

- Artículo
- [Publicado: 24 mayo 2021](#)

# La infección por SARS-CoV-2 induce células plasmáticas de médula ósea de larga vida en humanos

- [Jackson S. Turner,](#)
- [Wooseob Kim,](#)
- [Elizaveta Kalaidina,](#)
- [Charles W. Goss,](#)
- [Adriana M. Rauseo,](#)
- [Aaron J. Schmitz,](#)
- [Lena Hansen,](#)
- [Alem Haile,](#)
- [Michael K. Klebert,](#)
- [Iskra Pusic,](#)
- [Jane A. O'Halloran,](#)
- [Rachel M. Presti](#) &
- [Ali H. Ellebedy](#)

*Naturaleza* **volume 595**, pages421–425 (2021)[Cita este artículo](#)

- Accesos **561k**
- **2** Citas
- **9696** Altmétrica
- [Métricas](#)[details](#)

## Abstracto

Las células plasmáticas de la médula ósea de larga vida (BMPC) son una fuente persistente y esencial de anticuerpos protectores<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>. Las personas que se han recuperado de COVID-19 tienen un riesgo sustancialmente menor de reinfección con SARS-CoV-2<sup>8,9,10</sup>. No obstante, se ha informado que los niveles de anticuerpos séricos anti-SARS-CoV-2 disminuyen rápidamente en los primeros meses después de la infección, lo que plantea la preocupación de que los BMPC de larga duración pueden no generarse y la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 puede ser de corta duración.<sup>11,12,13</sup> Aquí mostramos que en individuos convalecientes que habían experimentado infecciones

leves por SARS-CoV-2 ( $n = 77$ ), los niveles de anticuerpos séricos contra la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2 disminuyeron rápidamente en los primeros 4 meses después de la infección y luego más gradualmente durante los siguientes 7 meses, permaneciendo detectables al menos 11 meses después de la infección. Los títulos de anticuerpos anti-S se correlacionaron con la frecuencia de células plasmáticas específicas de S en aspirados de médula ósea de 18 individuos que se habían recuperado de COVID-19 a los 7 a 8 meses después de la infección. No se detectaron BMPC específicos de S en aspirados de 11 individuos sanos sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2. Mostramos que los BMPC de unión A S están inactivos, lo que sugiere que son parte de un compartimento estable. Consistentemente, se detectaron células B de memoria en reposo circulantes dirigidas contra el SARS-CoV-2 S en los individuos convalecientes. En general, nuestros resultados indican que la infección leve con SARS-CoV-2 induce una memoria inmune humoral robusta y de larga duración específica del antígeno en humanos.

## Principal

---

Las reinfecciones por coronavirus estacionales ocurren de 6 a 12 meses después de la infección anterior, lo que indica que la inmunidad protectora contra estos virus puede ser de corta duración.[14](#)[15](#). Los primeros informes que documentan la rápida disminución de los títulos de anticuerpos en los primeros meses después de la infección en individuos que se habían recuperado de COVID-19 sugirieron que la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 podría ser igualmente transitoria[11](#)[12](#)[13](#). También se sugirió que la infección por SARS-CoV-2 podría no provocar una respuesta funcional del centro germinal, lo que interferiría con la generación de células plasmáticas de larga vida.[3](#)[4](#)[5](#)[7](#)[16](#). Los informes más recientes que analizan muestras que se recolectaron aproximadamente de 4 a 6 meses después de la infección indican que los títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 disminuyen más lentamente que en los primeros meses después de la infección.[8](#)[17](#)[18](#)[19](#)[20](#)[21](#). Los títulos de anticuerpos séricos duraderos son mantenidos por células plasmáticas de larga vida, células plasmáticas no replicantes y específicas de antígeno que se detectan en la médula ósea mucho después de la eliminación del antígeno.[1](#)[2](#)[3](#)[4](#)[5](#)[6](#)[7](#). Se buscó

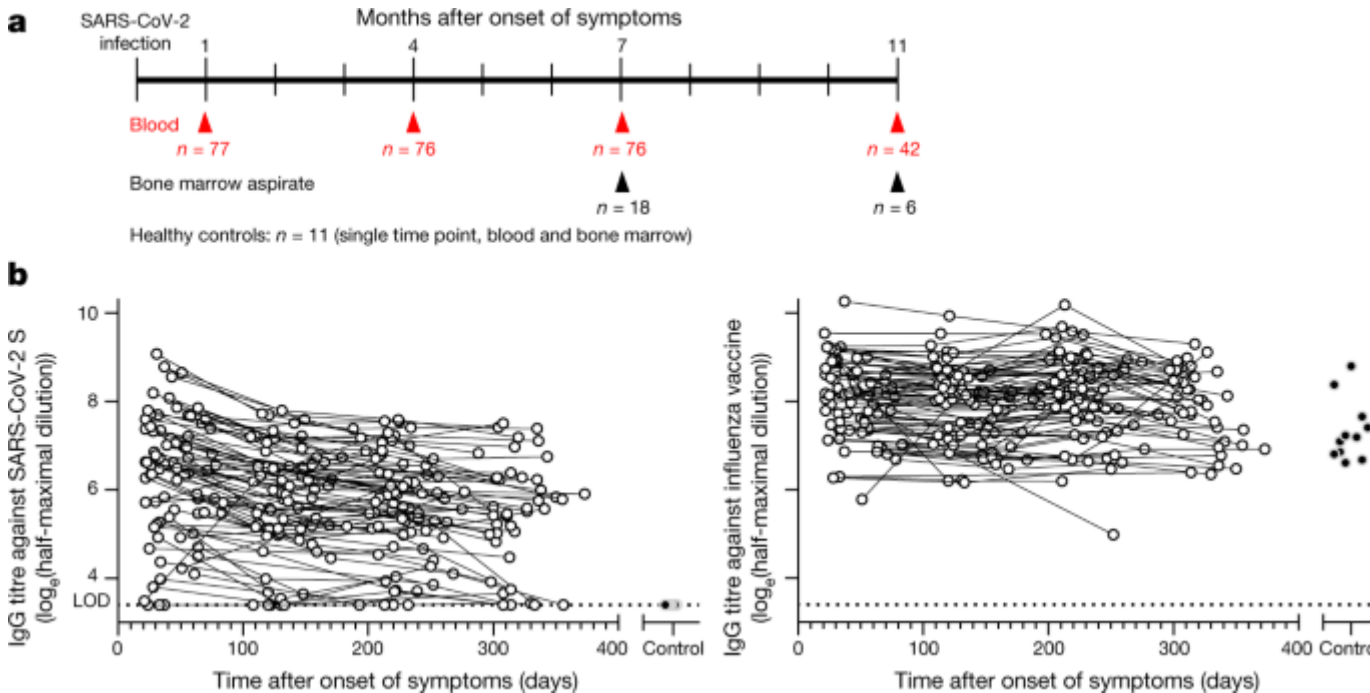
determinar si eran detectables en individuos convalecientes aproximadamente 7 meses después de la infección por SARS-CoV-2.

## **Decaimiento bifásico de los títulos de anticuerpos anti-S**

Se recogieron muestras de sangre aproximadamente 1 mes después de la aparición de los síntomas de 77 individuos que estaban convalecientes por COVID-19 (49% mujeres, 51% hombres, mediana de edad 49 años), la mayoría de los cuales habían experimentado una enfermedad leve (7,8% hospitalizados, Tablas de datos ampliadas [1](#), [2](#)). Las muestras de sangre de seguimiento se recolectaron tres veces a intervalos de aproximadamente tres meses. Doce participantes convalecientes recibieron la vacuna BNT162b2 (Pfizer) o la vacuna contra el SARS-CoV-2 mRNA-1273 (Moderna) entre los dos últimos puntos de tiempo; estas muestras posteriores a la vacunación no se incluyeron en los análisis. Además, se recolectaron aspirados de médula ósea de 18 de los individuos convalecientes a los 7 a 8 meses después de la infección y de 11 voluntarios sanos sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 o vacunación. Se recogieron aspirados de médula ósea de seguimiento de 5 de los 18 individuos convalecientes y de 1 donante convaleciente adicional aproximadamente 11 meses después de la infección (Fig. [1a](#), Extended Data Tables [3](#), [4](#)). Primero realizamos un análisis longitudinal de los anticuerpos séricos circulantes anti-SARS-CoV-2. Mientras que los anticuerpos IgG contra la proteína espiga (S) anti-SARS-CoV-2 eran indetectables en la sangre de los individuos de control, 74 de los 77 individuos convalecientes tenían títulos de suero detectables aproximadamente 1 mes después del inicio de los síntomas. Entre 1 y 4 meses después del inicio de los síntomas, los títulos generales de IgG anti-S disminuyeron de un registro medio<sub>e</sub>-dilución medio-máxima transformada de 6,3 a 5,7 (diferencia de medias  $0,59 \pm 0,06$ ,  $P < 0,001$ ). Sin embargo, en el intervalo entre 4 y 11 meses después del inicio de los síntomas, la tasa de disminución disminuyó y los títulos medios disminuyeron de 5,7 a 5,3 (diferencia de medias  $0,44 \pm 0,10$ ,  $p < 0,001$ ; Figura [1a](#)). En contraste con los títulos de anticuerpos anti-S, los títulos de IgG contra la vacuna inactivada contra el virus de la influenza estacional inactivada 2019-2020 se detectaron en todos los individuos de control y los individuos que estaban convalecientes por COVID-19, y disminuyeron mucho más

