

NUEVOS RETOS DE LA COVID-19:

Reinfección e infección en vacunados

María Angélica Maya¹⁻²; Luis F. García³

Autor correspondiente: Luis F. García. Correo electrónico: lfernando.garciam@gmail.com

RESUMEN

LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 llega al segundo año. Muchas cosas hemos aprendido sobre SARS-CoV-2 y los retos de hoy no son los mismos que teníamos al inicio del 2020. Las preocupaciones actuales nos obligan a vigilar la respuesta inmune natural y vacunal, determinantes del futuro de las interacciones entre los humanos y el virus.

Existen diferencias entre la inmunidad natural y vacunal, tales como el inóculo,

los antígenos presentados, tiempo de exposición a estos, componentes humores y celulares de la respuesta; sin embargo, ambas han mostrado ser altamente eficaces para prevenir la enfermedad grave o crítica. Las infecciones en vacunados suelen ser leves o asintomáticas, aún con las nuevas variantes de preocupación, por lo cual es muy probable que la mayoría de los individuos terminemos desarrollando inmunidad híbrida que finalmente llevará a una forma endémica de circulación viral.

Los estudios en personas reinfectadas o infectadas después de vacunación,

muestran que tuvieron exposiciones a altas cargas virales, inmunocomprometidos o de edad avanzada. El conocimiento de estos grupos poblacionales y de las nuevas variantes de preocupación ha permitido considerar estrategias como las dosis de refuerzo vacunal o el desarrollo de vacunas de segunda generación.

La vacunación y la inmunidad natural son los mejores aliados para superar esta pandemia. En el futuro posiblemente enfrentaremos a SARS-CoV-2 como un virus endémico y deberemos focalizar las medidas de prevención en los grupos

1 Unidad Funcional de Enfermedades Crónicas, Oncológicas y Neurociencias, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

2 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

3 Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

con mayor riesgo de enfermedad grave o crítica.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmune, vacunas, endemia.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic is in its second year, much has been learned, today's challenges are not the same as they were at the beginning of 2020. Currently, the natural and vaccine immune responses need to be examined as elements that play roles in the future interactions between humans and the virus.

The differences between natural and vaccine immunity, the inoculum, the antigens presented, time of exposure, humoral and cellular components of the elicited response appear to be critical in the onset and development of the COVID-19 syndromes. Natural and vaccine immunity have been shown to be highly effective in the prevention of serious and critical illness. Breakthrough infections are usually mild or asymptomatic, even with the new variants of concern.

Studies of reinfected individuals and with breakthrough infections show that they were exposed to high viral loads, that they were immunocompromised, or at an advanced age. The information obtained from these populations and from the new variants of concern has made it possible to design strategies such as vaccine boosters and the development of second-generation vaccines to manage the pandemic.

Vaccination and natural immunity leading to the development of hybrid immunity are the best interventions to manage this pandemic. It is possible that the SARS-CoV-2 virus may become endemic, requiring a change in the prevention and management of this infection, perhaps focused on the high-risk groups.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, immune response, vaccines

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19, causada por la infección por el coronavirus SARS-CoV-2, ha impactado globalmente todas las áreas de la actividad humana. En los dos últimos años su control ha sido el principal reto para la humanidad y en esa lucha las vacunas representan la principal herramienta para lograrlo. El desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 es un hito en la historia de la ciencia. La publicación del genoma viral un mes después de la presentación de los primeros casos en diciembre de 2019 en Wuhan (China), permitió identificar las proteínas virales con sus posibles determinantes antigénicos y aplicar el conocimiento existente, derivado de otras vacunas, al desarrollo de vacunas para prevenir la COVID-19 (1). Como resultado, en marzo de 2020 se iniciaron los ensayos clínicos de fases 1 y 2, en junio de 2020 se publicaron los primeros resultados (2-4) y tres meses más tarde algunas de estas recibieron, por parte de la OMS y de otros organismos reguladores, la aprobación de emergencia para aplicarse a nivel poblacional.

