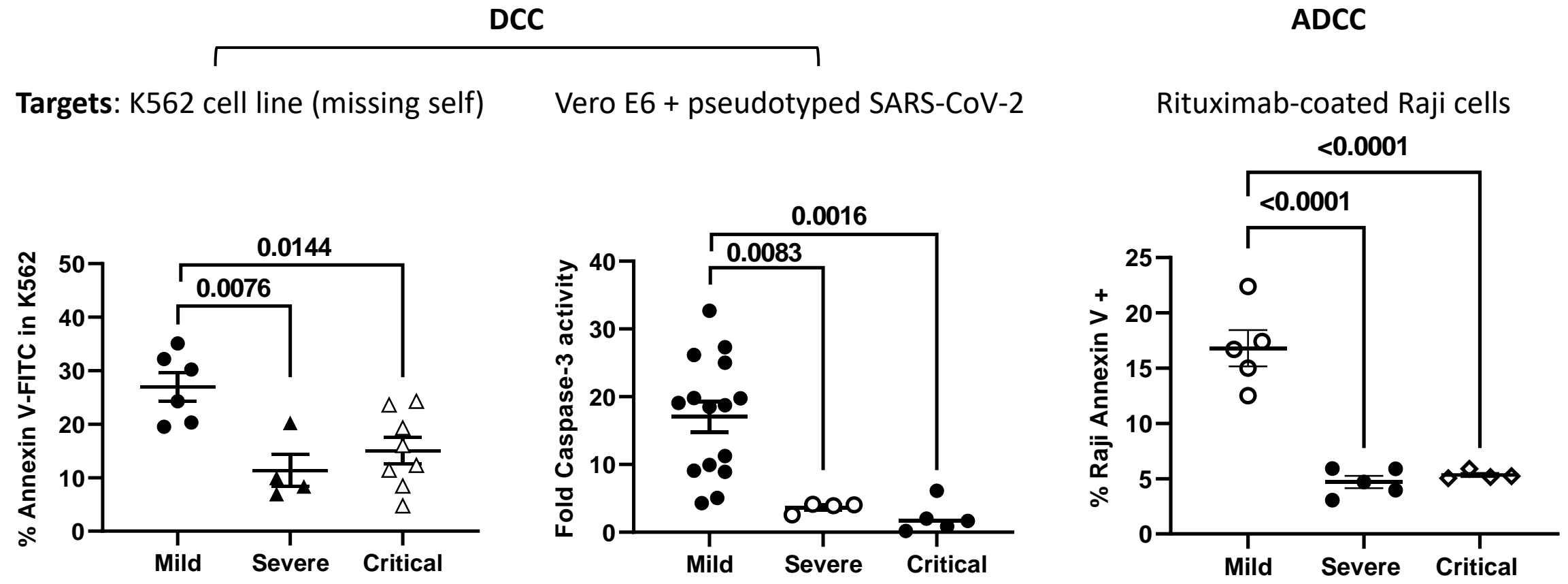
Reviewed by:
Gabriel Siracusano,
San Raffaele Scientific Institute
(IRCCS), Italy
Madhuri Rajeev Thakar,
National AIDS Research Institute

Lorena Vigón¹, Javier García-Pérez², Sara Rodríguez-Mora¹, Montserrat Torres¹, Elena Mateos¹, María Castillo de la Osa³, Miguel Cervero⁴, Rosa Malo De Molina⁵, Cristina Navarro⁶, María Aranzazu Murciano-Antón⁷, Valentín García-Gutiérrez⁸, Vicente Planelles⁹, José Alcamí², Mayte Pérez-Olmeda³, Mayte Coiras^{1**} and María Rosa López-Huertas^{1**} on behalf of Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (MGS-COVID)

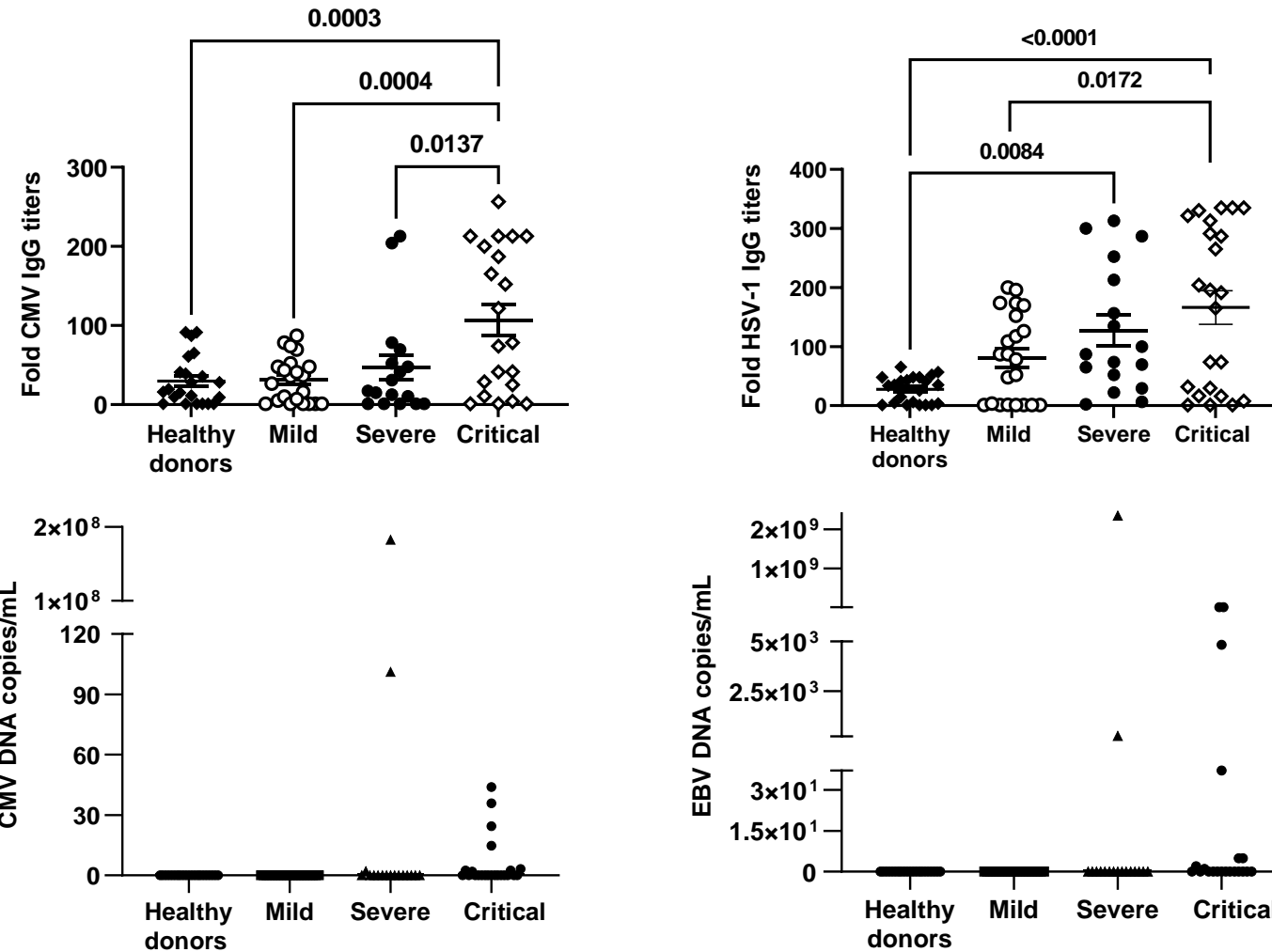
Peor respuesta citotóxica en pacientes con COVID-19 severo o crítico



Peor respuesta citotóxica en pacientes con COVID-19 severo o crítico



Reactivación de virus herpes en pacientes con COVID-19 severo o crítico



Estudio de la respuesta inmune frente a SARS-CoV-2 en personas con signos y síntomas de COVID persistente



OPEN ACCESS

Edited by:

Lucia Lopalco,
San Raffaele Hospital (IRCCS), Italy

Reviewed by:

Ester Gea-Mallorquí,
University of Oxford, United Kingdom
Federica Facciotti,
European Institute of Oncology (IEO),
Italy

*Correspondence:

Mayte Coiras
mcoiras@isciii.es
María Rosa López-Huertas

Persistent Overactive Cytotoxic Immune Response in a Spanish Cohort of Individuals With Long-COVID: Identification of Diagnostic Biomarkers