gradualmente, si es que lo hacían en el transcurso del estudio, con títulos medios que disminuyeron de 8.0 a 7.9 (diferencia de medias  $0.16 \pm 0.06$ ,  $P = 0.042$ ) y 7.9 a 7.8 (diferencia de medias  $0.02 \pm 0.08$ ,  $P = 0.997$ ) en los intervalos de 1 a 4 meses y de 4 a 11 meses después del inicio de los síntomas, respectivamente (Fig. 1b).

**Fig. 1: La infección por SARS-CoV-2 provoca títulos de anticuerpos anti-S séricos duraderos.**



**a**, Diseño del estudio. Setenta y siete personas convalecientes que habían experimentado infecciones leves por SARS-CoV-2 (de 21 a 69 años de edad) se inscribieron y se recolectó sangre aproximadamente 1 mes, 4 meses, 7 meses y 11 meses después del inicio de los síntomas. Se recolectaron aspirados de médula ósea de 18 de los individuos convalecientes de 7 a 8 meses después de la infección y de 11 voluntarios sanos (de 23 a 60 años de edad) sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2. Se recolectaron aspirados de médula ósea de seguimiento de 5 de los 18 donantes convalecientes y 1 donante convaleciente adicional aproximadamente 11 meses después de la infección. **b**, Títulos de IgG en sangre contra el SARS-CoV-2 S (izquierda) y la vacuna contra el virus de la influenza (derecha) medidos mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en individuos convalecientes (círculos blancos) en el momento indicado después del inicio de los síntomas, y en individuos de control (círculos negros). Las líneas punteadas indican el límite de detección (LOD). Los

títulos medios y las diferencias por pares en cada punto de tiempo se estimaron mediante un análisis de modelo mixto lineal.

[Imagen a tamaño completo](#)

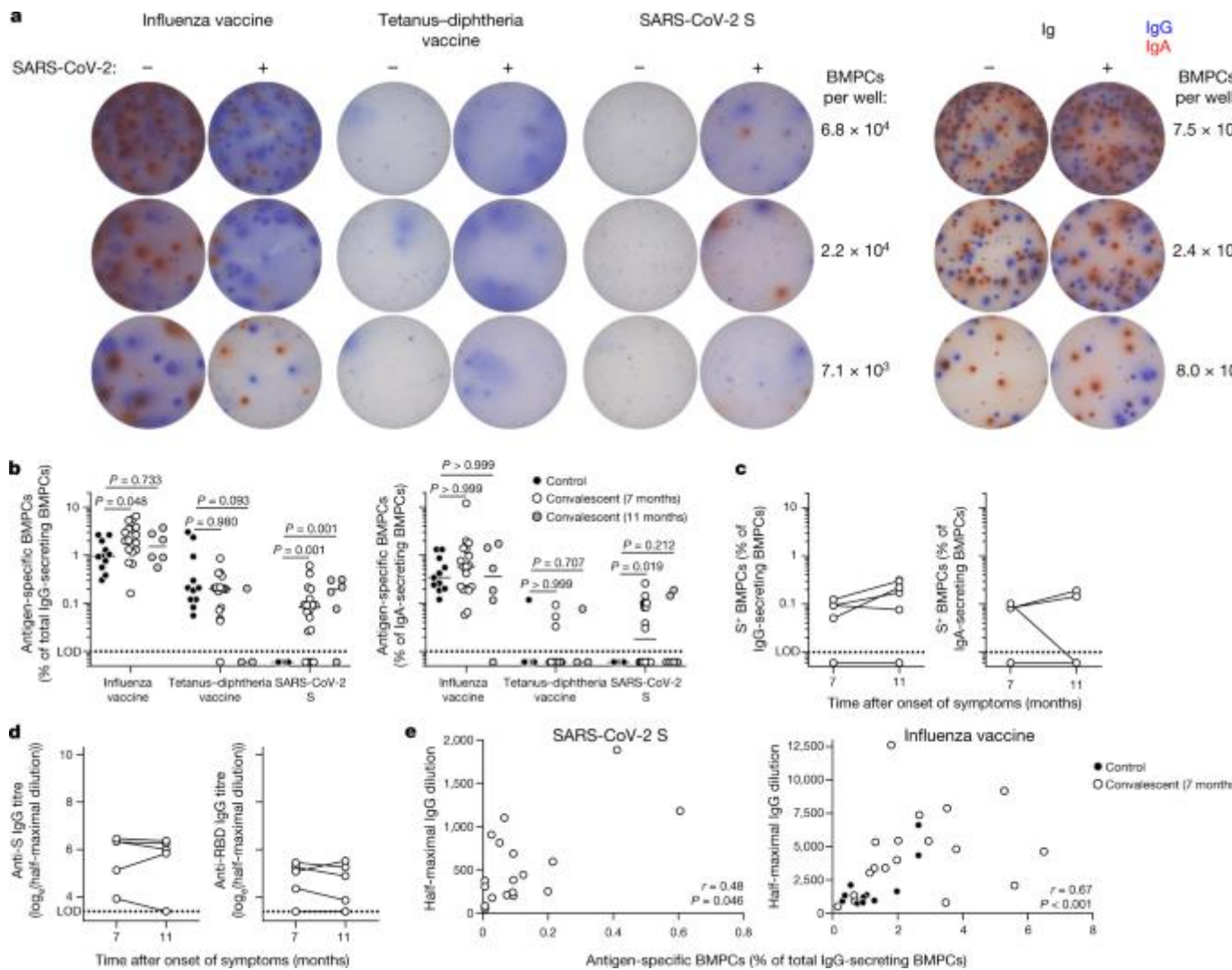
## Inducción de BMPCs de larga duración de unión a S

La disminución temprana relativamente rápida en los niveles de IgG anti-S, seguida de una disminución más lenta, es consistente con una transición de anticuerpos séricos secretados por plasmablastos de corta duración a la secreción por una población más pequeña pero más persistente de células plasmáticas de larga vida generadas más tarde en la respuesta inmune. La mayoría de esta última población reside en la médula ósea.<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Para investigar si los individuos que se habían recuperado de COVID-19 desarrollaron un compartimento BMPC de larga vida específico del virus, examinamos los aspirados de médula ósea obtenidos aproximadamente 7 y 11 meses después de la infección para BMPCs específicos de S anti-SARS-CoV-2. Enriquecimos magnéticamente los BMPC de los aspirados y luego cuantificamos las frecuencias de los que secretan IgG e IgA dirigidos contra la vacuna contra el virus de la influenza 2019-2020, la vacuna contra el tétanos y la difteria y el SARS-CoV-2 S mediante el ensayo de manchas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (ELISpot) (Fig. [2a](#)). Las frecuencias de BMPC específicas de la vacuna contra la influenza y el tétanos-difteria fueron comparables entre los individuos de control y los individuos convalecientes. Se detectaron BMPC específicos de S secretores de IgG e IgA en 15 y 9 de los 19 individuos convalecientes, respectivamente, pero no en ninguno de los 11 individuos de control (Fig. [2b](#)). En particular, ninguno de los individuos de control o individuos convalecientes tenía células secretoras de anticuerpos específicos de S detectables en la sangre en el momento del muestreo de médula ósea, lo que indica que los BMPC detectados representan células residentes en la médula ósea y no la contaminación de los plasmablastos circulantes. Las frecuencias de BMPCs igG anti-S fueron estables entre los 5 individuos convalecientes que fueron muestreados por segunda vez aproximadamente 4 meses después, y las frecuencias de BMPCs igA anti-S fueron estables en 4 de estos 5 individuos, pero habían disminuido por debajo del límite de detección en un individuo (Fig. [2c](#)). De acuerdo con sus frecuencias estables de BMPC, los títulos