El objetivo de las vacunas es inducir una respuesta inmune que brinde protección en futuros encuentros con los microorganismos virulentos, idealmente una respuesta protectora más eficiente y duradera que la inducida por la infección natural (5). Para lograrlo, se han utilizado microorganismos inactivados, atenuados, o productos antigénicos del patógeno, y con el desarrollo de la biología molecular se han utilizado microorganismos modificados genéticamente, proteínas antigénicas producidas por tecnología de ADN recombinante e inclusive el genoma (ADN o ARN) completo o partes de él (6,7). En las vacunas contra SARS-CoV-2, todas estas estrategias han sido

utilizadas y de acuerdo con la OMS, a marzo 4 del 2022, hay 147 candidatas a vacunas en estudios en fase clínica y 195 en fase preclínica (8).

El despliegue de las diferentes vacunas contra SARS-CoV-2 ha permitido que a 8 de marzo de 2022 se hayan aplicado en el mundo 18,707,331,000 de dosis (9) y en Colombia 77,814,468 de dosis (10). Esta campaña de vacunación masiva ha resultado en una disminución de casos nuevos, casos graves y fallecimientos, que ha variado en los estudios de efectividad según tipos de vacunas aplicadas, edad y comorbilidades de la población estudiada y la variante viral que circulaba en el territorio y en el momento en que se recolectaron los datos del estudio (11-14). En resumen, podría decirse que la efectividad del esquema básico para prevenir la enfermedad sintomática fue inicialmente de 60% o mayor y la efectividad para prevenir la enfermedad grave y la muerte de 80% o mayor. Sin embargo, la efectividad para evitar infección leve o asintomática disminuye con el tiempo después de completar el esquema básico de vacunación y con el surgimiento de VOC ("variants of concern" o variantes de preocupación), llevando a un aumento en las reinfecciones, las infecciones en vacunados, y las muertes de vacunados, que, aunque en número reducido, han puesto en alerta a las autoridades y a la comunidad en general (15).

Aunque el riesgo de infectarse en quienes han sido vacunados es mucho menor que el riesgo previo a la vacunación, existe un porcentaje reducido de personas vacunadas que se infectan y se han reportado brotes en poblaciones con alta cobertura de vacunación (16, 17). Los factores que inciden en estos eventos incluyen: 1- La no adherencia a las medidas preventivas no farmacológicas para evitar el contagio (18), 2- Las diferencias en la



efectividad de las vacunas en uso, 3- la incapacidad de algunas personas para desarrollar una respuesta inmune protectora, eficaz y duradera y, 4- La emergencia de variantes del virus que exhiben una mayor transmisibilidad y resistencia a la respuesta inmune inducida por las vacunas (19, 20). Para contrarrestar la primera situación es necesario reforzar la educación a la comunidad e ir ajustando estas medidas a los grupos de mayor riesgo de enfermedad grave y a las situaciones de mayor riesgo de contagio. Respecto a las fallas en la eficacia de las vacunas y la emergencia de variantes virales, se requiere una activa vigilancia de las reinfecciones y de las infecciones en los individuos vacunados; así como investigaciones básicas, clínicas y epidemiológicas que permitan entender las diferencias entre la inmunidad inducida por la infección y la respuesta inmune a las vacunas en los grupos con factores de riesgo conocidos y pobre respuesta a la vacunación, monitorear la circulación poblacional de las variantes existentes y las emergentes que se presenten en el futuro, y entender el efecto que tienen los cambios del genoma viral en el comportamiento de estas mutantes. Lo anterior permitirá determinar en qué momento las vacunas existentes dejarán de ser efectivas y se requiera una nueva generación de ellas que incorporen los cambios antigénicos presentes en las mutantes nuevas (21).

La presente revisión hace una comparación entre la inmunidad a la infección natural y la derivada de las vacunas existentes, las condiciones que pueden explicar la reinfección, con o sin vacunación previa, el impacto de las nuevas variantes en las vacunas en uso, las estrategias utilizadas hasta el momento para enfrentar estos retos y cómo la inmunidad inducida por la infección natural, la vacunal y las reinfecciones pueden perfilar el futuro de la COVID-19.

INMUNIDAD NATURAL VERSUS INMUNIDAD VACUNAL

La respuesta a la infección por SARS-CoV-2 involucra a todos los componentes del sistema inmune y la forma como participan, tanto cualitativa como cuantitativamente, condiciona el espectro clínico del COVID-19, desde las infecciones asintomáticas hasta las críticas que pueden llevar a la muerte (22). En esta revisión no analizamos los eventos inmunológicos asociados al desarrollo de la enfermedad, que han sido revisados a profundidad por muchos autores (23-26); nuestro interés son los mecanismos que llevan a la recuperación de la infección y la calidad y duración de la protección que induce la infección natural, para contrastarla con la protección ofrecida por las vacunas actualmente utilizadas contra COVID-19. Aunque el tema ha sido revisado recientemente (27), amerita su análisis desde la forma como ha circulado el virus y la campaña de vacunación en Colombia.