Miguel Galán^{1†}, Lorena Vigón^{1†}, Daniel Fuertes², María Aránzazu Murciano-Antón³, Guiomar Casado-Fernández¹, Susana Domínguez-Mateos³, Elena Mateos^{1,4}, Fernando Ramos-Martín¹, Vicente Planelles⁵, Montserrat Torres¹, Sara Rodríguez-Mora^{1,4}, María Rosa López-Huertas^{1,4*†} and Mayte Coiras^{1,4*†} on behalf of Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (MGS-COVID)

Estudio de la respuesta inmune frente a SARS-CoV-2 en personas con signos y síntomas de COVID persistente

Sujetos y criterios de selección

- Individuos diagnosticados con COVID-19 leve y sintomático durante los meses de marzo-abril 2020
- Criterios:
 - Ser mayor de 18 años
 - Prueba diagnóstica positiva

[RT-PCR (frotis nasofaríngeo)
	Detección niveles de IgG específica para el virus (sangre)
 - No haber requerido hospitalización

Clasificación de los sujetos del estudio

- Individuos que referían la presencia de al menos 8 signos y síntomas clínicos compatibles con la COVID-19 sintomática en curso o el Síndrome Post-COVID-19 (guía NICE) durante al menos 4 a 12 semanas o más de 12 semanas después del diagnóstico clínico de COVID-19.

**COVID-19 persistente
(n=30)**

En colaboración con la Asociación Española de Pacientes con Long-COVID (Long-COVID-ACTS, Madrid)



- Individuos que habían superado COVID-19 aguda con resolución de todos los signos y síntomas en 2-4 semanas.

Recuperados (n=20)

En colaboración con el personal sanitario del Centro de Salud Dr Pedro Laín Entralgo (Alcorcón, Madrid)



Características de la cohorte

Características demográficas

	COVID persistente (n=30)	COVID Recuperado (n=20)	P-valor
Edad (Mediana; IQR)	42 (37-46)	45 (28-57)	0,9427
Mujeres	26 (86,6%)	11 (55%)	0,0205
Hombres	4 (13,4%)	9 (45%)	0,0205
Inicio clínico hasta toma muestra; Mediana (IQR)	348 (150-369)	82 (73-99)	<0,0001
Tiempo con síntomas; Mediana (IQR)	348 (150-369)	13 (0-49)	<0,0001
Grupo sanguíneo y factor Rh			
A+	12(40%)	7(35%)	0,7737
A-	0 (0%)	2 (10%)	0,1551
B+	1 (3,3%)	1 (5%)	1
B-	0 (0%)	1 (5%)	0,4000
AB+	1 (3,3%)	1 (5%)	1
AB-	0 (0%)	1 (5%)	0,4000
O-	1 (3,3%)	3 (15%)	0,2885
O+	11 (36,6%)	1 (5%)	0,0160
Des	4 (13,3%)	3 (15%)	1

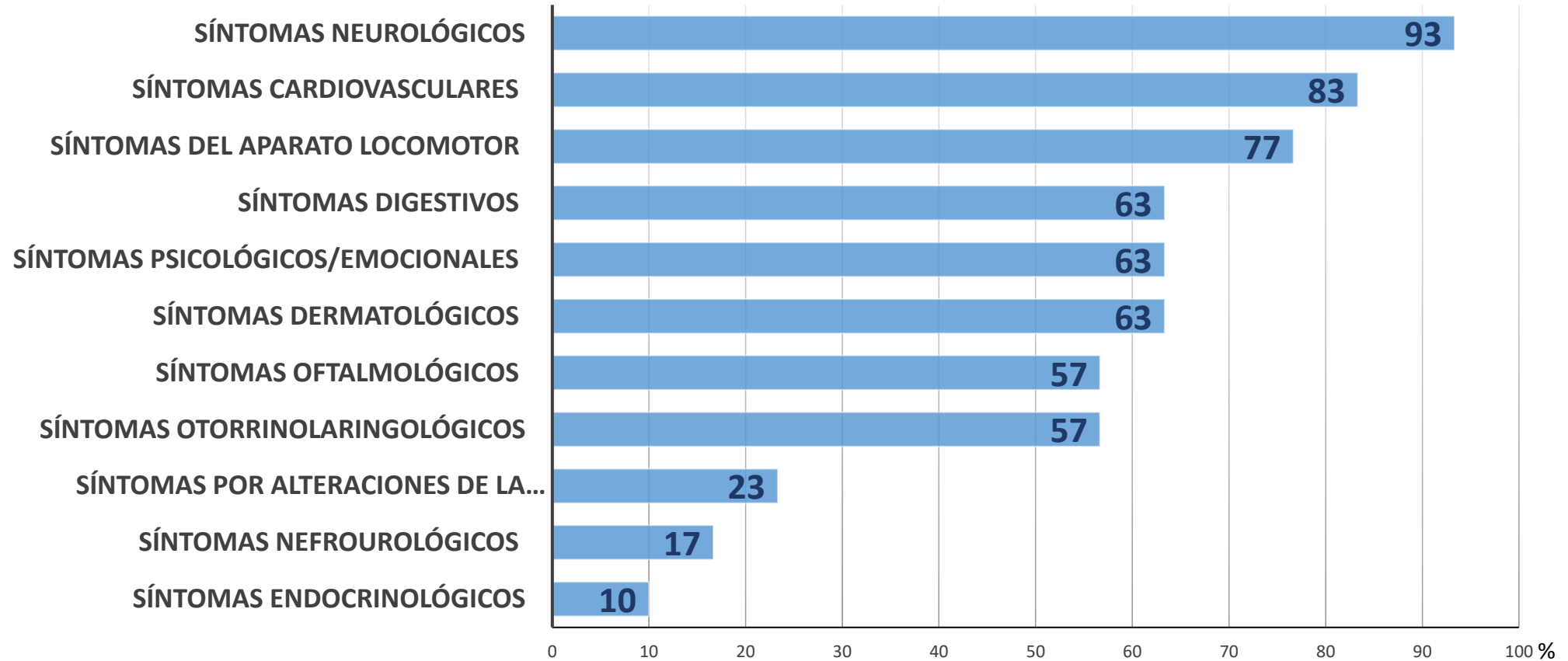
Características de la cohorte

Tratamientos y comorbilidades

	COVID persistente (n=30)	COVID Recuperado (n=20)	P-valor
Tratamientos			
Hidroxicloroquina	8 (26,7%)	3 (15%)	0,4895
Antivirales	2 (6,7%)	0 (0%)	0,5102
Corticosteroides	15 (50%)	0 (0%)	<0,0001
Anticoagulantes	6 (20%)	1 (5%)	0,2192
Vitamina D	12 (40%)	0 (0%)	<0,0001
Antibióticos	21 (70%)	4 (20%)	<0,0012
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	0 (0%)	2 (10%)	0,1551
Dislipidemia	9 (30%)	4 (20%)	0,5219
Hipertension arterial	3 (10%)	1 (5%)	0,6411
Asma/Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5 (16,6%)	2 (10%)	0,6872
Enfermedad cardiovascular	1 (3,3%)	2 (10%)	0,5561
Hipotiroidismo	7 (23,3%)	2 (10%)	0,2847
Enfermedades autoinmunes	9(30%)	1(5%)	0,0366