de IgG anti-S en los 5 individuos convalecientes se mantuvieron consistentes entre 7 y 11 meses después del inicio de los síntomas. Los títulos de IgG medidos contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S, un objetivo principal de anticuerpos neutralizantes, se detectaron en 4 de los 5 individuos convalecientes y también fueron estables entre 7 y 11 meses después del inicio de los síntomas (Fig. [2d](#)). Las frecuencias de BMPCs IgG anti-S mostraron una correlación modesta pero significativa con los títulos circulantes de IgG anti-S a los 7-8 meses después del inicio de los síntomas en individuos convalecientes, consistente con el mantenimiento a largo plazo de los niveles de anticuerpos por estas células ( $r = 0,48$ ,  $P = 0,046$ ). De conformidad con informes anteriores<sup>22,23,24</sup>, las frecuencias de BMPC IgG específicas de la vacuna contra la influenza y los títulos de anticuerpos mostraron una correlación fuerte y significativa ( $r = 0,67$ ,  $P < 0,001$ ; Fig. [2e](#)). Nueve de los aspirados de individuos control y 12 de los 18 aspirados que se recolectaron 7 meses después del inicio de los síntomas de individuos convalecientes produjeron un número suficiente de BMPC para un análisis adicional por citometría de flujo. Teñimos estas muestras intracelularmente con sondas S y hemaglutinina (HA) del virus de la influenza y con marca fluorescente para identificar y caracterizar BMPC específicas de antígenos. Como controles, también teñimos intracelularmente células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de voluntarios sanos una semana después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 o el virus de la influenza estacional (Fig. [3a](#), Extended Data Fig. [1a-c](#)). De acuerdo con los datos de ELISpot, se detectaron bajas frecuencias de BMPC de unión a S en 10 de las 12 muestras de individuos convalecientes, pero no en ninguna de las 9 muestras de control (Fig. [3b](#)). Aunque tanto los plasmablastos circulantes generados recientemente como los BMPC de unión a S y HA expresaron BLIMP-1, los BMPC se diferenciaron por su falta de expresión de Ki-67, lo que indica un estado de reposo, así como por niveles más altos de CD38 (Fig. [3c](#)).

**Fig. 2: La infección por SARS-CoV-2 provoca BMPC de larga vida que se unen a S.**



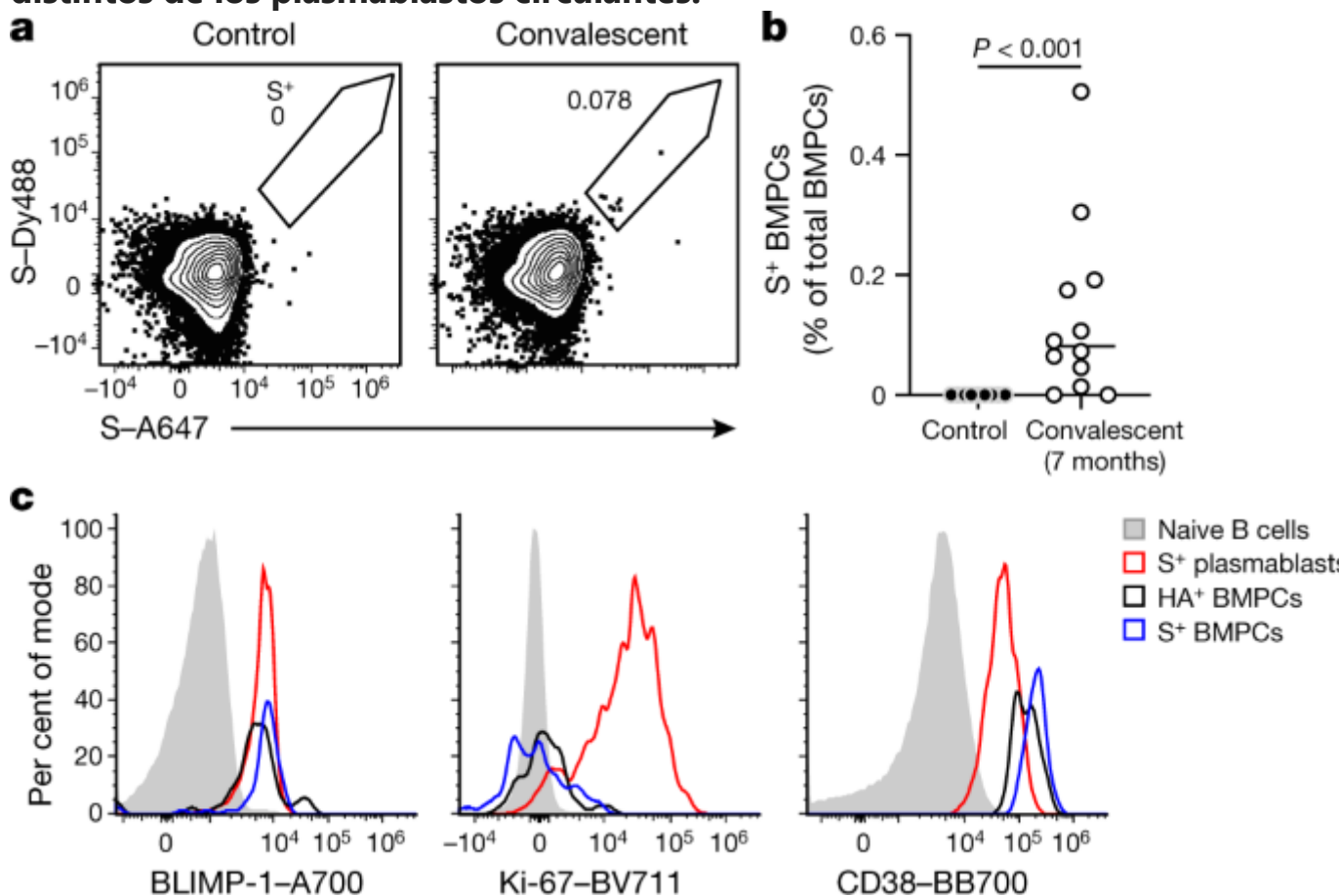


**a**, Imágenes representativas de pocos ELISpot recubiertos con los antígenos indicados o antiinmunoglobulina (Ig) y desarrollados en azul y rojo para IgG e IgA, respectivamente, después de la incubación de BMPCs enriquecidos magnéticamente de individuos control e individuos convalecientes. **b**, Frecuencias de BMPCs que secretan anticuerpos IgG (izquierda) o IgA (derecha) específicos para los antígenos indicados, indicados como porcentajes del total de BMPC secretoras de IgG o IgA en individuos control (círculos negros) o individuos convalecientes 7 meses (círculos blancos) o 11 meses (círculos grises) después del inicio de los síntomas. Las líneas horizontales indican la mediana. *Valores* de P de pruebas de Kruskal-Wallis de dos lados con corrección de Dunn para comparaciones múltiples entre individuos de control e individuos convalecientes. Cada símbolo representa una muestra ( $n = 18$  convalecientes,  $n = 11$  control). **c**, Frecuencias pareadas de BMPC de unión A S entre BMPC secretoras de IgG (izquierda) y secretoras de IgA (derecha) de

individuos convalecientes 7 meses y 11 meses después del inicio de los síntomas. **d**, Títulos de anticuerpos séricos IgG anti-S pareados (izquierda) y anti-RBD (derecha) de individuos convalecientes 7 meses y 11 meses después del inicio de los síntomas. Los datos en **c** y **d** (izquierda) también se muestran en **b** y Fig. 1b, respectivamente. Cada símbolo representa una muestra ( $n = 5$ ). Las líneas punteadas indican el límite de detección. **e**, Frecuencias de BMPC que secretan anticuerpos IgG específicos para la vacuna contra el SARS-CoV-2 S (izquierda) y el virus de la influenza (derecha) trazados contra los respectivos títulos de IgG en muestras de sangre pareadas de individuos de control (círculos negros) o individuos convalecientes 7 meses después del inicio de los síntomas (círculos blancos). Valores de  $P$  y  $r$  de correlaciones de Spearman de dos lados. Cada símbolo representa una muestra ( $n = 18$  convalecientes,  $n = 11$  control).