La inmunidad natural es inducida por el SARS-CoV-2 que inicialmente infecta las células del epitelio respiratorio superior por medio de la unión del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S con el receptor ACE2, seguido por la partición de la proteína S en S1 y S2, por efecto de la furina y la proteasa TMPRSS2, la fusión de las membranas viral y celular, el ingreso del RNA viral al citoplasma de la célula infectada, su replicación, transcripción de los genes, traslación de las proteínas estructurales y no estructurales, ensamblaje de los viriones y posteriormente, su liberación para infectar las células vecinas o ingresar al torrente circulatorio (28). Por supuesto, en la infección natural es imposible conocer el tamaño del inóculo, el cual depende de las condiciones epidemiológicas en las que haya ocurrido la exposición al virus; sin embargo, los estudios en animales de experimentación (29) y los

estudios epidemiológicos sugieren que se requiere una cantidad reducida de viriones de SARS-CoV-2 para lograr una infección exitosa, que pudiera ser aún más pequeño en la infección por algunas VOC con alta transmisibilidad (30-32). Por el contrario, con las vacunas, inyectadas por vía parenteral, se conoce la cantidad de viriones inactivados de adenovirus transportadores o de copias del mRNA de la proteína S o del RBD presentes en la dosis inoculada.

En la inducción de la respuesta adaptativa participan las células de la respuesta inmune innata (neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas) que reconocen los PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) del virus, principalmente el RNA genómico, o los adyuvantes presentes en las vacunas, por medio de PRRs (Receptores de Patrones de Reconocimiento) intracitoplásmicos (TLR7, TLR9, STING) o de membrana (TLRs) (33-35). Este reconocimiento induce la activación de la respuesta antiviral por la vía del IFN-I (Interferón tipo 1), la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6, TNFα) y de quimioquinas (MCP1, CXCL1, CXCL5, and CXCL10/IP10) (36-39) que atraen al sitio de la infección más células de la respuesta innata, así como de la respuesta adaptativa (linfocitos T y B) (40, 41).

Durante la infección natural los antígenos virales son expresados en la membrana de las células infectadas, y liberados por estas una vez ocurre su lisis; además las células infectadas, los viriones liberados o los antígenos solubles pueden ser fagocitados/endocitados por células de la respuesta innata, principalmente por células dendríticas (DC) que los procesan y migran a los nódulos linfáticos, donde los presentan, por medio de las moléculas HLA clase-I o -II a los linfocitos CD8 o CD4, respectivamente, o son reconocidos directamente por los

linfocitos B por medio de las inmunoglobulinas de membrana. En el caso de las vacunas de virus inactivados, estos viriones son fagocitados por las DCs y procesados en forma similar a como ocurre en la infección natural. Con las vacunas de mRNA o las que utilizan adenovirus como vectores de los genes de los antígenos del SARS-CoV-2, se ha reportado que los miocitos del sitio de inoculación pueden expresar proteína S o RBD, pero igualmente las DCs que migran a los nódulos linfáticos regionales los procesan y presentan a los linfocitos T CD4 y CD8 (42).

La evidencia experimental y clínica apoya que los anticuerpos IgG neutralizantes dirigidos contra la proteína S, principalmente contra el RBD, son un buen correlato de protección frente a la infección y en consecuencia han sido uno de los principales referentes para evaluar la eficacia de las vacunas (43-45). Paradójicamente, los mayores títulos de anticuerpos neutralizantes se han detectado en pacientes con formas graves de COVID-19, mientras que individuos infectados asintomáticos o pacientes con formas leves de COVID-19 presentan bajos títulos, y aún ausencia, de anticuerpos neutralizantes (46-50). Adicionalmente, los títulos de anticuerpos neutralizantes disminuyen en forma variable con el tiempo después de la infección (51-53) o de la vacunación (54), aunque en estos casos es posible detectar células B y T de memoria circulantes, sin perder la eficacia frente a la enfermedad grave (55-57). Con respecto a los anticuerpos neutralizantes circulantes hay que recalcar que no existe aún una definición de los títulos que confieren protección a la infección (58-60).

