

# Contribución de las células T de memoria en la generación de inmunidad de larga duración contra COVID-19

Alejandro Torres-Flores,<sup>1,2</sup> Isabel Wong-Baeza<sup>2</sup> y Constantino López-Macías<sup>1</sup>\*

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup>Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

## Resumen

Los humanos se exponen cada día a innumerables estímulos externos, tanto ambientales como microbianos. La memoria inmunológica registra de manera específica un estímulo y articula una respuesta secundaria más rápida y de mayor magnitud que la respuesta primaria; este proceso constituye la base del desarrollo de vacunas. La pandemia de COVID-19 ofreció la oportunidad de estudiar el desarrollo de la memoria inmunológica contra un microorganismo emergente. Las células T de memoria tienen un papel importante en la resolución de COVID-19 y son pilares importantes de la memoria inmunológica. En esta revisión se resumen los principales hallazgos de la respuesta de las células T de memoria contra la infección por SARS-CoV-2, a la vacunación o a la combinación de ambos procesos (“inmunidad híbrida”), y se discute cómo estas células pueden contribuir a la protección a largo plazo contra distintas variantes del virus.

**PALABRAS CLAVE:** Células T. Memoria inmunológica. SARS-CoV-2.

## Contribution of memory T cells to the generation of long-lasting immunity against COVID-19

### Abstract

Humans are exposed every day to innumerable external stimuli, both environmental and microbial. Immunological memory recalls each specific stimulus and mounts a secondary response that is faster and of a larger magnitude than the primary response; this process constitutes the basis for vaccine development. The COVID-19 pandemic offers a unique opportunity to study the development of immune memory against an emergent microorganism. Memory T cells have an important role in the resolution of COVID-19, and they are key pillars of immunological memory. In this review, we summarize the main findings regarding anti-SARS-CoV-2 memory T cells after infection, after vaccination, and after the combination of these two events (“hybrid immunity”), and analyze how these cells can contribute to long-term protection against the infection with SARS-CoV-2 variants.

**KEYWORDS:** T cells. Immunological memory. SARS-CoV-2.

#### \*Correspondencia:

Constantino López-Macías

E-mail: constantino.lopez135@gmail.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-11-2023

Fecha de aceptación: 27-03-2024

DOI: 10.24875/GMM.23000451

Gac Med Mex. 2024;160:135-143

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Antecedentes

Los humanos se exponen cada día a innumerables microorganismos, y la respuesta inmunitaria evita, en la mayoría de los casos, el desarrollo de una infección.<sup>1</sup> La memoria inmunológica se define como la capacidad del sistema inmunitario de reconocer patógenos enfrentados previamente (por infección natural o por vacunación) y de responder de manera más rápida y eficaz ante este nuevo encuentro, sin el desarrollo de enfermedad grave.<sup>2</sup>

Durante el desarrollo de la respuesta de memoria, las células T y B reordenan los genes que codifican sus receptores de antígeno (TCR y BCR), y también realizan modificaciones epigenéticas.<sup>3</sup> Dichos cambios genéticos y epigenéticos son de larga duración, lo que los distingue de otros cambios que las células del sistema inmunitario adquieren cuando son expuestas a ciertos estímulos ambientales;<sup>3</sup> estas “adaptaciones” modifican futuras respuestas al mismo estímulo o a otros, pero constituyen un estado dinámico que puede revertirse cuando las condiciones ambientales regresan al estado inicial.<sup>4</sup> En algunos casos, particularmente en la inmunidad innata, la perpetuación de la adaptación se considera una forma de memoria inmunológica (“inmunidad entrenada” o “memoria a corto plazo”).<sup>4</sup> Sin embargo, la definición estricta de la memoria inmunológica requiere que las modificaciones genéticas y epigenéticas sean estables de manera autosostenible (Tabla 1).<sup>5</sup> El desarrollo de la memoria inmunológica depende de las células plasmáticas, así como de las células B y T de memoria.

### Memoria inmunológica en las células B

Las células plasmáticas y las células B de memoria tienen características que permiten su supervivencia y su respuesta robusta ante el reencuentro con su antígeno. Estas características incluyen el incremento en la expresión de genes que modifican el metabolismo y promueven la longevidad celular, en la expresión de factores de supervivencia<sup>6</sup> y en la producción y secreción de anticuerpos, así como la diversificación mediante la reacción del centro germinal o el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas.<sup>6</sup>

La generación de las células B de memoria puede ocurrir principalmente a través de la vía timodependiente (estimulación por células T foliculares,  $T_{fh}$ ), así como por vía timoindependiente (sin ayuda de las células T durante el estímulo inicial). La vía timodependiente se inicia en las zonas foliculares de los órganos

linfoides secundarios.<sup>7</sup> Las células B activadas interactúan con células  $T_{fh}$  y con células dendríticas foliculares,<sup>8</sup> y posteriormente se diferencian en células plasmáticas de vida corta productoras de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M de baja afinidad, o bien, maduran su afinidad en los centros germinales,<sup>8</sup> donde ocurren la hipermutación somática y el cambio de isotipo.<sup>9,10</sup> Este proceso conduce a la selección de clonas de células B con BCR que tienen mayor afinidad por el antígeno, y a la diferenciación de células plasmáticas de larga vida o de células B de memoria.<sup>11,12</sup>