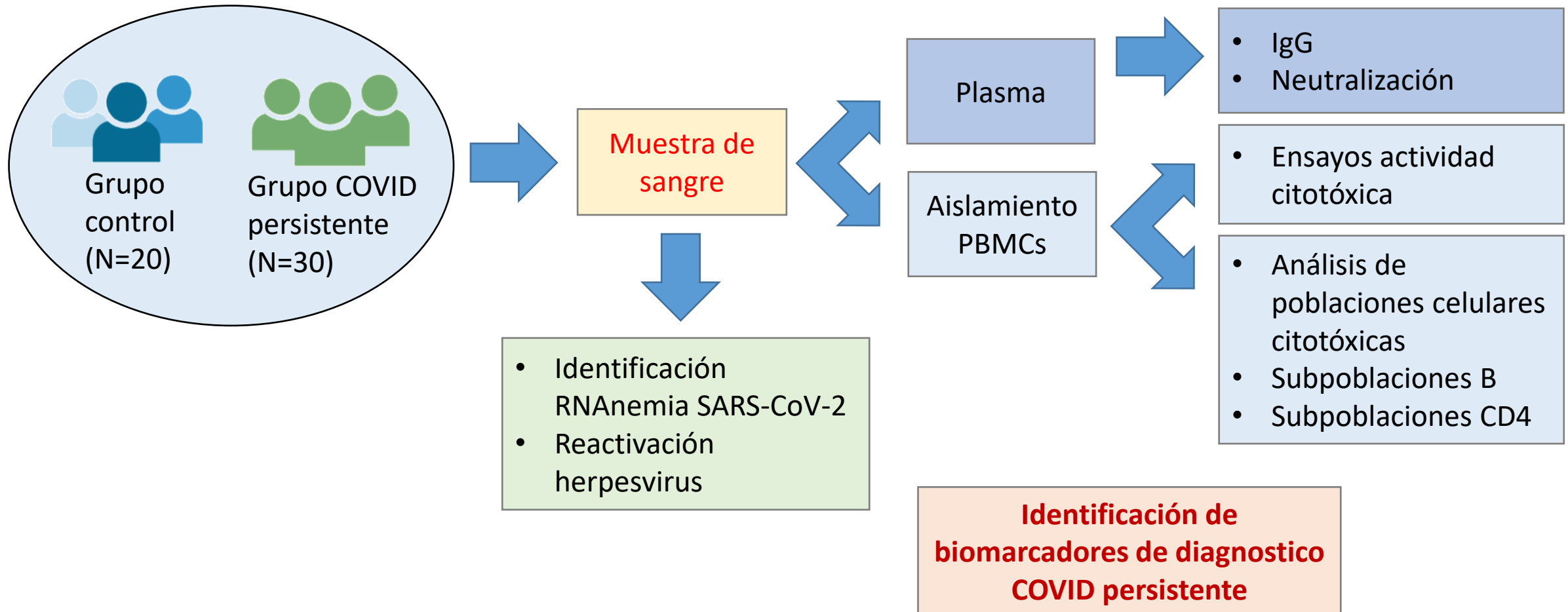
Características de la cohorte

Síntomas y signos clínicos individuos con COVID-19 persistente



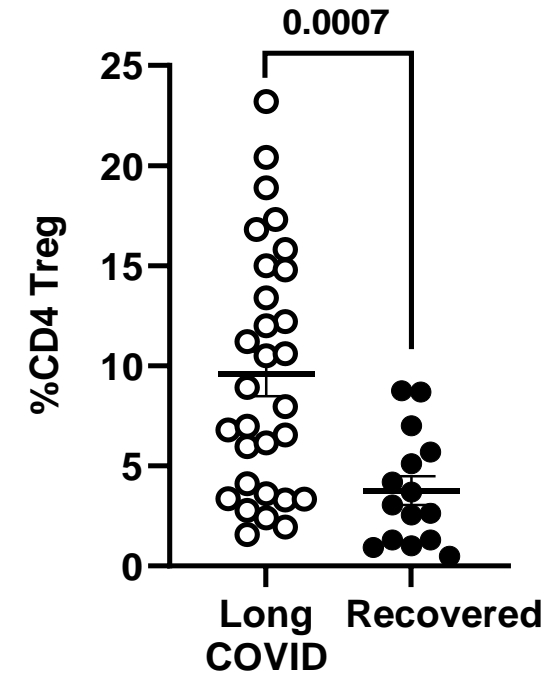
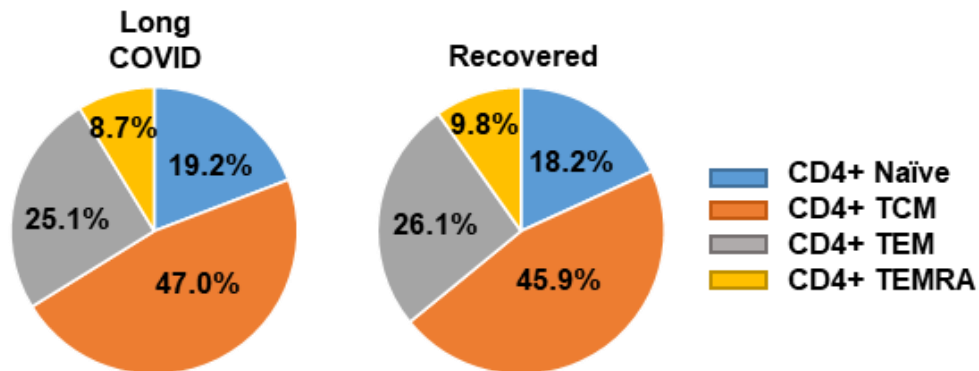
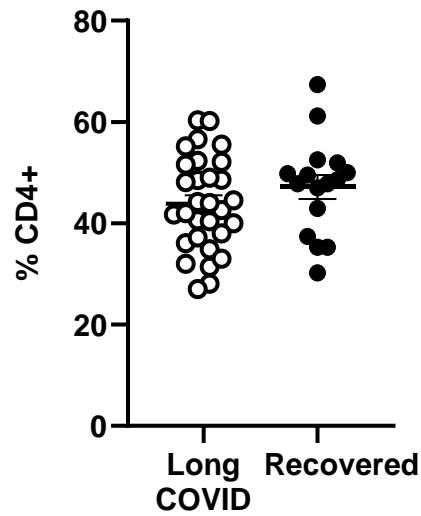
Objetivos principales del estudio

1. Estudiar la respuesta celular y humoral en pacientes con COVID persistente
2. Identificar biomarcadores de diagnostico



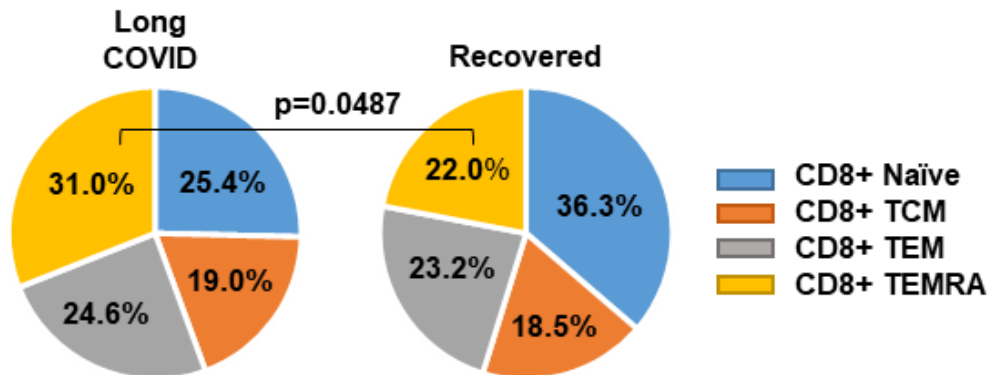
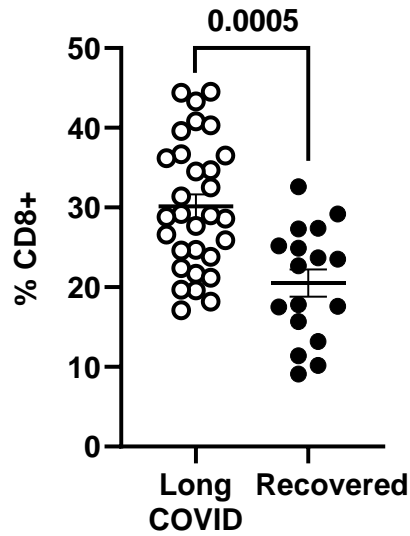
Subpoblaciones de linfocitos T CD4+

- Sin cambios en el recuento de CD4 o en las subpoblaciones de memoria
- >2,5 veces de CD4+ Treg en PBMCs de individuos con COVID persistente