Las vacunas mRNA y adenovirales inducen una respuesta inmune contra la proteína S y su RBD, mientras que las que utilizan virus inactivado, inducen la respuesta a estos antígenos, además

de todos los otros antígenos virales. Los anticuerpos no neutralizantes, dirigidos contra epítopes diferentes a los de la proteína S, también participan en la protección y la recuperación de la infección, mediante mecanismos como la opsonización que facilita la fagocitosis de los viriones o la lisis mediada por complemento de estos o de las células infectadas (26). Adicionalmente, los antígenos expresados por las células infectadas pueden ser blanco de los linfocitos T que participan en su eliminación (61-63).

Considerando que la vía de entrada del SARS-CoV-2 es la mucosa del tracto respiratorio superior, es necesario que los anticuerpos neutralizantes estén presentes en las secreciones locales (saliva, moco nasal) para impedir la adherencia de los viriones a las células epiteliales. Hay reportes de la presencia de anticuerpos IgG e IgA2 y de IgA dimérica secretoria en el tracto respiratorio superior, tanto en la infección natural (64, 65), como después de la inmunización con vacunas de mRNA (66); adicionalmente, evidencia preclínica y de estudios clínicos en fase 1 de vacunas aplicadas por instilación nasal muestran que inducen respuestas protectoras con IgA dimérica e IgG neutralizantes locales, además de respuestas humorales y celulares sistémicas (67).

En la respuesta inmune que lleva a la recuperación de los pacientes con COVID-19 participan tanto las respuestas mediadas por los anticuerpos producidos por los linfocitos B y las células plasmáticas, como las mediadas directamente por los linfocitos T. En individuos asintomáticos o con formas leves de COVID-19 se han detectado respuestas de linfocitos T CD4 y CD8 altas, mientras que estas son defectuosas en pacientes con formas graves de COVID-19 (68). Una vez establecida la infección, la transmisión del virus ocurre en gran medida célula-célula, con poco acceso

a los anticuerpos circulantes o secretorios. En este caso la respuesta mediada por los linfocitos T CD4 y CD8, bien por la producción de citoquinas Th1 o por efecto citotóxico directo, desempeñan un papel fundamental (41, 69, 70); además, las células T foliculares ayudadoras (Tfh) son necesarias para la diferenciación de las células B de memoria y las células plasmáticas de larga vida en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios (71, 72).

En las condiciones actuales en que la transmisión del virus continúa, aunque en menores niveles, en poblaciones con un porcentaje creciente de personas que han tenido contacto previo con el virus, con o sin síntomas, o han sido vacunadas, con esquemas completos o no, ha sido posible evidenciar que hay diferencias entre la inmunidad inducida por la infección natural y la inducida por las vacunas (27). De todas maneras, es muy probable que el resultado final sea que la mayor parte de la población termine presentando la llamada “inmunidad híbrida” (73); esto es, una mezcla de la inmunidad resultante de la infección natural por el virus y luego reforzada por la vacunación, o viceversa (Figura 1). La inmunidad híbrida es una barrera robusta frente a la infección sintomática, lo que lleva a que se configuren como factores de riesgo para la COVID-19 grave, tener defectos inmunitarios, o no haberse infectado, ni vacunado.

Es interesante anotar que la producción de anticuerpos neutralizantes es mayor frente a VOC cuando una persona se vacuna después de haber tenido inmunidad natural, comparativamente con los anticuerpos producidos por inmunidad natural sola o vacunación sola (74), lo cual se explica por la maduración de la respuesta de las células B que, como ya se indicó, con cada ronda de





FIGURA 1.
Diagrama de las amenazas y factores inmunitarios de protección ante nuevo crecimiento de casos de COVID-19

estimulación presentan hipermutaciones somáticas que les permite ampliar su repertorio de anticuerpos de alta afinidad (75,76). Inmunológicamente, en quienes están vacunados, cada exposición posterior al virus pudiera considerarse como un estímulo de refuerzo a la respuesta inducida por la vacuna (77).

En conjunto, es posible postular que la inmunidad dependiente de anticuerpos tiene fundamentalmente un efecto bloqueador de la infección que, por supuesto, incide en la transmisión de la infección entre individuos. Por su parte, la inmunidad dependiente de células T potencia la producción de anticuerpos de alta afinidad y directamente puede eliminar las células infectadas, limitando la carga viral y por ende la cantidad de virus que se transmiten y las formas graves de la enfermedad (40, 78,79).