### Memoria inmunológica de las células T

Las células T expresan receptores clonales altamente variables que reconocen antígenos presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II.<sup>13</sup> La formación del complejo receptor-antígeno-MHC conduce a la diferenciación de distintas subpoblaciones de células T con capacidades efectoras características (Tabla 2).<sup>14</sup> Cuando las células T *naive* son activadas por células presentadoras de antígeno, se expanden para controlar al patógeno. Posteriormente, la cantidad de células T se reduce sustancialmente debido a la apoptosis celular, aunque se preserva una pequeña cantidad de células T de memoria que pueden responder de manera eficiente si un individuo es reinfectado por el mismo patógeno.<sup>13</sup> Las células T de memoria poseen una gran capacidad replicativa y de autorrenovación. Además, las células T de memoria expresan CD62L y CCR7 y migran a los órganos linfoides secundarios, desde donde pueden desplegarse para infiltrar tejidos periféricos para una respuesta rápida contra los patógenos.<sup>14</sup>

Las células T de memoria incluyen varias subpoblaciones (Figura 1). Las células T de memoria efectora ( $T_{EM}$ ) y las células T de memoria central ( $T_{CM}$ ) circulan en la sangre periférica y se dirigen a los tejidos linfoides secundarios. Las células T de memoria residentes ( $T_{RM}$ ) permanecen en los tejidos periféricos para responder de inmediato a infecciones secundarias. Las células  $T_{EM}$  y  $T_{RM}$  tienen un potencial limitado para la expansión de su población, se diferencian terminalmente y después mueren o entran en agotamiento celular.<sup>15</sup>

### SARS-CoV-2

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronavirinae* y al orden *Nidovirales*, y afectan a diferentes especies de animales de forma asintomática, o con el desarrollo

**Tabla 1. Características de la adaptación y memoria inmunológica\***

Característica	Adaptación	Memoria
Reversibilidad	Sí	No
Persistencia	Corta vida	Larga vida
Especificidad	No	Sí
Tipo y generación de respuesta	Genera respuestas específicas contra una amplia gama de patógenos	Respuestas específicas basadas en un "recuerdo" de patógenos anteriores
Proceso de aprendizaje	Proceso continuo para nuevos patógenos a lo largo de la vida	Recuerdo de patógenos previos con respuestas más eficientes
Tiempo de respuesta	Puede ser más lenta después de la primera exposición al antígeno	Respuesta más rápida y efectiva en encuentros posteriores
Mecanismos	Señalización mediada por receptores. Reprogramación metabólica. Modificación a nivel de cromatina e histonas. Factores de transcripción	Modificación en secuencias de ADN. Modificaciones epigenéticas (metilación de ADN). Autosustentabilidad mediante retroalimentación positiva. Inducción de mediadores de larga vida (Bcl6)
Células blanco	Células de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, y células de otros sistemas	Células de la respuesta inmunitaria adaptativa

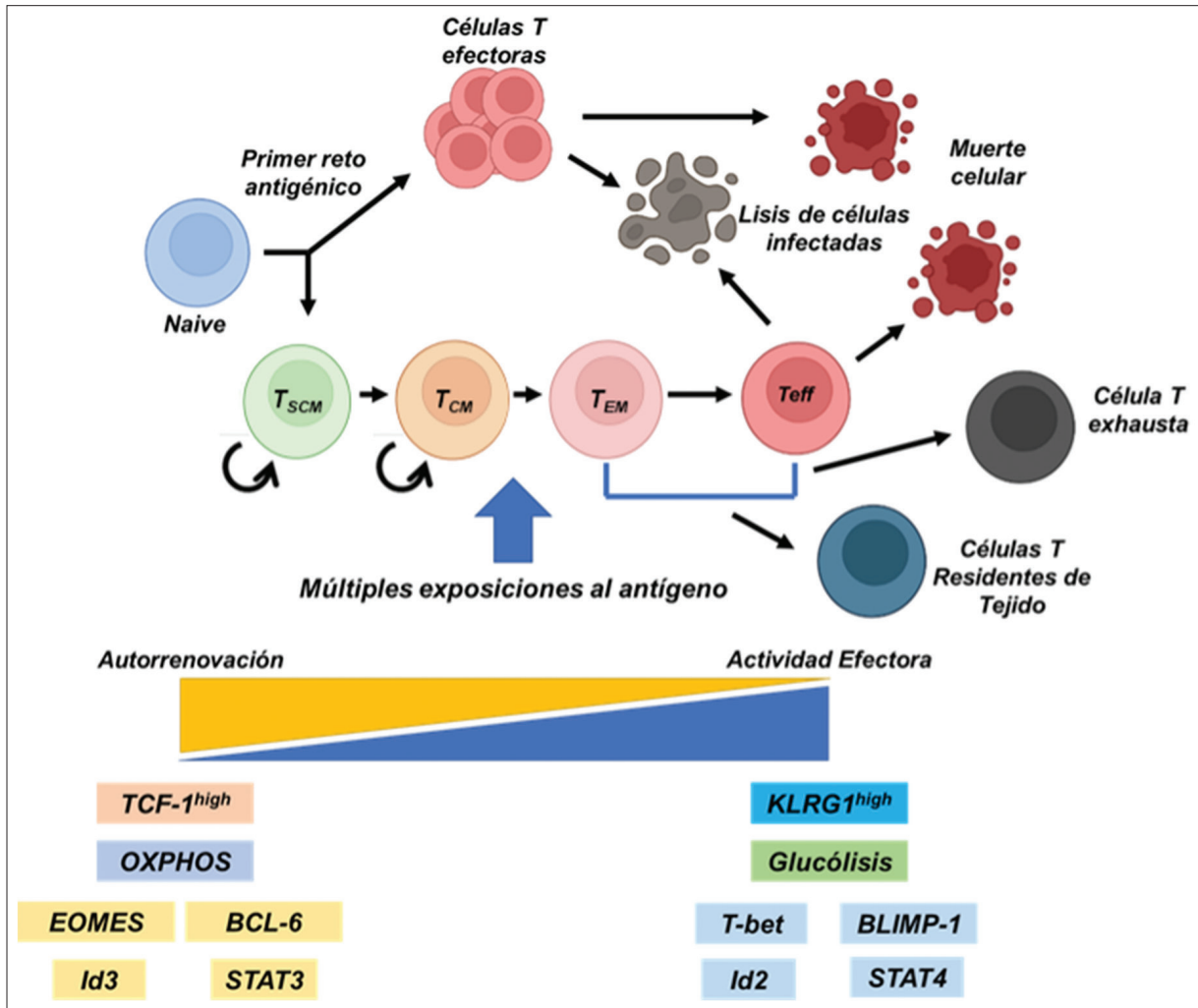
\*Adaptado de Natoli y Ostuni.<sup>5</sup>**Tabla 2. Subpoblaciones de células T efectoras\***