[Imagen a tamaño completo](#)

**Fig. 3: Los BMPC de unión al SARS-CoV-2 S son quiescentes y distintos de los plasmablastos circulantes.**





**a**, Gráficos representativos de tinción S intracelular en CD20<sup>lo</sup>CD38IgD<sup>+</sup>CD19<sup>+/lo</sup>CD3<sup>-</sup> BMPCs singletes vivos (gating in Extended Data Fig. [1a](#)) de BMPCs enriquecidos magnéticamente de individuos control (izquierda) o individuos convalecientes 7 meses después del inicio de los síntomas (derecha). **b**, Frecuencias de BMPC de unión A S en BMPCs totales de individuos control (círculos negros) o individuos convalecientes 7 meses después del inicio de los síntomas (círculos blancos). Las líneas horizontales indican la mediana. *Valor de P* de la prueba U de Mann-Whitney *de* dos lados. Cada símbolo representa una muestra ( $n = 12$  convalecientes,  $n = 9$  control). **c**, Histogramas de BLIMP-1 (izquierda), Ki-67 (centro) y CD38 (derecha) tinción en BMPC S (azul) y HA (negro) de BMPC enriquecidos magnéticamente 7 meses después del inicio de los síntomas, y en S plasmablastos (rojo) y células B naïve (gris) de PBMC de donantes sanos 1 semana después de la inmunización contra el SARS-CoV-2 S.<sup>+++</sup>

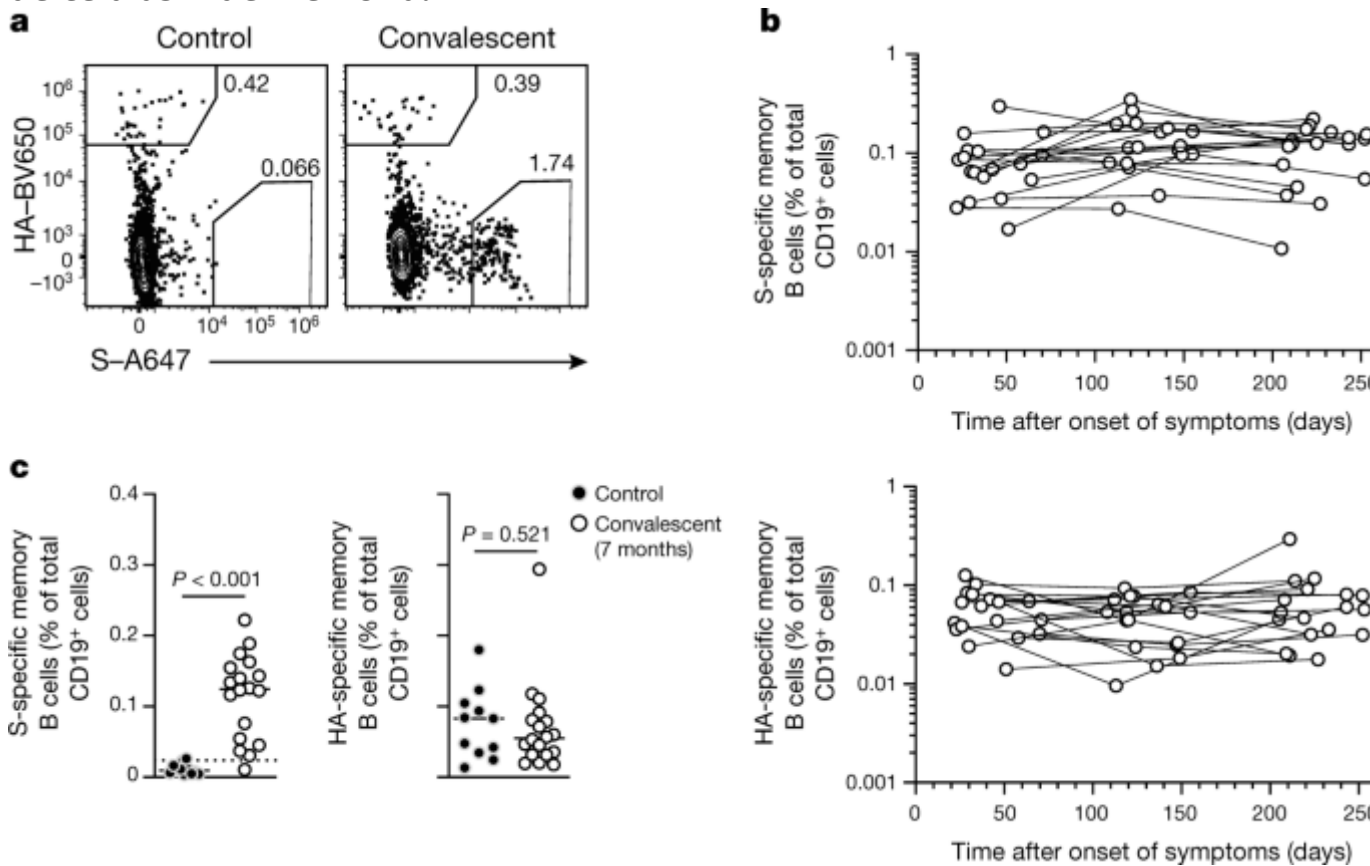
[Imagen a tamaño completo](#)

## Robusta respuesta de célula b de memoria de unión S

Las células B de memoria forman el segundo brazo de la memoria inmune humoral. Después de la reexposición a un antígeno, las células B de memoria se expanden rápidamente y se diferencian en plasmablastos secretores de anticuerpos. Examinamos la frecuencia de las células B de memoria circulantes específicas del SARS-CoV-2 en individuos que estaban convalecientes de COVID-19 y en individuos de control sanos. Teñimos PBMC con sondas S etiquetadas fluorescentemente y determinamos la frecuencia de las células B de memoria de unión S entre IgD conmutadas por isotipo<sup>lo</sup>CD20 memoria de células B por citometría de flujo. A modo de comparación, se teñieron las células con sondas HA del virus de la influenza con marca fluorescente (Fig. [4a](#), Extended Data Fig. [1d](#)). Se identificaron células B de memoria de unión S en individuos convalecientes en la primera muestra que se recolectó aproximadamente un mes después del inicio de los síntomas, con frecuencias comparables a las células B de memoria de unión a HA de influenza (Fig. [4b](#)). Las células B de memoria de unión S se mantuvieron durante al menos 7 meses después del inicio de los síntomas y estuvieron presentes a frecuencias significativamente más altas en relación con los controles sanos,

comparables a las frecuencias de células B de memoria de unión a HA de la influenza que se identificaron en ambos grupos (Fig. 4c).<sup>+</sup>

**Fig. 4: La infección por SARS-CoV-2 provoca una respuesta robusta de células B de memoria.**



**a**, Gráficos representativos de la tinción HA y S del virus de la influenza superficial en CD20CD38<sup>+</sup>lo/intIgD<sup>lo</sup>CD19CD3<sup>+</sup> células B de memoria singlete vivas (gating in Extended Data Fig. 1d) de PBMC de individuos control (izquierda) e individuos convalecientes 7 meses después del inicio de los síntomas (derecha). **b**, Cinética de células B de memoria de unión S- (superior) y HA- (inferior) en PBMC de individuos convalecientes, recolectados en los días indicados después del inicio de los síntomas. Los datos del punto de tiempo de 7 meses también se muestran en **c**. **c**, Frecuencias de células B de memoria de unión S- (izquierda) y HA- (derecha) en PBMC de individuos control (círculos negros) e individuos convalecientes 7 meses después del inicio de los síntomas (círculos blancos). La línea punteada en la gráfica izquierda indica el límite de sensibilidad, que se definió como la mediana + 2 × s.d. de los controles. Cada símbolo representa una muestra ( $n = 18$

convalecientes,  $n = 11$  control). Las líneas horizontales indican la mediana. *Valores* de P de pruebas U de Mann-Whitney *de* dos lados.