REINFECCIONES E INFECCIONES INCIDENTES EN VACUNADOS

La circulación de VOCs más transmisibles y especialmente las que portan la mutación E484 (Gamma, Mu, Delta, Omicron) llevan a un incremento de las reinfecciones e infecciones incidentes en vacunados (80-82); sin embargo, suelen ser asintomáticas o tener pocos síntomas (83). Es de notar que quienes presentan una enfermedad leve o asintomática en el primer episodio, el segundo episodio suele ser también leve (79). Frente a estas variantes los títulos de anticuerpos neutralizantes son menores que contra las variantes ancestrales, tanto en personas convalecientes como vacunadas (47). La mayoría de las reinfecciones estudiadas son más frecuentes en personas jóvenes, viajeros, o trabajadores de la salud, posiblemente porque estas poblaciones y estas actividades imponen una mayor exposición social y por ende una mayor posibilidad

de volverse a infectar (83).

Con respecto a las infecciones post-vacunación, la evidencia acumulada con las diferentes vacunas en uso, tanto en los estudios fase 3 como en las campañas de vacunación a nivel poblacional, es que varían en su eficacia para prevenir la infección, pero todas previenen efectivamente las hospitalizaciones, las formas graves y la muerte, como se mencionó arriba (11-15, 84, 85). Igualmente, existe consenso en que las infecciones post-vacunales se presentan con mayor frecuencia en personas con una pobre respuesta a la vacunación, como son las personas con edad avanzada, comorbilidades que afectan la respuesta inmune e inmunocomprometidos.

Los estudios en animales de experimentación y en humano, han permitido caracterizar en la edad avanzada el fenómeno de la inmunosenescencia, que explica por qué al final de la vida hay mayor susceptibilidad a infecciones y neoplasias. En la senectud se presentan alteraciones en el control de las reacciones inflamatorias, mediadas por células de la respuesta innata, que pueden tener consecuencias sistémicas funestas y afectar negativamente la inducción de las respuestas adaptativas (86-88). Adicionalmente, en las personas mayores hay una menor frecuencia de células T y B vírgenes capaces de identificar y responder a antígenos nuevos (89-92), como es el caso de los del SARS-Co-V2. Estos factores explican la pobre respuesta a las vacunas encontrada en personas de edad avanzada.

Algunas comorbilidades, especialmente aquellas que requieren medicación que afectan el sistema inmune, se asocian con respuestas pobres a la vacunación, que incluyen, entre otras (Tabla 1), Lupus Eritematoso Sistémico (93-96), artritis reumatoidea (93), falla renal en hemodiálisis (97), mieloma múltiple (98), leucemia

linfocítica crónica (99, 100). El uso de inmunomoduladores o terapia biológica, especialmente los medicamentos anti-CD20 son de alto riesgo para evitar la seroconversión vacunal (95). Los tratados con terapia anti-CD20 en los últimos 6 meses tienen más riesgo de baja seroconversión comparado con aquellos que suspendieron la terapia hace más de 7 meses. En pacientes trasplantados de órganos sólidos se ha encontrado una pobre respuesta humoral y celular con un esquema básico vacunal, pero que mejora con una tercera y cuarta dosis de refuerzo (101-105).

Una pregunta persistente en relación con el COVID-19 en las personas vacunadas es su capacidad de transmitir la infección. La evidencia indica que pueden transmitirla, aunque con mucha menor efectividad que los infectados no-vacunados. Las razones para ello son: menor replicación viral y por lo tanto menor cantidad de viriones emitidos por la fuente y, adicionalmente, como sus infecciones son más leves sus síntomas también lo son y en consecuencia a menos tos, menor expulsión de partículas (106). Sin embargo, el cambio de variante Alpha a variante Delta llevó a retomar nuevamente el uso de mascarilla ante la demostración de que individuos vacunados que se infectaron con Delta tenían iguales cargas virales que los no vacunados (17). Con la introducción de Omicron la tasa de ataque y la transmisibilidad se incrementó en vacunados y no vacunados, aunque siguieron infectándose más los no vacunados (107, 108). Por tanto, variantes más transmisibles o que sean más difíciles de neutralizar pueden ser transmitidas por personas vacunadas.