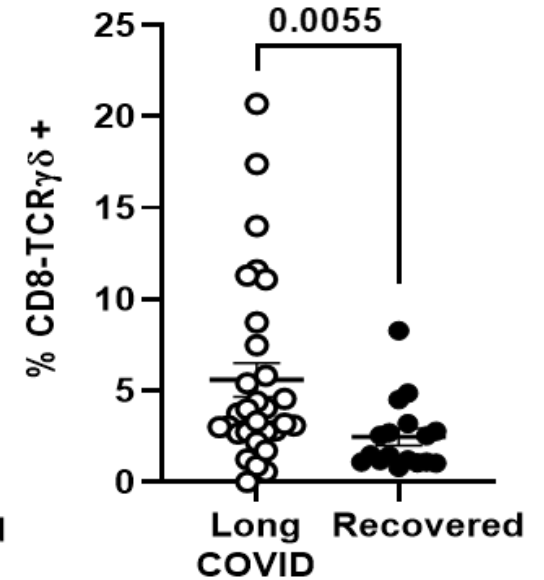
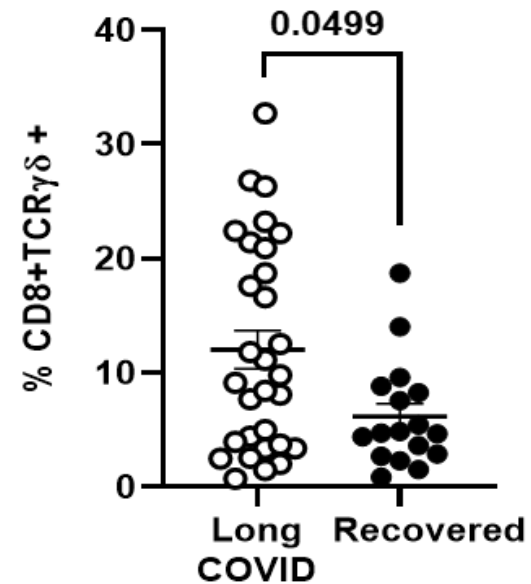


Subpoblaciones de linfocitos T CD8+

- >1,5 veces de CD8+ en PBMCs de individuos con COVID persistente

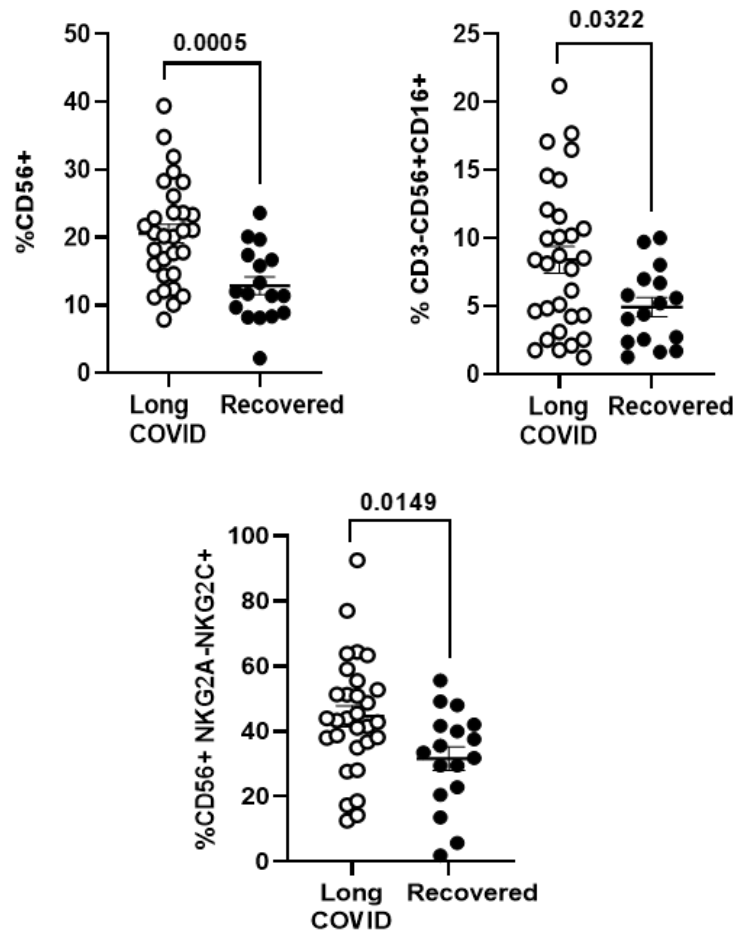


- Aumento de poblaciones citotóxicas CD3+CD8±TCRγδ+

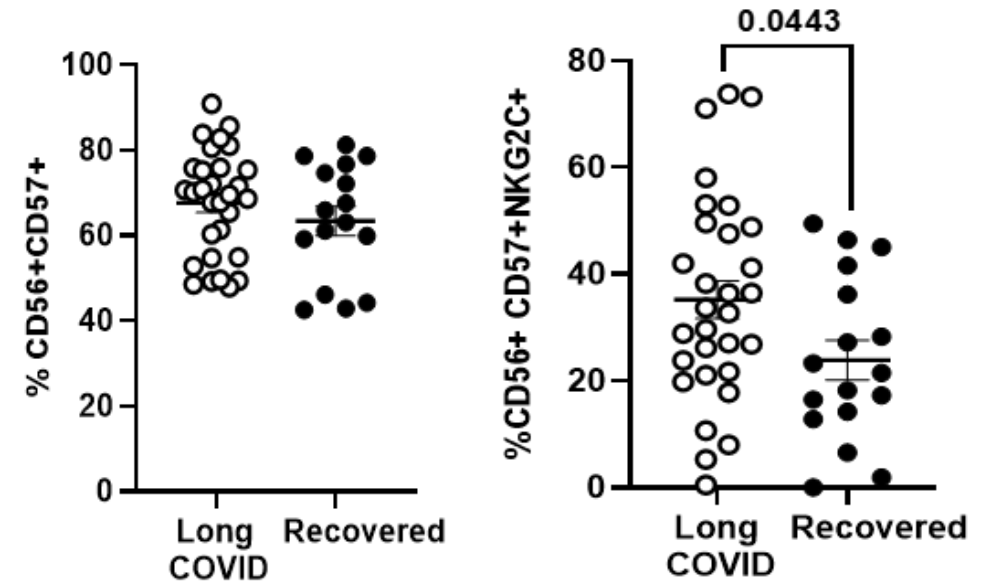


Poblaciones de células NK

- >1,7 veces de células NK en PBMCs de individuos con COVID persistente

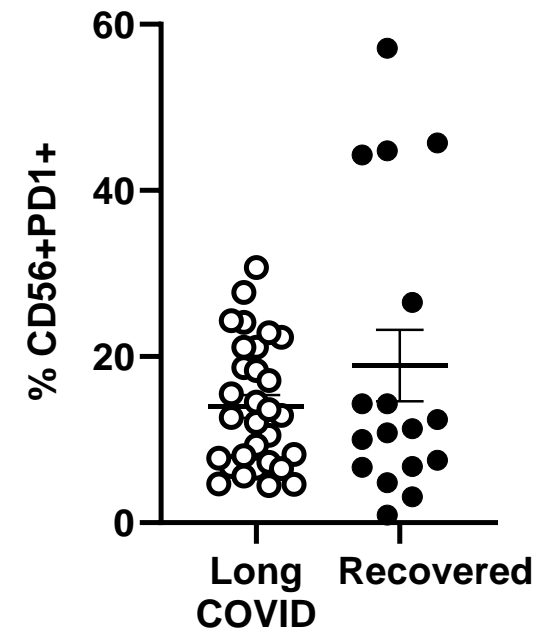
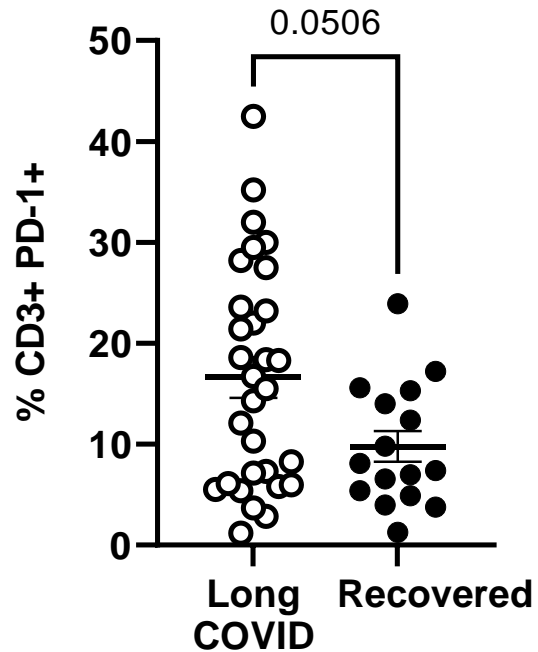


- >1,5 veces de células CD56+ de memoria activadas (CD57+ NKG2C+) en individuos con COVID persistente



Marcadores de agotamiento inmune

- >1,5 veces en la expresión de PD1 en células CD3+ individuos con COVID persistente
- Menor expresión de PD1 en células NK de individuos con COVID persistente