[Imagen a tamaño completo](#)

## Discusión

---

Este estudio buscó determinar si la infección con SARS-CoV-2 induce BMPC de larga vida específicos de antígenos en humanos. Se detectaron BMPC específicos para S del SARS-CoV-2 en aspirados de médula ósea de 15 de 19 individuos convalecientes, y en ninguno de los 11 participantes de control. Las frecuencias de los BMPC anti-S IgG se correlacionaron modestamente con los títulos séricos de IgG a los 7-8 meses después de la infección. El análisis fenotípico por citometría de flujo mostró que los BMPC de unión A S estaban inactivos, y sus frecuencias fueron en gran medida consistentes en 5 aspirados pareados recolectados a los 7 y 11 meses después del inicio de los síntomas. Cabe destacar que no detectamos células de unión A entre los plasmablastos en muestras de sangre recogidas al mismo tiempo que los aspirados de médula ósea por ELISpot o citometría de flujo en ninguna de las muestras de convalecientes o control. Juntos, estos datos indican que la infección leve por SARS-CoV-2 induce una respuesta BMPC de larga duración. Además, demostramos que las células B de memoria de unión S en la sangre de individuos que se habían recuperado de COVID-19 estaban presentes con frecuencias similares a las dirigidas contra el virus de la influenza HA. En general, nuestros resultados son consistentes con la infección por SARS-CoV-2 que provoca una respuesta canónica de células B dependiente de células T, en la que un estallido transitorio temprano de plasmablastos extrafoliculares genera una ola de anticuerpos séricos que disminuyen relativamente rápido. Esto es seguido por niveles más estables de anticuerpos séricos mantenidos que son apoyados por BMPC de larga duración.

Aunque esta tendencia general captura la dinámica de anticuerpos séricos de la mayoría de los participantes, observamos que en tres participantes, los títulos de anticuerpos séricos anti-S aumentaron entre 4 y 7 meses después del inicio de los síntomas, después de haber disminuido inicialmente entre 1 y 4 meses. Esto podría ser ruido

estocástico, podría representar un aumento de la afinidad de unión neta a medida que los anticuerpos derivados de plasmablastos tempranos son reemplazados por los de BMPC maduros por afinidad, o podría representar aumentos en la concentración de anticuerpos por reencuentro con el virus (aunque ninguno de los participantes en nuestra cohorte dio positivo por segunda vez). Aunque los títulos de IgG anti-S en la cohorte de convalecientes fueron relativamente estables en el intervalo entre 4 y 11 meses después del inicio de los síntomas, disminuyeron de manera mensurable, en contraste con los títulos de la vacuna contra el virus de la influenza. Es posible que esta disminución refleje una disminución final de los anticuerpos derivados de plasmablastos tempranos. También es posible que la falta de disminución en los títulos de influenza se deba al aumento a través de la exposición a los antígenos de la influenza. Nuestros datos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 induce una respuesta del centro germinal en humanos porque se cree que los BMPC de larga vida son predominantemente derivados del centro germinal.<sup>7</sup> Esto es consistente con un estudio reciente que informó un aumento de los niveles de hipermutación somática en las células B de memoria que se dirigen a la RBD del SARS-CoV-2 S en individuos convalecientes a los 6 meses en comparación con 1 mes después de la infección.<sup>20</sup>

Hasta donde sabemos, el estudio actual proporciona la primera evidencia directa para la inducción de BMPC específicos de antígeno después de una infección viral en humanos. Sin embargo, reconocemos varias limitaciones. Aunque detectamos anticuerpos igG anti-S en suero al menos 7 meses después de la infección en los 19 donantes convalecientes de los que obtuvimos aspirados de médula ósea, no pudimos detectar BMPC específicos de S en 4 donantes. Los títulos séricos de anticuerpos anti-S en esos cuatro donantes fueron bajos, lo que sugiere que los BMPC específicos de S pueden estar potencialmente presentes a frecuencias muy bajas que están por debajo del límite de detección del ensayo. Otra limitación es que no conocemos la fracción de los BMPC de unión A detectados en nuestro estudio que codifica anticuerpos neutralizantes. La proteína S del SARS-CoV-2 es el principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes<sup>17:25:26:27:28:29:30</sup> y se ha documentado una correlación entre la unión a IgG anti-S sérica y los títulos de neutralización<sup>17:31</sup>. Se

requerirán más estudios para determinar los epítomos que son atacados por BMPCs y células B de memoria, así como su relación clonal. Finalmente, aunque nuestros datos documentan una inducción robusta de BMPC de larga vida después de la infección con SARS-CoV-2, es fundamental tener en cuenta que nuestros individuos convalecientes experimentaron en su mayoría infecciones leves. Nuestros datos son consistentes con un informe que muestra que las personas que se recuperaron rápidamente de la infección sintomática por SARS-CoV-2 generaron una respuesta inmune humoral robusta.<sup>32</sup> Es posible que las infecciones más graves por SARS-CoV-2 puedan conducir a un resultado diferente con respecto a las frecuencias de BMPC de larga duración, debido a las respuestas inmunes humorales desreguladas. Sin embargo, este no ha sido el caso en los sobrevivientes del brote del virus del Ébola de 2014 en África occidental, en quienes la infección viral grave indujo anticuerpos IgG séricos específicos de antígeno de larga duración.<sup>33</sup>

Los BMPC de larga vida proporcionan al huésped una fuente persistente de anticuerpos protectores preformados y, por lo tanto, son necesarios para mantener una protección inmune duradera. Sin embargo, la longevidad de los anticuerpos igG anti-S séricos no es el único determinante de cuán duradera será la protección inmunomeditada. Las células B de memoria con cambio de isotipo pueden diferenciarse rápidamente en células secretoras de anticuerpos después de la reexposición a un patógeno, ofreciendo una segunda línea de defensa.<sup>34</sup> Es alentador que la frecuencia de las células B de memoria circulantes de unión A S a los 7 meses después de la infección fue similar a la de las células B dirigidas contra los antígenos HA de la influenza contemporánea. En general, nuestros datos proporcionan pruebas sólidas de que la infección por SARS-CoV-2 en humanos establece de manera robusta los dos brazos de la memoria inmune humoral: BMPC de larga vida y células B de memoria. Estos hallazgos proporcionan un punto de referencia de inmunogenicidad para las vacunas contra el SARS-CoV-2 y una base para evaluar la durabilidad de las respuestas inmunes humorales primarias que se inducen en humanos después de infecciones virales.

## **Métodos**

---

## Informes de datos

No se utilizaron métodos estadísticos para predeterminar el tamaño de la muestra. Los experimentos no fueron aleatorizados y los investigadores no fueron cegados durante la evaluación de los resultados.

## Recogida, preparación y almacenamiento de muestras

Todos los estudios fueron aprobados por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Washington en St Louis. Se obtuvo el consentimiento por escrito de todos los participantes. Se inscribieron setenta y siete participantes que se habían recuperado de la infección por SARS-CoV-2 y once individuos de control sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (Tablas de datos ampliadas [1](#), [4](#)). Las muestras de sangre se recogieron en tubos de EDTA y los PBMC se enriquecieron mediante centrifugación por gradiente de densidad sobre Ficoll 1077 (GE) o Lymphopure (BioLegend). Los glóbulos rojos restantes se lisaron con tampón de lisis de cloruro de amonio, y las células se usaron inmediatamente o se criopreservaron en sulfóxido de dimetilo al 10% en suero bovino fetal (FBS). Se recolectaron aspirados de médula ósea de aproximadamente 30 ml en tubos de EDTA de la cresta ilíaca de 18 individuos que se habían recuperado de COVID-19 y los individuos de control. Las células mononucleares de la médula ósea se enriquecieron mediante centrifugación por gradiente de densidad sobre Ficoll 1077, y los glóbulos rojos restantes se lisaron con tampón de cloruro de amonio (Lonza) y se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) suplementada con 2% de FBS y 2 mM de EDTA. Las células plasmáticas de la médula ósea se enriquecieron a partir de células mononucleares de la médula ósea utilizando el CD138 Positive Selection Kit II (Stemcell) y se utilizaron inmediatamente para ELISpot o criopreservados en sulfóxido de dimetilo al 10% en FBS.