PERSPECTIVAS DE LA INFECCIÓN POR SARS COV-2 EN EL FUTURO

La pandemia de COVID-19 ha representado un proceso evolutivo muy rápido, tanto para el genoma del patógeno viral como el del hospedero humano (109). El SARS-CoV-2 es un virus con muy alta transmisibilidad, previamente desconocido por el sistema inmune humano, aunque tiene reactividad cruzada con otros beta-coronavirus que inclusive influyen en la respuesta al SARS-CoV-2 y el desarrollo de COVID-19 (110), en el que se presentan mutaciones que afectan su transmisibilidad, principalmente en la proteína S que es la que más difiere de los otros coronavirus (111). En este escenario, el

virus puede pasar por un proceso de selección de mutantes que le permiten escapar, así sea parcialmente, a la respuesta inmune (112); pero también es posible que a medida que aumente el nivel de inmunidad poblacional, por infección natural y/o vacunación, la transmisión viral puede reducirse a niveles de epidemia de baja incidencia o estacional (113, 114) con circulación de variantes capaces de recombinación entre ellas (115), y con cierta predilección geográfica. Esta epidemia afectaría grupos de población con vulnerabilidades específicas y de número reducido. Si se llegara al nivel de epidemia sería necesario mantener activos los programas de vigilancia epidemiológica y de inmunización periódica en los grupos de población más vulnerables (116).

Con respecto a la efectividad de las vacunas, aún estamos utilizando las de primera generación, y es de esperar que rápidamente se tengan vacunas de segunda generación que incorporen las variaciones antigénicas más relevantes, bien sea mezcladas (como ocurre en las vacunas en las que hay varios serotipos en una sola dosis, como es el caso del neumococo) o en forma estacional (como ocurre con la de influenza). Las compañías Pfizer y Moderna han desarrollado modelos de vacunas RNA con cambios basados en la proteína S de Omicron y variante Beta. Los resultados en animales, presentados hasta febrero de 2022, muestran que un refuerzo con estas nuevas vacunas no ofrece una ventaja inmune si se comparan con un refuerzo realizado con las vacunas originales. Animales sin infección ni vacunación previa, inoculados con vacunas mRNA-Omicron desarrollaron excelente respuesta contra Omicron, pero no contra las variantes ancestrales (117). Estos hallazgos y los retos visualizados a futuro han llevado a los expertos a idear una vacuna universal para todos los betacoronavirus (118). Hay que recordar que la maduración de las células B en los centros germinales permite tener un mayor repertorio de anticuerpos de alta afinidad, que serán luego producidos por las células de B memoria y plasmáticas de larga vida, potencialmente capaces de reconocer las variantes del virus (119). Además, es interesante que la respuesta de las células T varíe menos que las de las células B en el caso de las variantes (78, 120, 122); como ya se mencionó, los epítopes



virales reconocidos por los linfocitos B y T son diferentes, como también es diferente la forma de presentación. Estas diferencias permitirían especular que si las respuestas humorales, mediadas por anticuerpos neutralizantes, son más susceptibles a los cambios antigénicos de las variantes, la inmunidad de rebaño tendría un primer nivel de permanente relativa susceptibilidad a la infección, sin afectar la capacidad de las respuestas mediadas por los linfocitos T, de controlar las infecciones incipientes, llevando a un mejor control de la infección pulmonar pero limitada protección frente a la infección del tracto respiratorio superior (123-125).

PROPUESTAS PARA DISMINUIR LA INFECCIÓN EN VACUNADOS

La principal estrategia, además de las medidas no farmacológicas, para controlar y ojalá acabar con la actual pandemia de COVID-19, es lograr la mayor cobertura mundial posible con los esquemas completos de vacunación. Aunque la efectividad anti-infección de las vacunas disponibles no sea la misma, todas han mostrado un alto grado de eficacia para prevenir la hospitalización, el ingreso a UCI y la muerte, aún en infecciones causadas por las VOC (13, 126). Como ya se mencionó, las formas menos graves tienen menor carga viral y menos síntomas y por lo tanto menor capacidad de transmitir el virus (126).