Actividad citotóxica

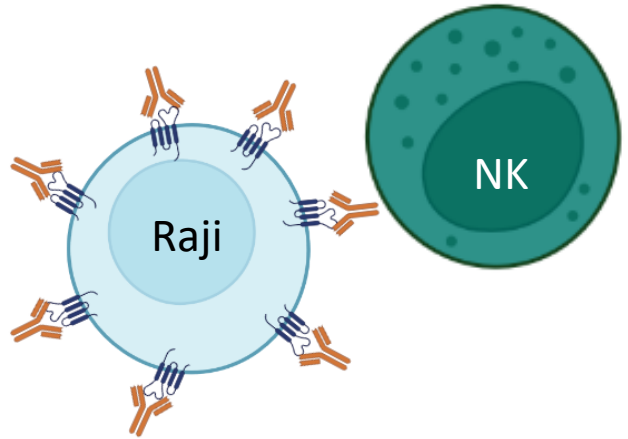
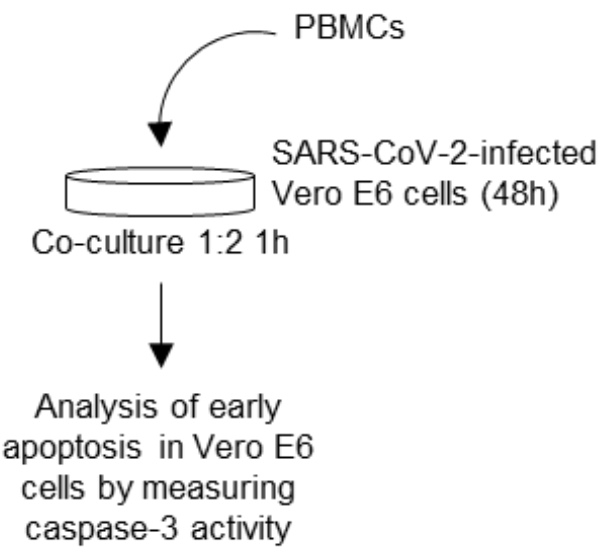
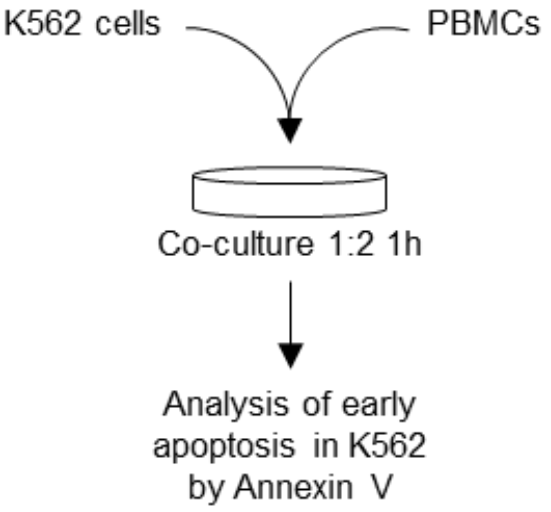
DCC

ADCC

Targets: K562 cell line (missing self)

Vero E6 + pseudotyped SARS-CoV-2

Rituximab-coated Raji cells



Actividad citotóxica

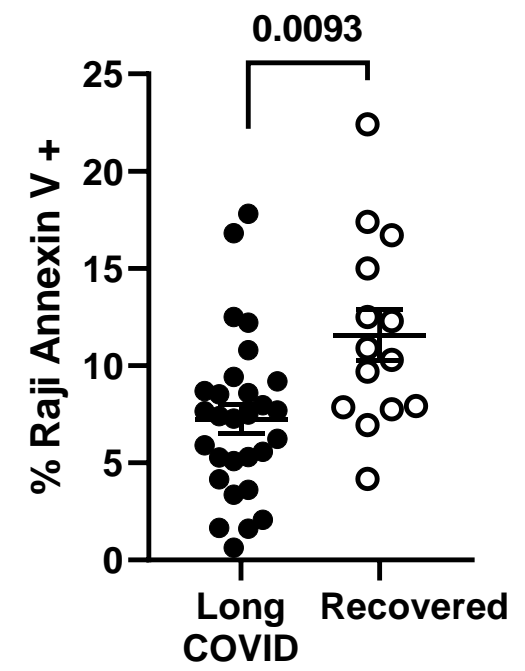
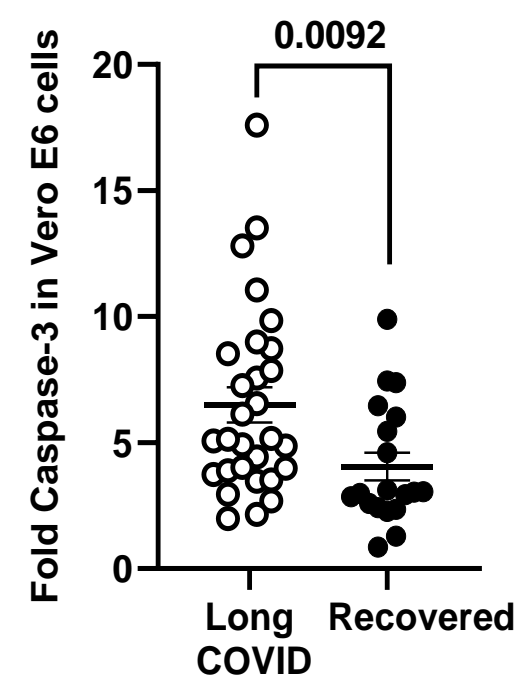
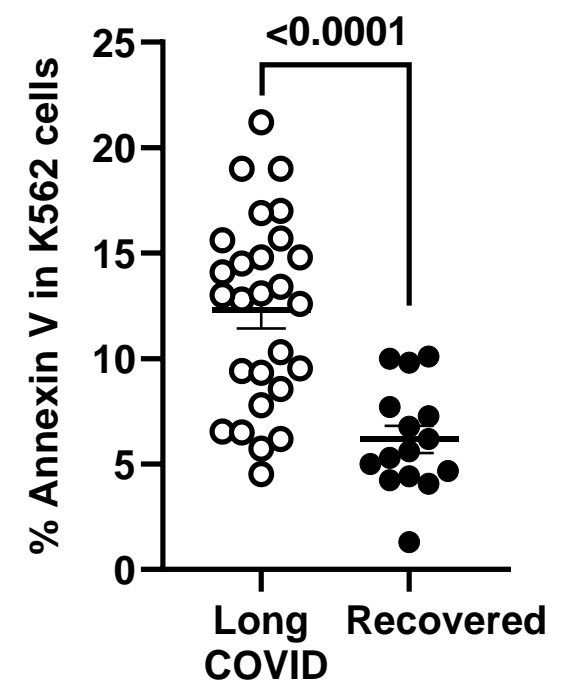
DCC

ADCC

Targets: K562 cell line (missing self)