## Antígenos

La proteína espiga soluble recombinante (S) y su dominio de unión a receptores (RBD) derivado del SARS-CoV-2 se expresaron como se describió anteriormente<sup>35</sup>. En resumen, secuencias de nucleótidos optimizados para codones de células de mamíferos que codifican para la versión soluble de S (GenBank: MN908947.3, aminoácidos (aa) 1–



1,213) incluyendo un sitio de escisión de trombina C-terminal, dominio de trimerización de foldón T4 y etiqueta de hexahistidina clonados en el vector de expresión de mamíferos pCAGGS. La secuencia de la proteína S se modificó para eliminar el sitio de escisión polibásica (RRAR a A) y se introdujeron dos mutaciones estabilizadoras (K986P y V987P, numeración de tipo salvaje). El RBD, junto con el péptido señal (aa 1-14) más una etiqueta de hexahistidina se clonaron en el vector de expresión de mamíferos pCAGGS. Las proteínas recombinantes se produjeron en células Expi293F (Thermo Fisher Scientific) mediante transfección con ADN purificado utilizando el kit de transfección ExpiFectamine 293 (Thermo Fisher Scientific). Los sobrenadantes de las células transfectadas se recolectaron 3 (para S) o 4 (para RBD) días después de la transfección, y las proteínas recombinantes se purificaron utilizando agarosa de Ni-NTA (Thermo Fisher Scientific), luego se intercambiaron en PBS y se concentraron utilizando filtros centrífugos Amicon Ultracel (EMD Millipore). Para la tinción por citometría de flujo, la S recombinante se etiquetó con éster Alexa Fluor 647 o DyLight 488-NHS (Thermo Fisher Scientific); El exceso de Alexa Fluor 647 y DyLight 488 se eliminaron utilizando columnas de desalinación Zeba de 7 kDa y 40 kDa, respectivamente (Pierce). La HA recombinante de A/Michigan/45/2015 (aa 18–529, Immune Technology) se etiquetó con éster DyLight 405-NHS (Thermo Fisher Scientific); El exceso de DyLight 405 se eliminó utilizando columnas de desalinación Zeba de 7 kDa. Las HA recombinantes de A/Brisbane/02/2018 (aa 18–529) y B/Colorado/06/2017 (aa 18–546) (ambas de Immune Technology) se biotinilaron utilizando el kit de biotinilación EZ-Link Micro NHS-PEG4 (Thermo Fisher Scientific); el exceso de biotina se eliminó utilizando columnas desaplantes Zeba de 7 kDa.

## ELISpot

Las placas se recubrieron con flucelvax Quadrivalent 2019/2020 vacuna contra el virus de la influenza estacional (Sequiris), vacuna contra el tétanos y la difteria (Grifols), S recombinante o Ig antihumana. Se realizó ELISpot ex vivo directo para determinar el número de células secretoras de IgG e IgA de unión a la vacuna total, que se unen a la vacuna o recombinantes, presentes en muestras de BMPC y PBMC utilizando kits ELISpot (Tecnología celular) de doble color IgG / IgA de

acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas ELISpot se analizaron utilizando un contador ELISpot (Tecnología Celular).

## ELISA

Los ensayos se realizaron en placas de 96 pozos (MaxiSorp, Thermo Fisher Scientific) recubiertas con 100  $\mu$ l de Flucelvax 2019/2020 o S recombinante en PBS, y las placas se incubaron a 4 °C durante la noche. Las placas se bloquearon con 10% FBS y 0.05% Tween-20 en PBS. El suero o el plasma se diluyeron en serie en tampón de bloqueo y se agregaron a las placas. Las placas se incubaron durante 90 min a temperatura ambiente y luego se lavaron 3 veces con 0.05% Tween-20 en PBS. La IgG-HRP antihumana de cabra (Jackson ImmunoResearch, 1:2.500) se diluyó en tampón de bloqueo antes de agregarse a los pozos e incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces con Tween-20 al 0,05% en PBS, y luego se lavaron 3 veces con PBS antes de la adición de sustrato de o-fenilendiamina diclorhidrato peroxidasa (Sigma-Aldrich). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 1 M HCl. Se tomaron mediciones de densidad óptica a 490 nm. La dilución de unión medio máxima para cada muestra de suero o plasma se calculó mediante regresión no lineal (GraphPad Prism v.8). El límite de detección se definió como 1:30.

## Estadística

Los coeficientes de correlación de Spearman se estimaron para evaluar la relación entre los títulos de IgG de la vacuna anti-S y anti-virus de la influenza de 7 meses y las frecuencias de BMPC que secretan IgG específica para S y para la vacuna contra el virus de la influenza, respectivamente. Las medias y las diferencias por pares de los títulos de anticuerpos en cada punto de tiempo se estimaron mediante un análisis de modelo mixto lineal con una estructura de covarianza autorregresiva de primer orden. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas se trató como un efecto fijo categórico para los 4 puntos de tiempo de muestra diferentes espaciados con aproximadamente 3 meses de diferencia. Los valores de P se ajustaron para comparaciones múltiples utilizando el método de Tukey. Todos los análisis se realizaron utilizando SAS v.9.4 (SAS Institute) y Prism

v.8.4 (GraphPad), y los valores de *P* de menos de 0,05 se consideraron significativos.

### Citometría de flujo

La tinción para el análisis de citometría de flujo se realizó utilizando BMPC enriquecidos magnéticamente crioconservados y PBMC crioconservados. Para la tinción BMPC, las células se tiñeron durante 30 minutos en hielo con CD45-A532 (HI30, Thermo Fisher Scientific, 1:50), CD38-BB700 (HIT2, BD Horizon, 1:500), CD19-PE (HIB19, 1:200), CXCR5-PE-Dazzle 594 (J252D4, 1:50), CD71-PE-Cy7 (CY1G4, 1:400), CD20-APC-Fire750 (2H7, 1:400), CD3-APC-Fire810 (SK7, 1:50) y Zombie Aqua (todos BioLegend) diluidos en brilliant Stain buffer (BD Horizon). Las células se lavaron dos veces con 2% de FBS y 2 mM de EDTA en PBS (P2), se fijaron durante 1 h utilizando el kit de permeabilización True Nuclear (BioLegend), se lavaron dos veces con tampón de perm/lavado, se tiñeron durante 1h con HA recombinante conjugado DyLight 405 de A/Michigan/45/2015, DyLight 488- y Alexa 647-conjugado S, Ki-67-BV711 (Ki-67, 1:200, BioLegend) y BLIMP-1-A700 (646702, 1:50, I + D), se lavaron dos veces con tampón de perm / lavado y se volvieron a enviar en P2. Para la tinción de células B de memoria, los PBMC se tiñeron durante 30 minutos en hielo con HAS recombinantes biotinilados diluidos en P2, se lavaron dos veces, luego se tiñeron durante 30 minutos en hielo con S conjugada con Alexa 647, IgA-FITC (M24A, Millipore, 1:500), IgG-BV480 (policlocal de cabra, Jackson ImmunoResearch, 1:100), IgD-SB702 (IA6-2, Thermo Fisher Scientific, 1:50), CD38-BB700 (HIT2, BD Horizon, 1:500), CD20-Pacific Blue (2H7, 1:400), CD4-BV570 (OKT4, 1:50), CD24-BV605 (ML5, 1:100), streptavidin-BV650, CD19-BV750 (HIB19, 1:100), CD71-PE (CY1G4, 1:400), CXCR5-PE-Dazzle 594 (J252D4, 1:50), CD27-PE-Cy7 (O323, 1:200), IgM-APC-Fire750 (MHM-88, 1:100), CD3-APC-Fire810 (SK7, 1:50) y Zombie NIR (todos BioLegend) diluidos en Brilliant Stain buffer (BD Horizon), y lavados dos veces con P2. Las células fueron adquiridas en una Aurora usando SpectroFlo v.2.2 (Cytek). Los datos de citometría de flujo se analizaron mediante FlowJo v.10 (Treestar). En cada experimento, se incluyeron PBMC de individuos convalecientes e individuos de control.

### Resumen de informes

Más información sobre el diseño de la investigación está disponible en el [Resumen de informes de investigación de la naturaleza](#) vinculado a este documento.