Aunque inicialmente se insistió en que la primera y la segunda dosis deberían ser con la misma vacuna, vacunación homóloga, los estudios realizados en diferentes países han mostrado que la combinación de vacunas de diferente plataforma, vacunación heteróloga, produce respuestas inmunes más vigorosas y efectivas, inclusive contra las VOC (127-135). Desde el punto de vista inmunológico, la combinación de vacunas que tienen antígenos diferentes, presentados en condiciones diferentes, debe llevar a una respuesta más amplia tanto de las células B y de anticuerpos, como de las células T con la producción de citoquinas y la generación de células citotóxicas.

Las infecciones sucesivas a la vacunación o la vacunación en personas que previamente han presentado COVID-19, genera una respuesta inmune robusta y duradera, considerando que la infección

generó una respuesta primaria de inmunidad natural que es amplificada por la vacuna o viceversa (Tabla 2). Todos los reportes publicados hasta el momento muestran, que en estos casos, la aplicación de la primera dosis de la vacuna induce una respuesta igual y aún superior a la obtenida con las dos dosis de la vacuna en personas que no han tenido previamente COVID-19 (75, 136-144). Exponerse al virus, sin haber recibido la vacunación, puede llevar a un riesgo de enfermedad grave que no es apropiado asumir; sin embargo, reducir las medidas que limitan el contagio después de que la cobertura de vacunación es alta, podría aumentar la inmunidad híbrida de una comunidad y disminuir el riesgo de brotes (77).

Los retos actuales son continuar adelantando estudios en niños para poder lograr cobertura en este grupo etario, continuar con la vigilancia de la inmunidad desarrollada para determinar si es necesario aplicar dosis de vacuna adicionales o si vacunas modificadas serían de mayor utilidad que las ya probadas frente a las variantes nuevas, intensificar la búsqueda de nuevas variantes por medio de la secuenciación en hospederos humanos y animales, desarrollar modelos que permitan iniciar tratamientos antivirales tempranos para personas infectadas o expuestas con alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave, identificar la estacionalidad del virus para implementar medidas no farmacológicas en ciertas épocas del año en las que se predice un aumento de casos.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión podemos decir que después de más de dos años de pandemia, la inmunidad es nuestro mejor aliado para superar esta situación. Las personas recuperadas, las inmunizadas o aquellas que incluso cumplen con las dos condiciones son las mejor adaptadas para convivir con SARS-CoV-2 y sus futuras variantes. La vacunación ha demostrado ser muy efectiva, por lo que es necesario continuar haciendo todos los esfuerzos para ampliar las coberturas de vacunación en todos los países. Si bien la inmunidad lograda por la infección natural es robusta y duradera, el riesgo de mortalidad por esta vía es inaceptable, por lo que hay que ganarle la carrera a la muerte aumentando la inmunidad vacunal previamente a la infección natural.

Aunque las nuevas variantes generan una disminución en los anticuerpos neutralizantes y por ende en la eficacia de las vacunas, aún se observa muy buena protección frente a las formas graves de la enfermedad, que es el objetivo

fundamental. Las infecciones nuevas en los vacunados o en las personas con una infección natural pasada, suelen ser asintomáticas o leves, lo que hace pensar que en el futuro, SARS-CoV-2 generará infecciones respiratorias leves

o asintomáticas en la comunidad general y, ocasionalmente, infecciones graves en personas con condiciones de vulnerabilidad para las cuales deberán permanecer las acciones de control, prevención y vigilancia. ■

TABLA 1. ENFERMEDADES Y MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES QUE CONLLEVAN A ALTERACIÓN EN LA RESPUESTA INMUNE A LA VACUNACIÓN.