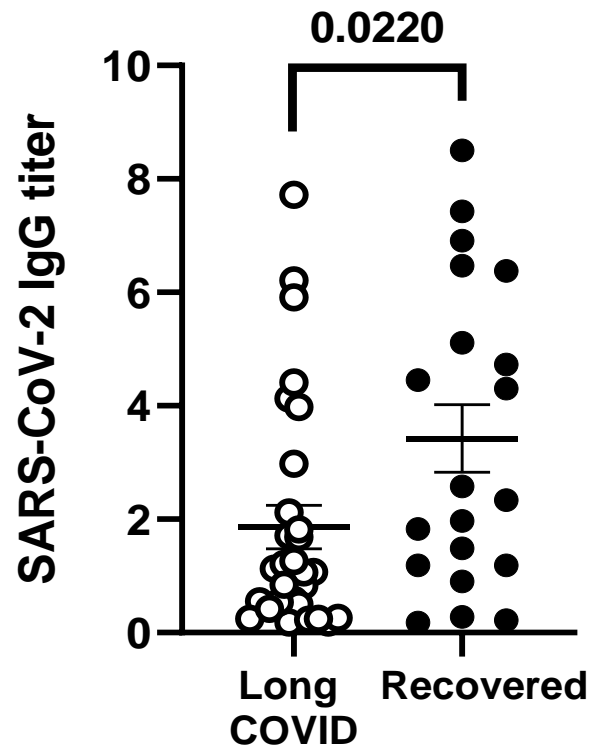
Vero E6 + pseudotyped SARS-CoV-2

Rituximab-coated Raji cells

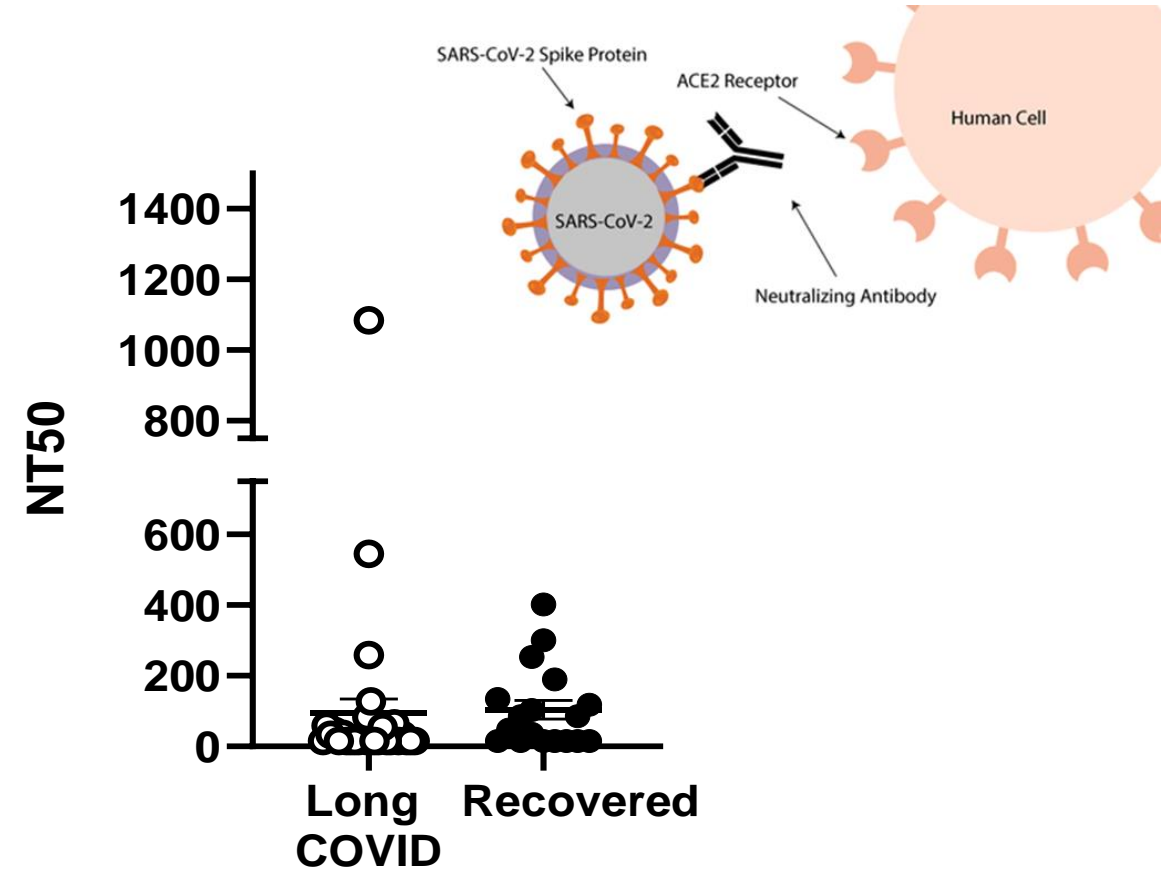


Niveles de IgGs anti-SARS-CoV-2 y capacidad neutralizante

- <1,8 veces en los niveles de IgGs de individuos con COVID persistente

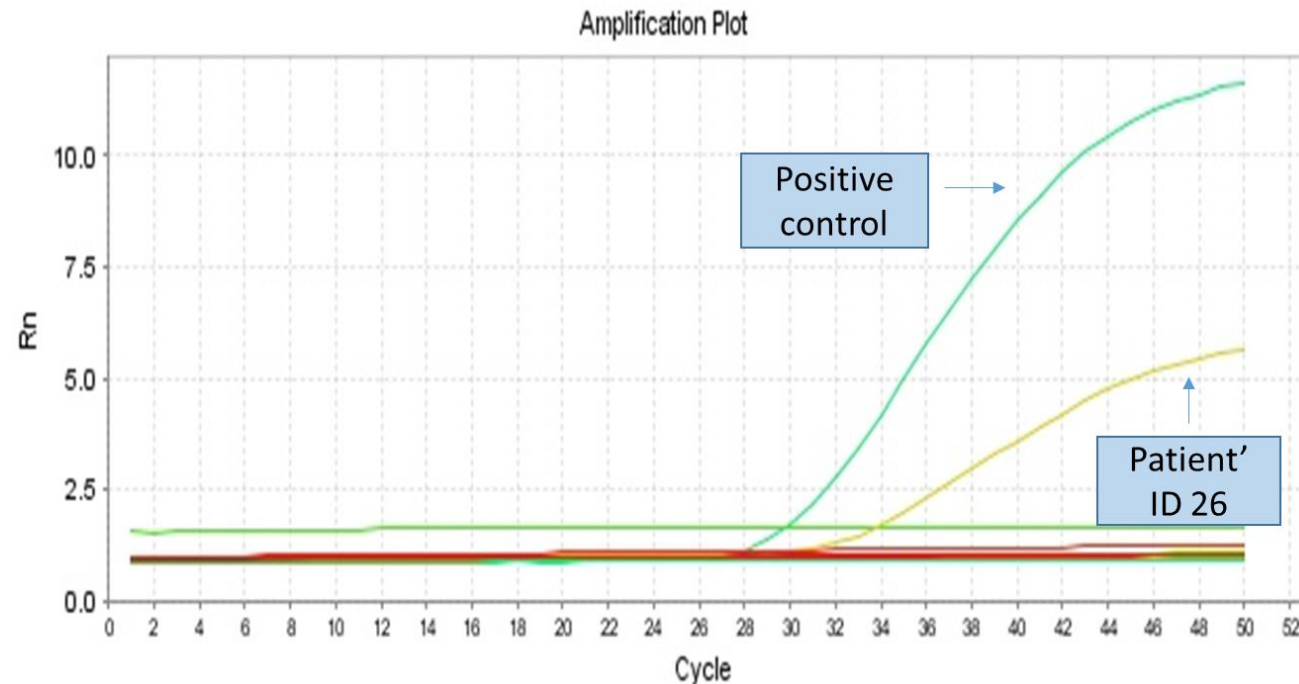


- Sin cambios en la capacidad neutralizante



RNAemia de SARS-CoV-2

Overall aRNAemia in individuals from the Long-COVID group

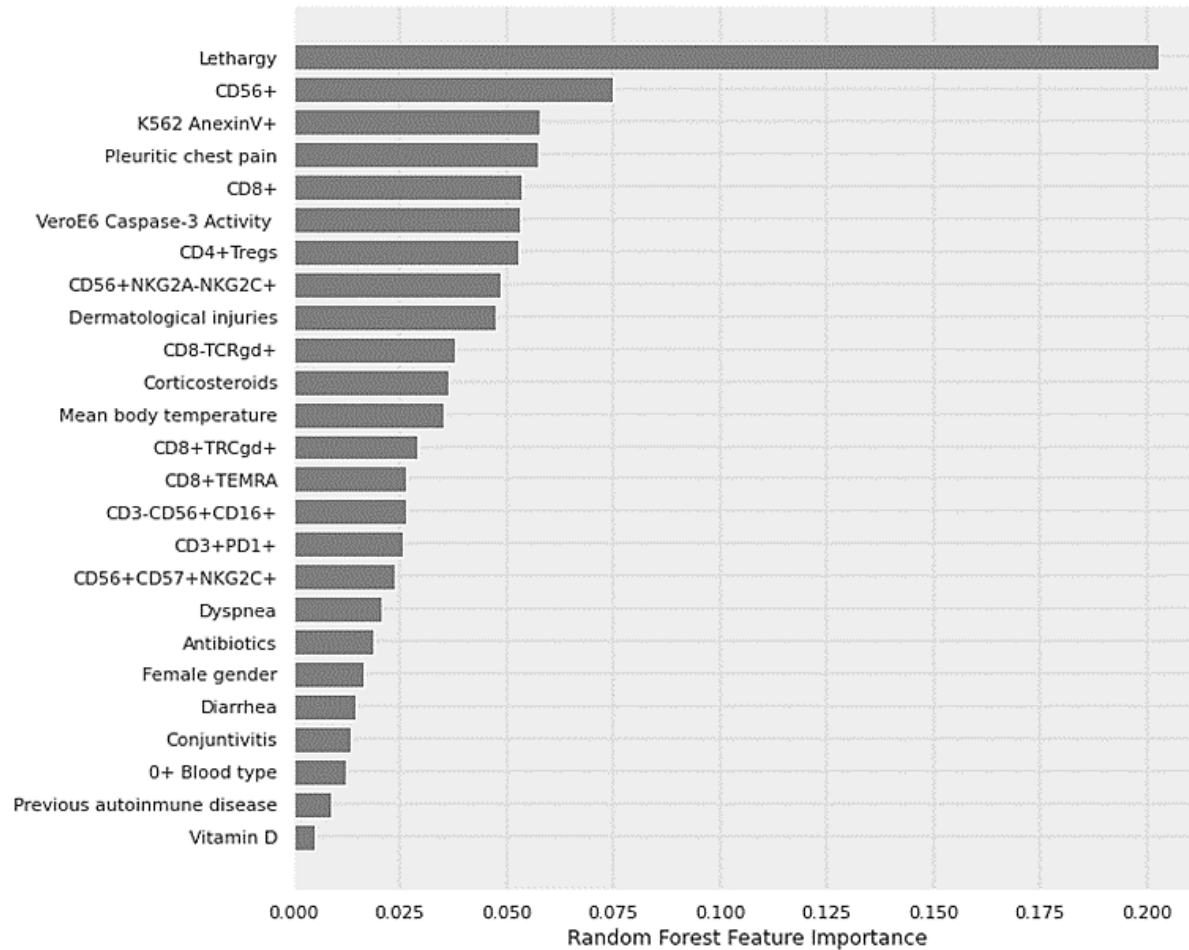


