

Fatigue chronique EM/SFC post-virale dans le syndrome post COVID-19

Dr. Lourdes Reig (Espagne)



Introduction

Le terme « COVID long » a été inventé pour définir divers symptômes qui persistent au-delà de quatre semaines après le début des symptômes caractéristiques de la COVID-19¹⁻³.

On trouve de nombreuses descriptions de patients se plaignant d'une fatigue physique importante, de bourdonnements d'oreilles, d'un « brouillard mental » intermittent, de palpitations, de changements d'humeur radicaux⁴⁻⁶, d'un épuisement neuro-immunitaire après un effort⁷, d'insomnies, de difficultés de lecture, de douleurs musculaires généralisées, de sécheresse cutanée, d'une augmentation de leur anxiété et d'autres symptômes qui peuvent devenir très handicapants⁸.

Parmi cette population, divers auteurs ont observé qu'un nombre important de patients atteints de la COVID-19 peuvent développer un « syndrome post-COVID » sévère, « qui ressemble de façon étonnante à l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) »⁹. Il se caractérise par des effets négatifs à long terme, comme une fatigue persistante, une myalgie diffuse, des symptômes dépressifs et un sommeil non réparateur¹⁰⁻¹⁴. Ces symptômes de fatigue importante peuvent durer plus longtemps que la pathologie initiale, indépendamment de la gravité de celle-ci¹⁵.

Un syndrome similaire avait déjà été décrit chez des patients infectés par le SARS-CoV¹⁶ en 2011. La fatigue post-COVID semble beaucoup plus importante que celle relevée chez des patients après une infection par l'EBV, la fièvre Q ou le VRR dans un intervalle similaire¹⁷.

Qu'est-ce que le syndrome de fatigue chronique EM/SFC ?

L'Organisation Mondiale de la Santé considère l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) comme un trouble du système nerveux central¹⁸. C'est une affection multisystémique, dans laquelle les troubles neurologiques s'accompagnent d'altérations du système immunitaire, de troubles musculo-squelettiques ainsi que de problèmes endocriniens et cardiovasculaires¹⁹. Le tableau clinique se caractérise par une fatigue handicapante et une intolérance à une activité accrue, ainsi que par une combinaison de symptômes relatifs aux divers systèmes touchés, associés à des anomalies immunitaires correspondant à l'activation des voies immuno-inflammatoires²⁰ : inflammation chronique de bas grade, hausse des niveaux de stress oxydatif et nitrosatif, réactions auto-immunes, dysfonctionnements mitochondriaux, baisse de la production d'ATP et autres altérations²¹⁻²².

Parmi les facteurs responsables de l'apparition ou de la persistance de ce syndrome, les chercheurs se penchent sur divers pathogènes comme les virus de l'herpès, le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus, les *Borrelia*, les entérovirus, etc²³⁻²⁷. L'infection initiale et l'activation immunitaire déclenchées par le pathogène conduiraient à un état d'activation immunitaire périphérique chronique qui continuerait à évoluer même lorsque l'infection initiale a été éliminée^{14, 26, 28, 29}.

Caractéristiques immunitaires de la fatigue chronique post-virale et liens avec la COVID-19

Réactivation/persistance virale

Selon plusieurs études, les types d'anomalies des marqueurs immunitaires observés dans les cas d'EM/SFC pourraient correspondre à un syndrome de réactivation virale chronique³⁰.

COVID-19 : En ce qui concerne les symptômes chroniques postérieurs à la maladie, le passage du temps pourra nous indiquer s'ils découlent de la persistance du virus, de la réactivation du virus latent, d'une réinfection ou d'une réponse immunitaire hyperactive, et si le SARS-CoV-2 cause des dégâts irrémédiables sur les organes^{28, 31}.