Subpoblación	Fenotipo	Localización	Función
Efectoras	CD4 y CD8	Sistémica y en tejido	Eliminar la infección
Tipo 1	CD4 y CD8	Sitio de infección	Respuesta contra patógenos intracelulares
Tipo 2	Predominante CD4	Sitio de infección	Respuesta contra patógenos extracelulares y parásitos
Tipo 3, anteriormente Th17	Predominante CD4	Sitio de infección	Respuesta contra patógenos extracelulares, bacterias y hongos
T <sub>h</sub>	CD4	Tejido linfóide	Interacción en la maduración de la afinidad de linfocitos B
T <sub>reg</sub>	CD4	Sistémica y en tejido	Tolerancia central y periférica, control de inmunopatologías
Citotóxicos	CD8	Sitio de infección	Eliminación y control de células infectadas por patógenos
Memoria	CD4 y CD8	Sistémica y en tejido	Preservación de la respuesta inmunitaria antígeno-específica contra futuras infecciones
Centrales o troncales	CD4 y CD8	Tejido linfóide y sistémica	Mantenimiento de la respuesta de memoria a largo plazo
Residentes de tejido	CD4 y CD8	Residentes de tejido	Respuesta rápida en el sitio de reinfección
Exhaustos	CD4 y CD8	Diferentes estadios en diferentes sitios	Alteración de la función, nula respuesta ante una reinfección

\*Adaptado de Jarjour.<sup>13</sup>

de infecciones respiratorias o gastrointestinales de leves a graves.<sup>16</sup> La enfermedad asociada al coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, ha ocasionado una pandemia mundial con importantes efectos sociales y económicos, y sus complicaciones pueden conducir a síndrome de dificultad respiratoria

aguda grave y a falla multiorgánica. La infección de las células epiteliales bronquiales y alveolares provoca una inflamación que puede causar daño pulmonar en pacientes que presentan factores de riesgo, como edad avanzada, diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva y



**Figura 1.** Poblaciones de células T relevantes en la respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y en la generación de memoria inmunológica tras la infección y la vacunación. Posterior a la activación de las células T naive por los antígenos de SARS-CoV-2, se diferencian en células T efectoras ( $T_{eff}$ ) y entran en apoptosis tras llevar a cabo su función efectora. Una parte de las células T activadas se convierten en células T de memoria dirigidas contra las proteínas S, M y N después de la infección, o contra la proteína S en el caso de la vacunación. Las células T de memoria se subdividen en varias poblaciones después de ser reestimuladas: células T de memoria con características troncales ( $T_{SCM}$ ), células T de memoria centrales ( $T_{CM}$ ), células T de memoria efectoras ( $T_{EM}$ ) y células T de memoria residentes ( $T_{RM}$ ). Las células  $T_{RM}$  permanecen localmente en los tejidos para responder de forma inmediata a reinfecciones. Tanto las células  $T_{SCM}$  como las  $T_{CM}$  presentan un alto potencial de autorrenovación y dan origen a nuevas células  $T_{EM}$  y  $T_{eff}$  mientras que la actividad efectora es elevada en las células  $T_{EM}$  y  $T_{eff}$  en comparación con las células  $T_{SCM}$  y  $T_{CM}$ . Las células  $T_{EM}$ ,  $T_{eff}$  y  $T_{RM}$  tienen un potencial limitado de expansión celular y tienden a diferenciarse terminalmente; después, mueren o se agotan.

algunas neoplasias.<sup>17,18</sup> Además, se han reportado daños a los tejidos digestivos y hepático, hipercoagulabilidad y complicaciones trombóticas.<sup>19</sup>