Patient' ID 26:

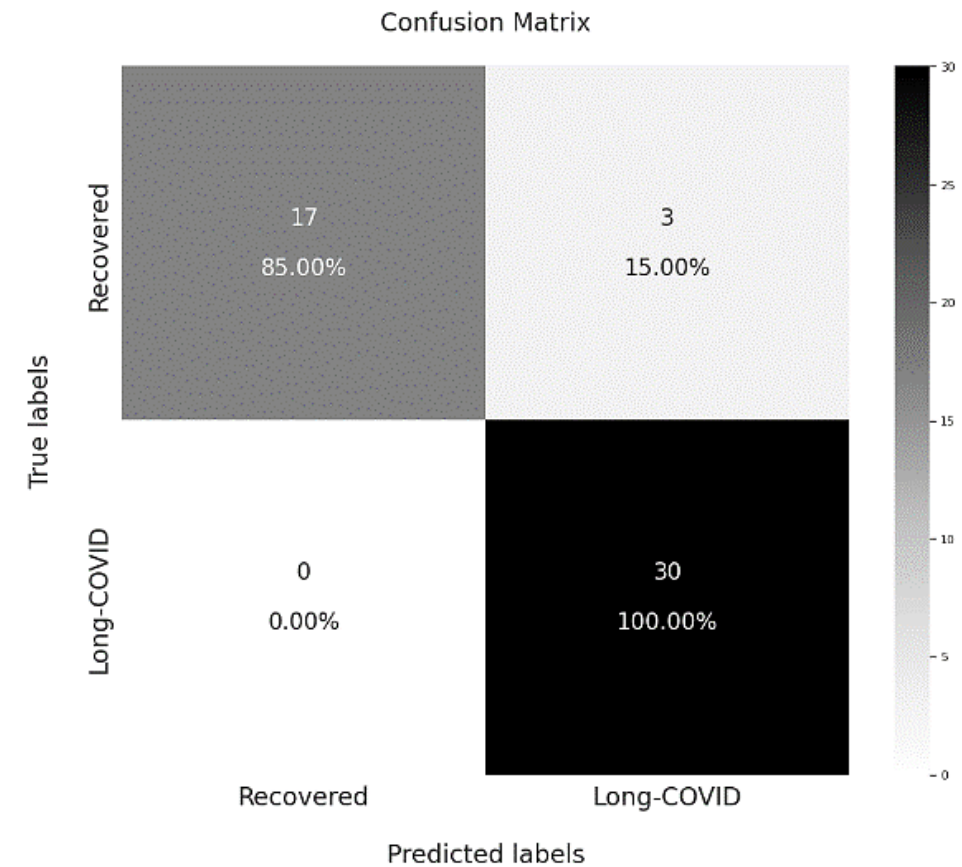
- 44-year-old female, A+, with previous history of asthma and COPD
- Treated with azithromycin during the first days after COVID-19 diagnosis
- Had signs and symptoms compatible with Long-COVID at the time of sampling (21.4 weeks post-infection)
- Persistent neurological symptoms and diarrhea: viral persistence in the CNS or in the GALT, with occasional viremia?
- She did not report a subsequent re-infection after the first exposure to SARS-CoV-2