Taux de cytokines inflammatoires

Certains scientifiques ont émis l'hypothèse que le SFC pourrait avoir des origines neuro-immunologiques, dans lesquelles la dérégulation des cytokines jouerait un rôle essentiel. Chez les patients atteints d'EM/SFC, on a par exemple mis en évidence une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α)³²⁻³⁴. L'IL-1 est précisément l'un des principaux médiateurs des voies centrales de la fatigue³⁵. De même, des taux d'interféron gamma (IFN- γ) très élevés sont étroitement liés à la sévérité du SFC³⁶⁻³⁸.

COVID-19 : Dans l'infection par le SARS-Cov-2, les recherches précliniques et cliniques montrent une augmentation significative de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α ³⁹. Une réponse inflammatoire périphérique, liée à la libération et à la mobilisation de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires, peut entraîner des symptômes neurologiques^{40, 41}. De plus, les études font état d'altérations des voies de signalisation médiées par l'interféron (IFN), caractérisées par l'absence d'IFN- β et une faible production/activité de l'IFN- α . La signalisation médiée par les interférons de type I est un élément crucial de

la défense immunitaire innée contre les infections virales^{42,43}. Sur le plan clinique, la carence en IFN de type I se traduit par une hyper-inflammation favorisée par le NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) et une clairance virale réduite^{43,44}.

Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif

Dans la physiopathologie de l'EM/SFC, la recherche met en cause un dysfonctionnement mitochondrial, une altération de la phosphorylation oxydative et des niveaux anormalement élevés de lactate⁴⁵⁻⁴⁹. Les niveaux de stress oxydatif et de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) sont significativement plus élevés chez les patients souffrant d'EM/SFC que chez les témoins sains.

COVID-19 : Le SARS-CoV-2 est un coronavirus (+)ssRNA. Ce type de virus module la dynamique et le métabolisme des mitochondries pour échapper à la réponse immunitaire médiée par les mitochondries afin de proliférer. Il détourne ces processus pour sa propre survie⁵⁰. Les études les plus récentes indiquent que le SARS-CoV-2 semble « séquestrer » les mitochondries pour supprimer l'immunité de l'hôte, ce qui pourrait être l'un des mécanismes essentiels menant à l'apparition de la COVID-19⁵¹. L'infection par le SARS-CoV-2 révèle une altération de l'autophagie, une activation de l'immunité innée, une augmentation de la production de ROS (reactive oxygen species) et une régulation à la baisse de la fonction mitochondriale : le virus manipule les réponses immunitaires et le métabolisme pour stimuler sa réplication^{50,52}. De plus, le TNF- α et l'IFN- γ font partie des multiples cytokines inflammatoires produites par les cellules de l'immunité innée pendant l'infection par le SARS-CoV-2. Le TNF- α est capable d'inhiber directement la respiration mitochondriale en augmentant la perméabilité de la membrane mitochondriale, ce qui favorise la dépolarisation de cette dernière et augmente la production de ROS^{53,54}. De son côté, l'IFN- γ est capable d'induire la production de ROS et de favoriser la dégradation du tryptophane, des mécanismes liés à la fatigue et à la dépression⁵⁵⁻⁵⁷.