### Respuesta inmunitaria contra SARS-CoV-2

Una vez que el virus entra a su célula blanco, el sistema inmunitario reconoce los componentes de las partículas virales a través de receptores de reconocimiento a patógenos (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 9, los receptores tipo NOD (NLR),

RIG-1 y MDA5.<sup>20,21</sup> Estos receptores activan vías de señalización que inducen la síntesis de interferones y citocinas como interferón- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina (IL) 12 e IL-18,<sup>22</sup> involucradas en la activación de las células T, y las células *natural killer*.<sup>22</sup> Las células T son muy importantes en la respuesta inmunitaria contra SARS-CoV-2;<sup>23</sup> las células T CD8<sup>+</sup> controlan las infecciones virales al liberar gránulos citolíticos, granzimas y perforinas que forman poros en la membrana de las células infectadas e inducen su apoptosis.<sup>24</sup>

La activación de las células T anti-SARS-CoV-2 correlaciona positivamente con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra este virus. Boppana *et al.* describieron que las células  $T_{fh}$  circulantes específicas a las proteínas estructurales S, N y M de SARS-CoV-2 correlacionan con la actividad neutralizante de los anticuerpos antiproteína S que se inducen después de la infección. Además, estas células  $T_{fh}$  persisten a los tres y seis meses del inicio de los síntomas, aunque en cantidades bajas.<sup>25</sup> Respecto a la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, se puede detectar una fuerte respuesta de anticuerpos IgM e IgA que reconocen a las proteínas estructurales N y S de SARS-CoV-2 cinco días después de iniciada la sintomatología, mientras que los anticuerpos IgG se producen después de 14 días y persisten por lo menos ocho meses.<sup>26,27</sup>

La respuesta inmunitaria adaptativa es un determinante importante del resultado clínico de la infección por SARS-CoV-2. La respuesta de las células T correlaciona de forma importante con la protección; sin embargo, en pacientes graves y críticos con COVID-19, las células T se encuentran alteradas y presentan hiperactivación y linfopenia. Es importante analizar si el desarrollo de la memoria inmunológica mediada por las células T puede contribuir a la protección a largo plazo en contra de esta patología, y entender cuáles son los correlatos de protección de esta respuesta de memoria.

### **Células T de memoria inducidas por la infección por SARS-CoV-2**

Por lo general, las infecciones virales agudas inducen respuestas de células T efectoras ( $T_{eff}$ ) que derivan en células  $T_{CM}$  después de la resolución de la patología, mientras que las infecciones virales crónicas inducen respuestas de células  $T_{EM}$ , debido a la presencia constante de epítopos inmunodominantes. En la infección por SARS-CoV-2, después de la resolución de los cuadros graves y críticos, el número y la proporción de las células T regresan a niveles casi normales en la mayoría de los pacientes,<sup>24,28</sup> aunque se encuentran células  $T_{CM}$  y  $T_{EMRA}$   $CD8^+$  que sobreexpresan marcadores de agotamiento y muerte celular.<sup>29</sup> Por otro lado, la población de células  $T_{fh}$   $ICOS^+$  se incrementa durante el periodo de recuperación y se correlaciona con el incremento de anticuerpos protectores contra la proteína S.<sup>28</sup> En los pacientes recuperados de COVID-19, un mes después del alta hospitalaria se observa un incremento paulatino de células  $T_{EM}$   $CD8^+$ .<sup>30</sup> Además, las células T  $CD4^+$  de estos pacientes adquieren un fenotipo de tipo  $T_{CM}$ , con alta

expresión de CXCR5, ICOS, CD127 y CTLA-4, que gradualmente da paso a un fenotipo de célula troncal.<sup>30</sup> Se ha propuesto que estas células T de memoria troncales ( $T_{SCM}$ ) podrían contribuir a la resolución de los síntomas pos-COVID, ya que su capacidad de proliferación y diferenciación les permite dar lugar a nuevas células  $T_{EM}$ ,  $T_{eff}$  y, especialmente,  $T_{RM}$ , las cuales son reclutadas a sitios con alta carga viral, como el tracto respiratorio, los pulmones y el intestino.<sup>31</sup>

Una característica importante de las células T de memoria específicas contra SARS-CoV-2 consiste en que pueden reconocer de manera efectiva a distintas variantes del virus,<sup>32</sup> incluyendo la variante ómicron (B.1.1.529), y son capaces de suprimir la infección por estas.<sup>32,33</sup> Las células T  $CD8^+$  de memoria de individuos que se recuperaron de COVID-19 leve reconocen preferentemente epítopos que no están en la proteína S de SARS-CoV-2, mientras que las células T  $CD8^+$  de memoria de individuos vacunados con la vacuna de ARN mensajero (mRNA) de Pfizer (BNT162b2) reconocen un repertorio más amplio de epítopos.<sup>34</sup> Sin embargo, en ambos casos, los epítopos reconocidos por las células T  $CD8^+$  de memoria se conservan entre la variante ancestral (Wuhan) y la variante ómicron,<sup>34</sup> lo que indica que estas células T de memoria son capaces de responder contra distintas variantes del virus.