Determinación de biomarcadores diagnósticos

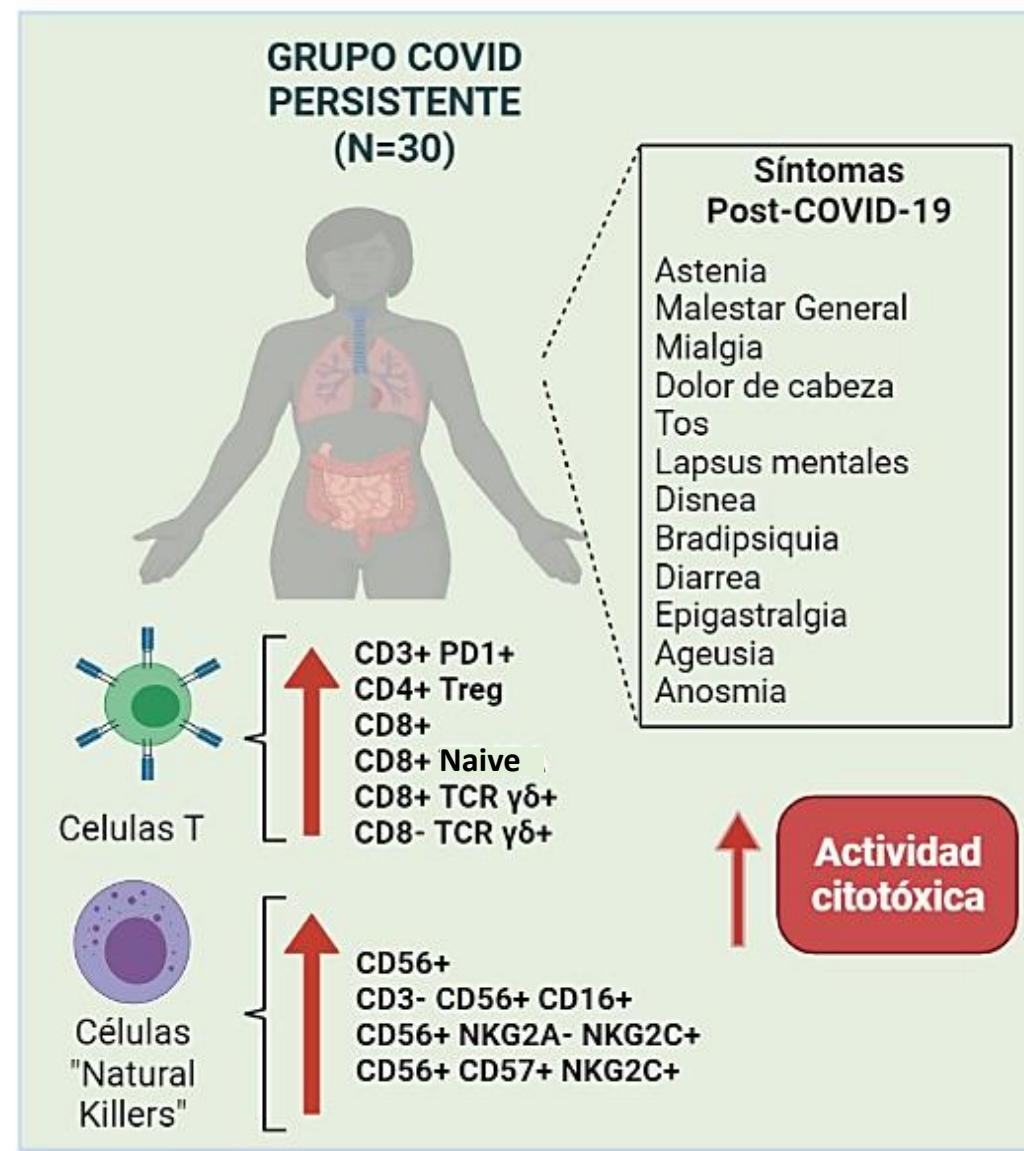
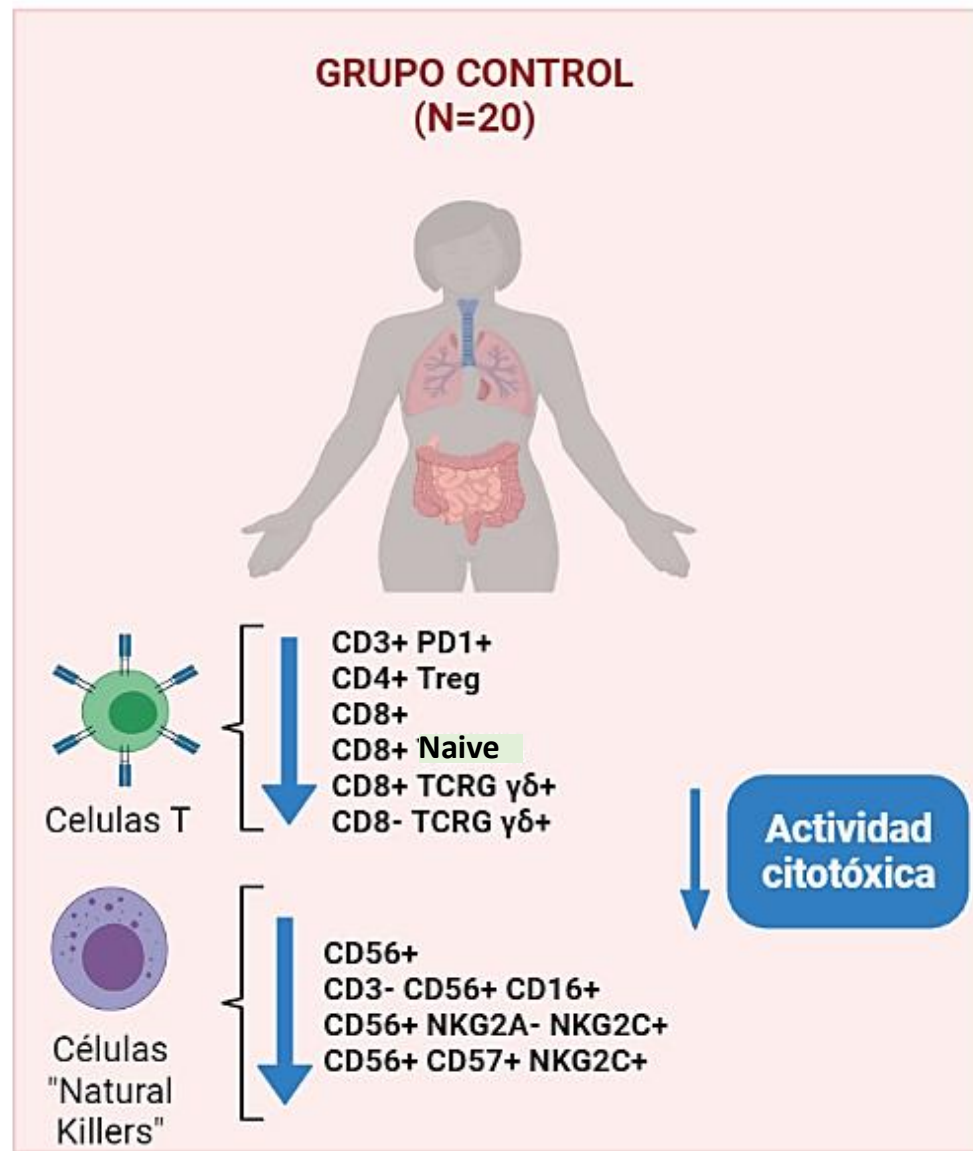
- Aplicación del algoritmo Random Forest



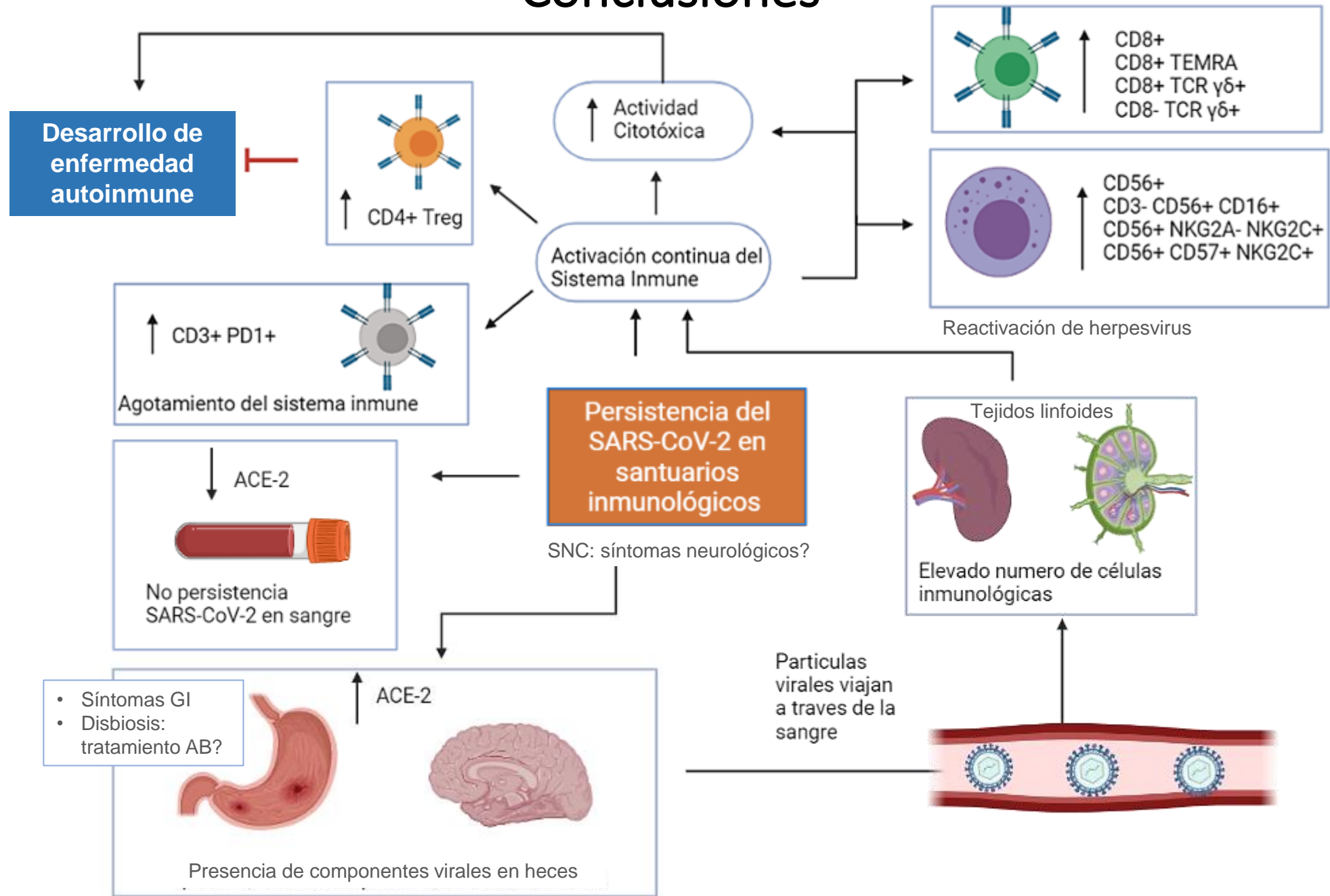
- Biomarcadores predictivos de diagnóstico



Conclusiones



Conclusiones



Agracedimientos

Unidad de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología

Lorena Vigón
Montserrat Torres
Sara Rodríguez Mora
Guiomar Casado
Mario Manzanares
Fernando Ramos
Elena Mateos
Clara Sánchez
Ainara Pineda
Mayte Coiras



Aranzazu Murciano Antón



Mercedes Sancho Sánchez



Daniel Fuertes



UNIVERSIDAD
POLITÉCNICA
DE MADRID



National Institutes
of Health