## Disponibilidad de datos

---

Los datos relevantes están disponibles del autor correspondiente a petición razonable.

## References

---

1. 1.

---

Benner, R., Meima, F., van der Meulen, G. M. & van Muiswinkel, W. B. Antibody formation in mouse bone marrow. I. Evidence for the development of plaque-forming cells in situ. *Immunology* **26**, 247–255 (1974).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

2. 2.

---

Manz, R. A., Thiel, A. & Radbruch, A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* **388**, 133–134 (1997).

[ADS](#) [CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

---

3. 3.

---

Slifka, M. K., Antia, R., Whitmire, J. K. & Ahmed, R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity* **8**, 363–372 (1998).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

---

4. 4.

---

Hammarlund, E. et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat. Med.* **9**, 1131–1137 (2003).

[CAS Article Google Scholar](#)

---

5. 5.

---

Halliley, J. L. et al. Las células plasmáticas de larga vida están contenidas dentro del CD19-CD38<sup>hola</sup>Subconjunto CD138 en médula ósea humana. *Inmunidad* **43**,132–145 (2015).<sup>+</sup>

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

6. 6.

---

Mei, H. E. et al. Una población única de células plasmáticas que expresan IgG que carecen de CD19 está enriquecida en la médula ósea humana. *Sangre* **125**,1739-1748 (2015).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

7. 7.

---

Nutt, S. L., Hodgkin, P. D., Tarlinton, D.M. & Corcoran, L.M. La generación de células plasmáticas secretoras de anticuerpos. *Nat. Rev. Immunol.* **15**,160–171 (2015).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

8. 8.

---

Hall, V. J. et al. Tasas de infección por SARS-CoV-2 de trabajadores de la salud positivos para anticuerpos en comparación con trabajadores de la salud con anticuerpos negativos en Inglaterra: un estudio de cohorte prospectivo (SIREN) grande y multicéntrico. *Lancet* **397**,1459–1469 (2021).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

9. 9.

---

Houlihan, C. F. et al. Pico pandémico de infección por SARS-CoV-2 y tasas de seroconversión en los trabajadores sanitarios de primera línea de Londres. *Lancet* **396**,e6–e7 (2020).

[CAS Artículo](#) [Google Académico](#)

---

10.10.

---

Lumley, S. F. et al. Los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 están asociados con la protección contra la reinfección. Preimpresión en <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369> (2020).

---

11.11.

---

Largo, Q.-X. et al. Evaluación clínica e inmunológica de infecciones asintomáticas por SARS-CoV-2. *Nat. Med.* **26**,1200–1204 (2020).

[CAS Artículo](#) [Google Académico](#)

---

12.12.

---

Ibarrondo, F. J. et al. Rápida descomposición de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personas con Covid-19 leve. *N. Engl. J. Med.* **383**,1085–1087 (2020).

[Artículo](#) [Google Académico](#)

---

13.13.

---

Seow, J. et al. Observación longitudinal y disminución de las respuestas de anticuerpos neutralizantes en los tres meses posteriores a la infección por SARS-CoV-2 en humanos. *Microbiol.* **5**,1598–1607 (2020).



[CAS Artículo Google Académico](#)

---

14.14.

---

Edridge, A. W. D. et al. La inmunidad protectora contra el coronavirus estacional es de corta duración. *Nat. Med.* **26**,1691-1693 (2020).

[Artículo Google Académico](#)

---

15.15.

---

Callow, K. A., Parry, H. F., Sargento, M. & Tyrrell, D. A. El curso del tiempo de la respuesta inmune a la infección experimental por coronavirus del hombre. *Epidemiol. Infectar.* **105**,435–446 (1990).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

16.16.

---

Kaneko, N. et al. Pérdida de células auxiliares foliculares T que expresan Bcl-6 y centros germinales en COVID-19. *Celda* **183**,143–157 (2020).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

17.17.

---

Wajnberg, A. et al. Los anticuerpos neutralizantes robustos contra la infección por SARS-CoV-2 persisten durante meses. *Ciencia* **370**,1227–1230 (2020).

[ANUNCIOS CAS Artículo Google Académico](#)

---

18.18.

---

Isho, B. et al. Persistencia de las respuestas de anticuerpos séricos y salivales a los antígenos de pico del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. *Ciencia. Immunol.* **5**, eabe5511 (2020).

[Artículo](#) [Google Académico](#)

---

19.19.

---

Dan, J.M. et al. Memoria inmunológica al SARS-CoV-2 evaluada hasta 8 meses después de la infección. *Ciencia* **371**, eabf4063 (2021).

[CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

20.20.

---

Gaebler, C. et al. Evolución de la inmunidad de anticuerpos al SARS-CoV-2. *Naturaleza* **591**,639–644 (2021).

[ANUNCIOS](#) [CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

21.21.

---

Rodda, L.B. et al. La memoria inmune funcional específica del SARS-CoV-2 persiste después de covid-19 leve. *Celda* **184**,169–183 (2021).

[CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

22.22.

---

Davis, C. W. et al. Las células plasmáticas de la médula ósea humana inducidas por la vacuna contra la influenza disminuyen dentro de un año después de la vacunación. *Ciencia* **370**,237–241 (2020).

[ANUNCIOS](#) [CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

23.23.

---

Turesson, I. Distribución de células que contienen inmunoglobulina en la médula ósea humana y los tejidos linfoides. *Acta Med. Escaneado*. **199**,293–304 (1976).

[CAS Artículo](#) [Google Académico](#)

---

24.24.

---

Pritz, T. et al. El número de células plasmáticas disminuye en la médula ósea de pacientes ancianos. *Eur. J. Immunol.* **45**,738–746 (2015).

[CAS Artículo](#) [Google Académico](#)

---

25.25.

---

Shi, R. et al. Un anticuerpo neutralizante humano se dirige al sitio de unión al receptor del SARS-CoV-2. *Naturaleza* **584**,120–124 (2020).

[ANUNCIOS CAS Artículo](#) [Google Académico](#)

---

26.26.

---

Cao, Y. et al. Potentes anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 identificados por secuenciación unicelular de alto rendimiento de células B de pacientes convalecientes. *Celda* **182**,73–84 (2020).

[CAS Artículo](#) [Google Académico](#)

---

27.27.

---

Robbiani, D. F. et al. Respuestas convergentes de anticuerpos al SARS-CoV-2 en individuos convalecientes. *Naturaleza* **584**,437–442 (2020).

[ANUNCIOS CAS Artículo Google Académico](#)

---

28.28.

Kreer, C. et al. Aislamiento longitudinal de potentes anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 cercanos a la línea germinal de pacientes con COVID-19. *Celda* **182**,843–854 (2020).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

29.29.

Alsoussi, W.B. et al. Un anticuerpo potentemente neutralizante protege a los ratones contra la infección por SARS-CoV-2. *J. Immunol.* **205**,915–922 (2020).

[CAS Artículo Google Académico](#)

---

30.30.

Wang, C. et al. Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la infección por SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* **11**, 2251 (2020).

[ANUNCIOS CAS Artículo Google Académico](#)

---

31.31.

Wang, K. et al. Dinámica longitudinal de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). *Clin. Infecta. Dis.* **2020**, ciaa1143 (2020).

[Artículo Google Académico](#)

---

32.32.

---

Chen, Y. et al. Los curanderos rápidos de COVID-19 mantienen la producción de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. *Celda* **183**,1496–1507 (2020).

[CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

33.33.

---

Davis, C. W. et al. Análisis longitudinal de la respuesta de las células B humanas a la infección por el virus del Ébola. *Celda* **177**,1566–1582 (2019).

[CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

34.34.

---

Ellebedy, A. H. et al. Definición de subconjuntos de plasmablastos específicos del antígeno y células B de memoria en la sangre humana después de la infección viral o la vacunación. *Nat. Immunol.* **17**,1226–1234 (2016).

[CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

35.35.

---

Stadlbauer, D. et al. SEROCONVERSIÓN DEL SARS-CoV-2 en humanos: un protocolo detallado para un ensayo serológico, producción de antígenos y configuración de prueba. *Curr. Protoc. Microbiol.* **57**, e100 (2020).