### **Células T de memoria inducidas por la vacunación contra SARS-CoV-2**

La vacuna contra SARS-CoV-2 es eficaz para prevenir las formas graves y críticas de COVID-19. En 71 individuos sanos que recibieron la vacuna de mRNA de Pfizer, seis meses posteriores a la inmunización se encontró una respuesta sostenida de células T  $CD4^+$  y  $CD8^+$  específicas contra la proteína S de SARS-CoV-2.<sup>35</sup> Estas células aparecen antes del desarrollo de títulos altos de anticuerpos neutralizantes que reconocen a la proteína S.<sup>36</sup> Por otro lado, la vacunación con vacunas que utilizan vectores adenovirales induce células T  $CD8^+$  productoras de interferón- $\gamma$  específicas contra la proteína S de SARS-CoV-2, células que persisten hasta ocho meses después de la inmunización con un esquema de dos dosis.<sup>37</sup> Tanto las vacunas de mRNA como las vacunas de adenovirus inducen células  $T_{fh}$ , las cuales tienen una vida media de al menos seis meses.<sup>35,37</sup>

Zhang *et al.* estudiaron individuos sanos que recibieron tres dosis de la vacuna de mRNA de Pfizer, y encontraron que la vacunación induce la producción de células T  $CD8^+$  de memoria específicas contra



antígenos virales; un mayor número de estas células se asocia a la reducción de la gravedad y la mortalidad causadas por SARS-CoV-2.<sup>38</sup> Tarke *et al.* analizaron la respuesta inmunitaria de adultos sanos que recibieron una o dos dosis (según correspondía) de las vacunas de mRNA de Pfizer o Moderna (mRNA-1273), la vacuna de adenovirus de Janssen (Ad26.COV2.S) o la vacuna de subunidades proteicas de Novavax (NVX-CoV2373), seis meses después de la última dosis (todas estas vacunas se elaboraron con la variante ancestral de SARS-CoV-2). Encontraron que las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de memoria de estos individuos reconocen otras variantes de SARS-CoV-2, incluyendo alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) y ómicron.<sup>39</sup> La respuesta de las células T contra las nuevas variantes constituye al menos 84 % de la respuesta contra la variante ancestral, mientras que las células B de memoria de estos individuos y sus anticuerpos neutralizantes presentan una disminución significativa en su capacidad para reconocer los antígenos de las nuevas variantes.<sup>39</sup> Geurts van Kessel *et al.* reportaron resultados similares: ese grupo de investigación analizó la respuesta inmunitaria de individuos que recibieron dos dosis de la vacuna de adenovirus de AstraZeneca (ChAdOx1-S), una dosis de la vacuna de adenovirus de Janssen, o dos dosis de las vacunas de mRNA de Pfizer o de Moderna. Seis meses después de la última dosis de la vacuna, los individuos tenían anticuerpos capaces de neutralizar la variante ancestral de SARS-CoV-2, así como las variantes beta y delta, pero no la variante ómicron. Sin embargo, la respuesta de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de memoria era capaz de reconocer a las cuatro variantes de SARS-CoV-2, lo que indica que las mutaciones en la proteína S tienen un mínimo efecto en la capacidad de las células T de memoria de reconocer epítomos de este virus.<sup>40</sup>

## Inmunidad híbrida contra SARS-CoV-2

Cuando se aplica una vacuna contra SARS-CoV-2 a personas previamente infectadas con el virus, se desarrolla una sinergia entre la inmunidad inducida por la infección y la inmunidad generada por la vacunación, a la que se denomina "inmunidad híbrida".<sup>41,42</sup> Los individuos con inmunidad híbrida presentan de cinco a 10 veces más células B de memoria y, además, tienen más células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> productoras de interferón- $\gamma$  en comparación con los individuos que solo tienen inmunidad inducida por la infección o por la vacunación.<sup>31,35</sup> Los individuos con inmunidad híbrida también presentan mayores títulos de anticuerpos

neutralizantes, que dependen de las células T CD4<sup>+</sup> y T<sub>fh</sub> específicas al virus.<sup>35</sup>

Cuando se compararon las células T de memoria de individuos con inmunidad híbrida con las de individuos que solamente se infectaron o que solo se vacunaron, no se encontraron cambios significativos en el número total de células T<sub>CM</sub> o T<sub>EM</sub>, pero sí alteraciones en su fenotipo, las cuales se relacionan con el agotamiento celular en individuos que desarrollaron infecciones graves o críticas de COVID-19.<sup>43-46</sup> En los individuos vacunados contra COVID-19 se observa una polarización de las células T de memoria CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> hacia el fenotipo T<sub>CM</sub>, mientras que en los individuos recuperados se inducen los fenotipos T<sub>EMRA</sub> y T<sub>SCM</sub>; la transición de los fenotipos centrales a efectores podría estar relacionada con la continua presencia de antígenos virales en los ganglios linfáticos secundarios después de la recuperación de la enfermedad.<sup>47</sup> Por otro lado, en los individuos vacunados, la estimulación mediada por antígenos solubles podría desencadenar una respuesta inmunitaria que persistiría solo durante algunos meses, por lo que una infección con SARS-CoV-2 en estos individuos promovería el desarrollo de una respuesta inmunitaria de mayor duración.<sup>48</sup> En concordancia con esta propuesta, se identificó que en la población mexicana, las células T<sub>fh</sub> y células T CD4<sup>+</sup> de memoria (CD45RO<sup>+</sup>) disminuyen en los individuos vacunados contra COVID-19, pero persisten en los individuos con inmunidad híbrida.<sup>49</sup>