Cellules immunitaires

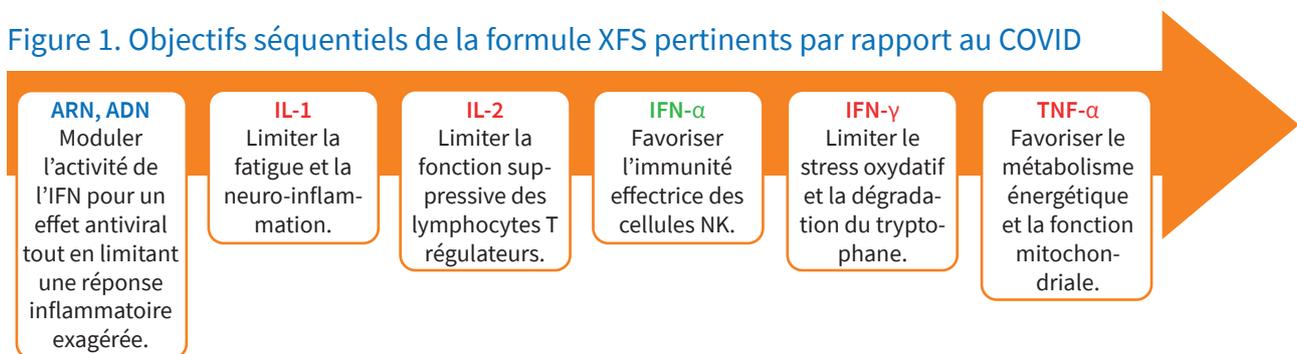
Chez les patients atteints d'EM/SFC, on trouve des populations de cellules Natural Killer (NK) dont la capacité fonctionnelle/cytotoxique est altérée. Cette anomalie immunitaire est celle qui a été la plus fréquemment détectée par rapport aux témoins sains⁵⁸. Dans ce groupe de patients, l'IFN- α , un important modulateur du système immunitaire et de l'activité des cellules NK, pourrait avoir un effet significatif sur la qualité de vie⁵⁹⁻⁶¹. En même temps, une hausse significative des lymphocytes T régulateurs (Treg) chez les patients atteints d'EM/SFC suggère une augmentation de leur activité, qui pourrait entre autres inhiber les réponses effectrices médiées par les cellules NK. Ceci pourrait expliquer en partie la diminution de la capacité cytotoxique des cellules NK observées chez les patients souffrant d'EM/SFC^{62,63,64}.

COVID-19 : Les cellules Natural Killer (NK) sont essentielles dans la maîtrise des infections virales. De nombreuses études ont révélé que les patients infectés par le SARS-CoV-2 possèdent un nombre significativement plus bas de cellules NK et de lymphocytes T CD8+, et que ces cellules présentent un phénotype fonctionnel affaibli. La dégradation fonctionnelle des cellules NK serait donc liée à la persistance du SARS-CoV-2^{42,65}. D'autre part, il a été démontré que les lymphocytes Treg sont plus nombreux dans le sang périphérique des patients présentant une forme grave du COVID-19, et que cette augmentation reste modérée chez les patients convalescents. La présence de lymphocytes Treg peut jouer un rôle néfaste dans les cas de COVID-19 car ils suppriment la réponse des lymphocytes T.

La micro-immunothérapie dans la stratégie thérapeutique contre la COVID-19

À l'heure actuelle, des millions de personnes ont été ou sont infectées par le SARS-CoV-2. Les études menées ne se focalisent donc pas uniquement sur la recherche de la meilleure manière de lutter contre l'infection mais tentent également de comprendre les conséquences néfastes que celle-ci peut avoir sur l'organisme à moyen et long terme. On constate que, tant dans les cas graves que dans les cas légers de COVID-19, une réponse hyper-inflammatoire, caractérisée par des niveaux de médiateurs inflammatoires élevés et une réponse antivirale réduite, peut survenir. En ce sens, sur la base des mécanismes pathologiques associés à la COVID-19 décrits précédemment, **la formule de micro-immunothérapie XFS**, en raison de sa composition et de son objectif d'immunorégulation séquentielle spécifique ainsi que de la vaste expérience clinique dont on dispose avec cette formule dans les cas de fatigue chronique post-virale/d'états d'hyperactivité immunitaire post-infectieuse, pourraient représenter une approche thérapeutique intéressante pour soutenir l'organisme des patients souffrant d'un COVID long en cas d'EM/SFC.

Figure 1. Objectifs séquentiels de la formule XFS pertinents par rapport au COVID



Résumé

La surveillance de l'état immunitaire des patients, que ce soit dans les cas légers ou graves, ainsi que la réalisation d'analyses de suivi spécifiques doivent constituer une part fondamentale de toute stratégie thérapeutique post-COVID. Bien qu'il n'existe pas de traitements spécifiques standardisés pour les cas de COVID persistants, il est possible en fonction des symptômes du patient, d'utiliser la micro-immunothérapie en soutien immunitaire dans le cadre d'un plan de traitement. Il convient de noter qu'il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets spécifiques de la **formule XFS** dans le traitement des patients post COVID-19. Le choix de chaque formule de micro-immunothérapie dépendra comme toujours du cas particulier du patient et de l'expérience propre à chaque prescripteur.