[CAS](#) [Artículo](#) [Google Académico](#)

---

[Descargar referencias](#)

## Agradecimientos

---

Agradecemos a los donantes por proporcionar especímenes; T. Lei para asistencia con la preparación de especímenes; y L. Kessels, A. J.

Winingham, el personal de la Unidad de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y el equipo de enfermería de la sala de biopsia de médula ósea de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y el Hospital Judío Barnes para la recolección de muestras y la atención a los donantes. Los plásmidos de expresión de proteínas SARS-CoV-2 S y RBD fueron proporcionados por F. Krammer. El laboratorio Ellebedy fue apoyado por las subvenciones del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) U01AI141990 y 1U01AI150747, los centros de excelencia del NIAID para la investigación y vigilancia de la influenza contratos HHSN272201400006C y HHSN272201400008C y los Centros Colaborativos de Innovación de Vacunas contra la Influenza del NIAID contrato 75N93019C00051. J.S.T. fue apoyado por NIAID 5T32CA009547. L.H. fue apoyado por la subvención 271160 del Consejo Noruego de Investigación y la subvención de la Escuela Nacional de Graduados en Biología de infecciones y antimicrobianos 249062. Este estudio utilizó muestras obtenidas del biorepositorio COVID-19 de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, que cuenta con el apoyo de la subvención UL1 TR002345 del Centro Nacional de Ciencias Traslacionales de los NIH, El Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión de los NIH. Los estudios WU353, WU367 y WU368 fueron revisados y aprobados por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Washington (números de aprobación 202003186, 202009100 y 202012081, respectivamente).

## **Información del autor**

---

### Afiliaciones

- 1. Departamento de Patología e Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**

Jackson S. Turner, Wooseob Kim, Aaron J. Schmitz, Lena Hansen & Ali H. Ellebedy



- 2. División de Alergia e Inmunología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**  
Elizaveta Kalaidina
- 3. División de Bioestadística, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**  
Charles W. Goss
- 4. División de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Internal, Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE.UU.**  
Adriana M. Rauseo, Jane A. O'Halloran & Rachel M. Presti
- 5. Centro de Influenza, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega**  
Lena Hansen
- 6. Unidad de Ensayos Clínicos, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**  
Alem Haile y Michael K. Klebert
- 7. División de Oncología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**  
Iskra Pusic
- 8. Centro de Vacunas e Inmunidad a los Patógenos Microbianos, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**  
Rachel M. Presti y Ali H. Ellebedy
- 9. El Centro Andrew M. y Jane M. Bursky para Programas de Inmunología Humana e Inmunoterapia, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St Louis, MO, EE. UU.**  
Ali H. Ellebedy

#### Contribuciones

A.H.E. concibió y diseñó el estudio. J.S.T. y A.H.E. diseñaron experimentos y compusieron el manuscrito. A.H., M.K.K., I.P., J.A.O. y

R.M.P. escribieron y mantuvieron el protocolo de la Junta de Revisión Institucional, reclutaron y flebotomizaron a los participantes y coordinaron la recolección de muestras. Especímenes procesados de J.S.T., W.K., E.K., A.J.S. y L.H. A.J.S. expresó proteínas S y RBD. J.S.T., W.K. y E.K. realizaron ELISA y ELISpot. J.S.T. realizó citometría de flujo. J.S.T., A.M.R., C.W.G. y A.H.E. analizaron los datos. Todos los autores revisaron el manuscrito.

Autor para correspondencia

Correspondencia a Ali H. Ellebedy.

## Declaraciones éticas

---

### Intereses contrapuestos

El laboratorio Ellebedy recibió financiación en virtud de acuerdos de investigación patrocinados que no están relacionados con los datos presentados en el estudio actual de Emergent BioSolutions y de AbbVie. J.S.T., A.J.S. y A.H.E. son beneficiarios de un acuerdo de licencia con Abbvie que no está relacionado con los datos presentados en el presente estudio. A.H.E. es consultor de Mubadala Investment Company y fundador de ImmuneBio Consulting. Todos los demás autores no declaran intereses contrapuestos.

## Información adicional

---

**Información de revisión por pares** *Nature* agradece a Stanley Perlman, Andreas Radbruch y al otro revisor anónimo por su contribución a la revisión por pares de este trabajo. Los informes de los revisores por pares están disponibles.

**Nota del editor** Springer Nature se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.

## Figuras y tablas de datos ampliadas

---

[Datos extendidos Fig. 1 Identificación por citometría de flujo de células plasmáticas provocadas por SARS-CoV-2 y células B de memoria.](#)

**a, d**, Estrategias de activación de citometría de flujo para BMPCs en BMPCs enriquecidos magnéticamente y plasmablastos en PBMCs(a) y

células B de memoria con cambio de isotipo y plasmablastos en PBMCs (**d**). **b**, Gráficos representativos de la tinción intracelular del SARS-CoV-2 S y del virus de la influenza HA en BMPC a partir de muestras de individuos de control (izquierda) e individuos que estaban convalecientes de COVID-19 (derecha) 7 meses después del inicio de los síntomas. **c**, Gráficos representativos de tinción S intracelular en plasmablastos en PBMCs una semana después de la vacunación contra el virus de la influenza estacional o SARS-CoV-2.

### **Tabla de datos ampliada 1 Demografía de pacientes con COVID-19**

[Mesa de tamaño completo](#)

### **Tabla de datos ampliada 2 Síntomas de pacientes con COVID-19**

[Mesa de tamaño completo](#)

### **Tabla de datos ampliada 3 Síntomas y muestras de seguimiento (meses 4-11) de individuos convalecientes**

[Mesa de tamaño completo](#)

### **Datos extendidos Tabla 4 Demografía de control saludable**

[Mesa de tamaño completo](#)

## **Información complementaria**

[Resumen de informes](#)

[Archivo de revisión por pares](#)

## **Derechos y permisos**

[Reimpresiones y permisos](#)

## **Acerca de este artículo**

Cita este artículo

Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E. *et al.* La infección por SARS-CoV-2 induce células plasmáticas de médula ósea de larga vida en humanos. *Naturaleza* **595**, 421–425 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>

[Descargar cita](#)

- Recibido 20 diciembre 2020
- Aceptado 14 mayo 2021
- Publicado 24 mayo 2021
- Fecha de emisión 15 julio 2021
- DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>

Compartir este artículo

Cualquier persona con la que compartas el siguiente enlace podrá leer este contenido:

Obtener enlace compartible

Proporcionado por la iniciativa de intercambio de contenido Springer Nature ShareIt

Subjects

- [Antibodies](#)
- [Immunological memory](#)
- [Plasma cells](#)
- [SARS-CoV-2](#)

## Lecturas adicionales

- [¿Tenía COVID? Probablemente producirás anticuerpos para toda la vida](#)
  - Ewen Callaway

*Naturaleza* (2021)

## Comentarios

Al enviar un comentario, usted acepta cumplir con [nuestros Términos](#) y [Normas de la comunidad](#). Si encuentra algo abusivo o que no cumple con nuestros términos o pautas, marque como inapropiado.

[Descargar PDF](#)

## Contenido asociado

Colección

## Coronavirus

### ¿Tenía COVID? Probablemente producirás anticuerpos para toda la vida

- Ewen Callaway

**Noticia** 26 mayo 2021

### Una perspectiva a largo plazo sobre la inmunidad a la COVID

- Andreas Radbruch
- Hyun-Dong Chang

**Noticias y opiniones** 14 junio 2021

- Secciones
- Figuras
- Referencias
  
- [Abstracto](#)
- [Principal](#)
- [Decaimiento bifásico de los títulos de anticuerpos anti-S](#)
- [Inducción de BMPCs de larga duración de unión a S](#)
- [Robusta respuesta de célula b de memoria de unión S](#)
- [Discusión](#)
- [Métodos](#)
- [Disponibilidad de datos](#)
- [Referencias](#)
- [Agradecimientos](#)
- [Información del autor](#)
- [Declaraciones éticas](#)
- [Información adicional](#)
- [Figuras y tablas de datos ampliadas](#)
- [Información complementaria](#)
- [Derechos y permisos](#)
- [Acerca de este artículo](#)
- [Lecturas adicionales](#)
- [Comentarios](#)

Anuncio

Naturaleza (*Naturaleza*) ISSN 1476-4687 (en línea) ISSN 0028-0836 (impreso)