Painter *et al.* analizaron individuos que recibieron tres dosis de las vacunas de mRNA de Pfizer o Moderna y posteriormente se infectaron con la variante ómicron. Encontraron que la infección de estos individuos provocó una respuesta rápida de las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de memoria, que ocurrió antes del aumento de los títulos de anticuerpos. La proliferación de las células T CD8<sup>+</sup> específicas contra la proteína S de SARS-CoV-2 fue la que se presentó en forma más temprana (dos días después del inicio de los síntomas).<sup>50</sup> Los autores encontraron que las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de memoria específicas contra la proteína S de SARS-CoV-2 se activan en la primera semana posterior a la infección, mientras que las células B de memoria se activan hasta la segunda semana, cuando se incrementan los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S y cuando ocurren las respuestas primarias contra otros antígenos virales. Estos resultados confirman que los individuos vacunados tienen células T de memoria que se activan rápidamente en respuesta a la infección con SARS-CoV-2.<sup>50</sup>

Tarke *et al.* analizaron la respuesta de las células T de individuos recuperados de COVID-19 y de

individuos vacunados con las vacunas de mRNA de Pfizer o de Moderna, para determinar su capacidad para reconocer péptidos de la variante ancestral del virus, así como de otras variantes de SARS-CoV-2. Registraron que la reactividad de las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de memoria es similar contra todas las variantes de SARS-CoV-2, lo que contrasta con la menor susceptibilidad que presentan las nuevas variantes del virus a los anticuerpos neutralizantes inducidos por infección o por vacunación con la variante ancestral.<sup>39</sup> Por lo tanto, las células T de memoria podrían ayudar a limitar la gravedad de la enfermedad causada por las nuevas variantes de SARS-CoV-2 que escapan a la neutralización por los anticuerpos preexistentes en un individuo. Este fenómeno también podría explicar la protección que inducen las primeras vacunas (basadas en la proteína S de la variante ancestral) contra la enfermedad grave y la muerte causada por las variantes ómicron en los países en donde no están disponibles las vacunas actualizadas. Un fenómeno similar se ha reportado en la influenza: la protección que confiere una vacuna contra otras cepas del virus se atribuye a la respuesta de células T de memoria contra epítomos conservados.<sup>51</sup>

### Efecto de las comorbilidades en la respuesta de memoria contra SARS-CoV-2

La diabetes, la hipertensión y la obesidad son factores de riesgo para desarrollar formas graves de COVID-19 y en México; estas tres comorbilidades fueron las más frecuentemente asociadas a los fallecimientos por COVID-19, de manera similar a lo registrado en otros países.<sup>18,52</sup> Lee *et al.* observaron que la inducción de células T<sub>SCM</sub> en respuesta a la vacuna de mRNA de Pfizer es similar entre individuos sanos e individuos diabéticos, lo que sugeriría una capacidad de protección similar entre ambos grupos.<sup>53</sup> Sin embargo, la diabetes también reduce la producción y las funciones de los anticuerpos, y altera la frecuencia de distintas subpoblaciones de células T; además, promueve la acumulación de células T con marcadores de agotamiento y disminuye la capacidad de las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de producir citocinas, con lo que se incrementa la susceptibilidad a infecciones, incluida la infección por SARS-CoV-2.<sup>54-57</sup> Al Saihati *et al.* reportaron que la presencia de diabetes reduce la frecuencia de las células T CD8<sup>+</sup> de memoria (CD45RO<sup>+</sup>) en los pacientes con COVID-19.<sup>58</sup> Sin embargo, se requieren más estudios que analicen específicamente el efecto de la diabetes, la hipertensión y la obesidad

en los distintos tipos de células T en individuos vacunados o infectados con SARS-CoV-2. Lo anterior es de particular relevancia en poblaciones como la mexicana, en las cuales la prevalencia de estas comorbilidades es elevada.

### Conclusiones

Las células T de memoria contra SARS-CoV-2 tienen actividades efectoras contra el virus, son importantes para el desarrollo de la respuesta de anticuerpos, y dan lugar a poblaciones de células antígeno-específicas que pueden conservar el fenotipo de memoria o pueden dar lugar a células efectoras ante nuevas exposiciones al patógeno. Las células T de memoria inducidas por vacunación o por infección persisten durante varios meses y se activan rápidamente ante una reexposición a SARS-CoV-2. La mayoría de los artículos se enfocan en el estudio de las células T de la sangre periférica, pero algunas poblaciones de estas células residen en los tejidos, en particular en el pulmón, por lo que se encuentran en el sitio anatómico donde ocurre la infección natural. Además, las células T de memoria reconocen epítomos conservados entre distintas variantes de SARS-CoV-2, por lo que las células T de memoria inducidas por vacunas que contienen a la proteína S de la variante ancestral pueden responder contra la variante ómicron, aun cuando los anticuerpos que neutralizan a la variante ancestral ya no son efectivos contra esta. Por lo tanto, las células T de memoria ayudarían a contener las infecciones con variantes de SARS-CoV-2 en un individuo vacunado (incluso nuevas variantes que potencialmente surjan en el futuro), mientras se inducen anticuerpos específicos contra los antígenos de la variante, previniendo así el desarrollo de COVID-19 grave.

### Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social a través del proyecto R-2020-785-095.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Rouse BT, Mueller SN. Host defenses to viruses. *Clin Immunol* 2019;365-374.e1. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6896-6.00025-9
- American Society for Microbiology. Washington, DC: Understanding immunological memory. [Publicado: 2023 May 1]. Disponible en: <https://asm.org/Articles/2023/May/Understanding-Immunological-Memory>
- Monticelli S. DNA (Hydroxy)methylation in T helper lymphocytes. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(7):589-598. DOI: 10.1016/j.tibs.2019.01.009
- Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352:6284. DOI: 10.1126/science.aaf1098
- Natoli G, Ostuni R. Adaptation and memory in immune responses. *Nat Immunol*. 2019;20(7):783-792. DOI: 10.1038/s41590-019-0399-9
- Kasturi SP, Skountzou I, Albrecht RA, Koutsouanos D, Hua T, Nakaya HI, et al. Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity. *Nature*. 2011;470 (7335):543-547. DOI: 10.1038/nature09737
- Kwak K, Akkaya M, Pierce SK. B cell signaling in context. *Nat Immunol*. 2019;20(8):963-969. DOI: 10.1038/s41590-019-0427-9
- Bortnick A, Allman D. What is and what should always have been: long-lived plasma cells induced by T-cell independent antigens. *J Immunol*. 2013;190(12):5913-5918. DOI: 10.4049/jimmunol.1300161
- De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(3):137-148. DOI: 10.1038/nri3804.
- Mesin L, Ersching J, Victora GD. Germinal center B cell dynamics. *Immunity*. 2016;45(3):471-482. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.001
- Zuccarino-Catania GV, Sadanand S, Weisel FJ, Tomayko MM, Meng H, Kleinstein SH, et al. CD80 and PD-L2 define functionally distinct memory B cell subsets that are independent of antibody isotype. *Nat Immunol*. 2014;15(7):631-637. DOI: 10.1038/ni.2914
- Wang NS, McHeyzer-Williams LJ, Okitsu SL, Burris TP, Reiner SL, McHeyzer-Williams MG. Divergent transcriptional programming of class-specific B cell memory by T-bet and ROR $\alpha$ . *Nat Immunol*. 2012;13(6):604-611. DOI: 10.1038/ni.2294
- Jarjour NN, Masopust D, Jameson SC. T cell memory: understanding COVID-19. *Immunity* 2021;54(1):14-18. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.12.009
- Neidleman J, Luo X, Frouard J, Xie G, Gill G, Stein ES, et al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit phenotypic features of helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferation potential. *Cell Rep Med*. 2020;1(6):100081. DOI: 10.1016/j.crm.2020.100081
- Jameson SC, Masopust D. Understanding subset diversity in T cell memory. *Immunity*. 2018;48(2):214-226. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.02.010
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- Haimee MA. Pathogenesis and treatment strategies of COVID-19-related hypercoagulant and thrombotic complications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620944497. DOI: 10.1177/1076029620944497
- Moreno-Eutimio MA, López-Macías C, Pastelin-Palacios R. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes. *Microbes Infect*. 2020;22(4-5):226-229. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.009
- Thorne LG, Reuschl A, Zuliani Alvarez L, Whelan MVX, Turner J, Nour-sadeghi M, et al. SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation. *EMBO J*. 2021;40(15):e107826. DOI: 10.15252/embj.2021107826
- Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp Mol Med*. 2021;53(5):750-760. DOI: 10.1038/s12276-021-00592-0
- Rha MS, Jeong HW, Ko JH, Choi SJ, Seo IH, Lee JS, et al. PD-1-expressing SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells are not exhausted, but functional in patients with COVID-19. *Immunity*. 2021;54(1):44-52.e3. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.12.00
- Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1336-1345. DOI: 10.1038/s41590-020-0782-6
- Boppa S, Qin K, Files JK, Russell RM, Stoltz R, Bibollet-Ruche F, et al. SARS-CoV-2-specific circulating T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during early convalescence. *PLoS Pathog*. 2021;17(7):e1009761. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009761
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-785. DOI: 10.1093/cid/ciaa310
- Dispinseri S, Secchi M, Pirillo MF, Tolazzi M, Borghi M, Brigatti C, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nat Commun*. 2021;12(1):2670. DOI: 10.1038/s41467-021-22958-8
- Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. DOI: 10.1126/science.abc8511
- Odak I, Barros-Martins J, Bošnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, et al. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;57:102885. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102885.
- Hanna SJ, Codd AS, Gea-Mallorqui E, Scourfield DO, Richter FC, Ladell K, et al. T cell phenotypes in COVID-19 - a living review. *Oxf Open Immunol*. 2020;2(1):iqaa007. DOI: 10.1093/oxfimm/iqaa00
- Jung JH, Rha MS, Sa M, Choi HK, Jeon JH, Seok H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun*. 2021;12(1):4043. DOI: 10.1038/s41467-021-24377-1
- Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Pekosz A, Laeyendecker O, et al. CD8+ T-cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab143. DOI: 10.1093/ofid/ofab143
- Bilich T, Nelde A, Heitmann JS, Maringer Y, Roerden M, Bauer J, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(590):eabf7517. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf7517
- Lang-Meli J, Luxenburger H, Wild K, Karl V, Oberhardt V, Salimi Alizei E, et al. SARS-CoV-2-specific T-cell epitope repertoire in convalescent and mRNA-vaccinated individuals. *Nat Microbiol*. 2022;7(5):675-679. DOI: 10.1038/s41564-022-01106
- Guerrera G, Picozza M, D'Orso S, Placido R, Pirronello M, Verdiani A, et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2-specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci Immunol*. 2021;6(66):eabl5344. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl5344
- Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374(6572):abm0829. DOI: 10.1126/science.abm0829
- Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. 2022;185(14):2434-2451.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2022.05.022
- Zhang B, Upadhyay R, Hao Y, Samanovic MI, Herati RS, Blair JD, et al. Multimodal single-cell datasets characterize antigen-specific CD8+ T cells across SARS-CoV-2 vaccination and infection. *Nat Immunol*. 2023;24(10):1725-1734. DOI: 10.1038/s41590-023-01608-9
- Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, Dan JM, Yu ED, Methot N, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell*. 2022;185(5):847-859. e11. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.015
- GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, Mykytyn AZ, Lamers MM, Bogers S, et al. Divergent SARS-CoV-2OMICRON-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*. 2022;7(69):eabo2202. DOI: 10.1126/sciimmunol.abo2202
- Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*. 2021;372(6549):1418-1423. DOI: 10.1126/science.abh1282



42. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2021;6(58):eabi6950. DOI: 10.1126/sciimmunol.abi6950
43. Laing AG, Lorenc A, del Molino del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26(10):1623-1635. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6
44. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
45. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2
46. Ando M, Ito M, Srirat T, Kondo T, Yoshimura A. Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity. *Immunol Med.* 2020;43(1):1-9. DOI: 10.1080/25785826.2019.1698261
47. Gasper DJ, Tejera MM, Suresh M. CD4 T-cell memory generation and maintenance. *Crit Rev Immunol.* 2014;34(2):121-46. DOI: 10.1615/critrevimmunol.2014010373
48. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, et al. Vaccine mRNA can be detected in blood at 15 days post-vaccination. *Biomedicines.* 2022;10(7):1538. DOI: 10.3390/biomedicines10071538
49. Islas-Vázquez L, Cruz-Aguilar M, Velázquez-Soto H, Jiménez-Corona A, Pérez-Tapia SM, Jiménez-Martínez MC. Effector-memory B-lymphocytes and follicular helper T-lymphocytes as central players in the immune response in vaccinated and nonvaccinated populations against SARS-CoV-2. *Vaccines.* 2022;10(10):1761. DOI: 10.3390/vaccines10101761
50. Painter MM, Johnston TS, Lundgreen KA, Santos JJS, Qin JS, Goel RR, et al. Prior vaccination promotes early activation of memory T cells and enhances immune responses during SARS-CoV-2 breakthrough infection. *Nat Immunol.* 2023;24(10):1711-1724. DOI: 10.1038/s41590-023-01613-y
51. Wilkinson TM, Li CKF, Chui CSC, Huang AKY, Perkins M, Liebner JC, et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat Med.* 2012; 18(2):274-280. DOI: 10.1038/nm.2612
52. Domínguez-Ramírez L, Sosa-Jurado F, Díaz-Sampayo G, Solís-Tejeda I, Rodríguez-Pérez F, Pelayo R, et al. Age and comorbidities as risk factors for severe COVID-19 in Mexico, before, during and after massive vaccination. *Vaccines.* 2023;11(11):1676. DOI: 10.3390/vaccines11111676
53. Lee CH, Gray V, Teo JMN, Tam AR, Fong CHY, Lui DTW, et al. Comparing the B and T cell-mediated immune responses in patients with type 2 diabetes receiving mRNA or inactivated COVID-19 vaccines. *Front Immunol.* 2022;13:1018393. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1018393
54. Tan T, Xiang Y, Deng C, Cao C, Ren Z, Huang G, et al. Variable frequencies of peripheral T-lymphocyte subsets in the diabetes spectrum from type 1 diabetes through latent autoimmune diabetes in adults (LADA) to type 2 diabetes. *Front Immunol.* 2022;13:974864. DOI: 10.3389/fimmu.2022.974864
55. Lau EYM, Carroll EC, Callender LA, Hood GA, Berryman V, Patrick M, et al. Type 2 diabetes is associated with the accumulation of senescent T cells. *Clin Exp Immunol.* 2019;197(2):205-213. DOI: 10.1111/cei.13344
56. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Front Immunol.* 2020;11:1582. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01582
57. Tong ZWM, Grant E, Gras S, Wu M, Smith C, Barrett HL, et al. The role of T-cell immunity in COVID-19 severity amongst people living with type II diabetes. *FEBS J.* 2021;288(17):5042-5054. DOI: 10.1111/febs.16105
58. Al Saihati HA, Hussein HAM, Thabet AA, Wardany AA, Mahmoud SY, Farrag ES, et al. Memory T cells discrepancies in COVID-19 patients. *Microorganisms.* 2023;11(11): 2737. DOI: 10.3390/microorganisms11112737