Bibliographie

1. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the Patient-Made Term "Long Covid" is needed. Wellcome Open Res. 2020;5(224):224.
2. World Health Organization: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Accessed January 24, 2021.
3. Response EWG for EE. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-151.
4. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1115-1117.
5. Rayner C, Lokugamage AU, Molohia M. Covid-19: Prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. The BMJ opinion. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>. Published June 23, 2020. Accessed January 24, 2021.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Group for the GAC-19 P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-605.

7. Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011;270(4):327-338.
8. Phillips S, Cullen S. Development of a measure of symptoms in chronic fatigue syndrome: The profile of fatigue-related symptoms(pfrs). *Psychol Health.* 1992;7(1):27-43.
9. Fox M. (14) Coronavirus may cause fatigue syndrome, Fauci says. *CNN.* https://edition.cnn.com/world/live-news/coronavirus-pandemic-07-09-20-intl/h_5125152a01f8c98d362cf15d6860ab37. Published July 9, 2020. Accessed January 24, 2021.
10. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:110055.
11. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021;146:110469.
12. Williams FMK, Muirhead N, Pariente C. Covid-19 and chronic fatigue. *BMJ.* 2020;370:m2922.
13. Wilson C. Concern coronavirus may trigger post-viral fatigue syndromes. *New Sci.* 2020;246(3278):10-11.
14. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun.* 2012;26(1):24-31.
15. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240784-e0240784.
16. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11.
17. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: Prospective cohort study. *Br Med J.* 2006;333(7568):575-578.
18. Morris G, Maes M. A neuro-immune model of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Metab Brain Dis.* 2013;28(4):523-540.
19. Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: The need for subtypes. *Neuropsychol Rev.* 2005;15(1):29-58.
20. Rivas JL, Palencia T, Fernández G, García M. Association of T and NK cell phenotype with the diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Immunol.* 2018;9.
21. Morris G, Maes M. Oxidative and Nitrosative Stress and Immune-Inflammatory Pathways in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Curr Neuropharmacol.* 2014;12(2):168-185.
22. Fukuda K. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):953.
23. Cameron B, Flamand L, Juwana H, et al. Serological and virological investigation of the role of the herpesviruses EBV, CMV and HHV-6 in post-infective fatigue syndrome. *J Med Virol.* 2010;82(10):1684-1688.
24. Chia JKS. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol.* 2005;58(11):1126-1132.
25. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, Arakawa C. Chronic fatigue syndrome after human parvovirus B19 infection without persistent viremia. *Dermatology.* 2008;216(4):341-346.
26. Patrick DM, Miller RR, Gardy JL, et al. Lyme Disease Diagnosed by Alternative Methods: A Phenotype Similar to That of Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2015;61(7):1084-1091.
27. Ho-Yen DO. Toxoplasmosis. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(12):665-667.
28. Outhoff K. Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South African Gen Pract.* October 2020:132-133.
27. Ho-Yen DO. Toxoplasmosis. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(12):665-667.
28. Outhoff K. Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South African Gen Pract.* October 2020:132-133.
29. Nijs J, Meeus M, van Oosterwijck J, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(2):203-212.
30. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol.* 1990;28(6):1403-1410.
31. Alizargar J. Risk of reactivation or reinfection of novel coronavirus (COVID-19). *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1123.
32. Maes M, Twisk FNM, Johnson C. Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and Chronic Fatigue (CF) are distinguished accurately: Results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):754-760.
33. Maes M, Twisk FNM, Kubera M, Ringel K. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin. *J Affect Disord.* 2012;136(3):933-939.
34. Maes M, Twisk FNM, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: Inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. *Psychother Psychosom.* 2012;81(5):286-295.
35. Yadlapati S, Efthimiou P. Impact of IL-1 inhibition on fatigue associated with autoinflammatory syndromes. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):3-8.
36. Horning M, Montoya JG, Klimas NG, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv.* 2015;1(1).
37. Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, et al. Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. 2019;99(9):3263-3272.
38. Kerr JR, Tyrrell DAJ. Cytokines in parvovirus b19 infection as an aid to understanding chronic fatigue syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):333-341.
39. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Hemmat N, Heit B. Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Front Immunol.* 2020;11:2549.

40. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ, De Robertis E. SARS-CoV-2 impact on the Central Nervous System: Are astrocytes and microglia main players or merely bystanders? 23 June 2020.
41. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):297-306.
42. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535.
43. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* (80-). 2020;369(6504):718- 724.
44. Brenu EW, Hardcastle SL, Atkinson GM, et al. Natural killer cells in patients with severe chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Highlights*. 2013;4(3):69-80.
45. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med*. 2009;2(1):1-16.
46. Armstrong CW, Mcgregor NR, Lewis DP, Butt HL, Gooley PR. Metabolic Profiling Reveals Anomalous Energy Metabolism and Oxidative Stress Pathways in Chronic Fatigue Syndrome Patients. *MetaboLights*. <http://www.ebi.ac.uk/metabolights>. Accessed January 24, 2021.
47. Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJF. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(5):584-589.
48. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) . *Int J Clin Exp Med* . 2012;5(3):208-220.
49. Behan WMH, More IAR, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol*. 1991;83(1):61-65.
50. Gatti P, Ilamathi HS, Todkar K, Germain M. Mitochondria Targeted Viral Replication and Survival Strategies-Prospective on SARS-CoV-2. *Front Pharmacol*. 2020;11:578599.
51. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319:258-267.
52. Singh M, Bansal V, Feschotte C. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. *Cell Rep*. May 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.084806>. Accessed January 24, 2021.
53. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF- α and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol*. 1999;19(5):314-316.
54. Doll DN, Rellick SL, Barr TL, Ren X, Simpkins JW. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF-alpha-induced neurotoxicity. *J Neurochem*. 2015;132(4):443-451.
55. Rakshit S, Chandrasekar BS, Saha B, Victor ES, Majumdar S, Nandi D. Interferon-gamma induced cell death: Regulation and contributions of nitric oxide, cJun N-terminal kinase, reactive oxygen species and peroxynitrite. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2014;1843(11):2645-2661.
56. Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon gamma induced Tryptophan Degradation Neuropsychiatric and Immunological Consequences. *Curr Drug Metab*. 2005;1(2):193-204.
57. Wirleitner B, Neurauter G, Schrocksnadel K, Frick B, Fuchs D. Interferon- γ -Induced Conversion of Tryptophan: Immunologic and Neuropsychiatric Aspects. *Curr Med Chem*. 2005;10(16):1581-1591.
58. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, et al. Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med*. 2012;10(1).
59. See D, Tilles J. Alpha Interferon Treatment of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Immunol Invest*. 2009;25:153-164.
60. Gerlach N, Gibbert K, Alter C, et al. Anti-retroviral effects of type I IFN subtypes in vivo. *Eur J Immunol*. 2009;39(1):136-146.
61. Gidlund M, Örn A, Wigzell H, Senik A, Gresser I. Enhanced NK cell activity in mice injected with interferon and interferon inducers. *Nature*. 1978;273(5665):759-761.
62. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Transl Med*. 2011;9.
63. Zhang C, Wang X mei, Li S ran, et al. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-11.
64. Littwitz-Salomon E, Akhmetzyanova I, Vallet C, Francois S, Dittmer U, Gibbert K. Activated regulatory T cells suppress effector NK cell responses by an IL-2-mediated mechanism during an acute retroviral infection. *Retrovirology* (2015) 12:66.
65. Galván-Peña S, Leon J, Chowdhary K, et al. Profound Treg perturbations correlate with COVID-19 severity. *bioRxiv*. January 2020:2020.12.11.416180.