Referencia	Condición	Vacuna	Características y hallazgos relevantes
Ammitzboll <i>et al.</i> (93)	Lupus Eritematoso Sistémico (n=61) Artritis Reumatoidea (n=73)	BNT162b2	Rituximab fue el inmunosupresor más asociado a no seroconversión después de 2 dosis de vacuna
Madelon <i>et al.</i> (94)	Artritis Reumatoidea o Esclerosis Múltiple (n=22), <i>versus</i> controles sanos.	BNT162b2 o mRNA-1273	Pobre desarrollo de anticuerpos anti-RBD a 30 días de la 2da dosis. La exposición previa a SARS-CoV-2 no generó mejor respuesta a la vacuna. La inducción y funcionalidad de células T CD4 específicas contra SARS-CoV-2 fue similar a los controles.
Moyon <i>et al.</i> (96)	Lupus Eritematoso Sistémico (n=136)	BNT162b2	Metil-micofenolato y Metotrexate (no incluyó Rituximab) se asociaron a baja seroconversión y baja actividad neutralizante, además presentaron bajos niveles de células T y B específicas contra SARS-CoV-2.
Van Oekelen <i>et al.</i> (98)	Mieloma múltiple (n=260)	BNT162b2 o mRNA-1273	Anti-CD38 e inmunoterapia dirigida contra el antígeno de maduración de las células B fueron las terapias que más afectaron la seroconversión. Pacientes con COVID-19 previo a la vacunación presentaron mayores títulos de IgG anti-S.
Herishanu <i>et al.</i> (100)	Leucemia linfocítica crónica (n=162), comparado con controles sanos.	BNT162b2	Mejores predictores de buena respuesta serológica: No estar recibiendo terapia inmunosupresora, niveles sericos de IgG ≥ 550 mg/dL, ≤ 65 años de edad, sexo femenino.
Bruminhent <i>et al.</i> (101)	Trasplante de riñón (n=30)	CoronaVac	Pobre desarrollo de anticuerpos IgG anti RBD a 4 semanas de 2da dosis.
Kamar <i>et al.</i> (102)	Trasplante de riñón (n=78) Trasplante de hígado (n=12) Trasplante de pulmón o corazón (n=8) Trasplante de páncreas (n=3)	BNT162b2	Elevación de los anticuerpos anti-S al mes de la 3ra dosis (n=40). Ningún caso de COVID-19 después de la 3ra dosis. Los que no tuvieron elevación de anticuerpos tenían edad mayor, alta inmunosupresión y baja tasa de filtración glomerular.
Hall <i>et al.</i> (103)	Trasplante de riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas (n=120), 60 recibieron 3ra dosis, 60 placebo.	mRNA-1273	Elevación de los anticuerpos anti-RBD, neutralización y células T CD4 específicas contra SARS-CoV-2 al mes de la 3ra dosis comparado con placebo.
Boyarsky <i>et al.</i> (104)	Trasplante de riñón (n=7) Trasplante de hígado (n=3) Trasplante de corazón (n=1) Trasplante de pulmón (n=1) Comparación con 725 trasplantados vacunados con mRNA	Ad26.COV2.S	Bajos títulos de anticuerpos anti-RBD en vacunados con Ad26.COV2.S en los de mayor edad, recientemente trasplantados y alta inmunosupresión.
Rincon-Arevalo, <i>et al.</i> (105)	Enfermedad renal crónica en diálisis (n=41), diálisis peritoneal (n=4) comparado con trasplantados de riñón (n=40) y controles sanos.	BNT162b2	Pacientes en diálisis tuvieron menor seroconversión de IgG-anti-S1 e IgA-anti-S1 que controles sanos, pero mayor que en trasplantados renales. Con la 2da dosis los pacientes en diálisis aumentaron niveles de IgG-anti-S1, mientras que los trasplantados no. En personas en diálisis y trasplantadas se observó disminución significativa en la producción de células B de memoria.

TABLA 2. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA A VACUNAS MRNA VACCINES EN PERSONAS NO INFECTADAS Y PREVIAMENTE INFECTADAS

Referencia	Vacuna (n=)	No infectados n=	Infectados n=	Pruebas	Día de evaluación	Hallazgos 1	Hallazgos 2
Manisty <i>et al.</i> , (74)	BNT162b2	27	24 Asintomáticos y leves	IgG anti-N, IgG anti-S (Abbott) PCR	0, 19-29	Linea de base infectados = respuesta 1 ^{ra} dosis no infectados	140 veces el aumento en infectados
Predecki <i>et al.</i> , (136)	BNT162b2	51	21	IgG anti-N, IgG anti-S (Abbott) Neutralización Elispot	0, 20-25	Altos títulos de Acs neutralizantes y respuesta T en infectados	Respuesta pobre en no infectados >50 años
Ebinger <i>et al.</i> , (140)	BNT162b2	903 (pre) 490 (1 ^{ra} .) 228 (2 ^{da} .)	78 (pre) 35 (1 ^{ra} .) 11 (2 ^{da})	IgG anti-N, IgG anti-S (Abbott) ACE2 Neutralización	0, 7-21	Linea de base infectados = respuesta 1 ^{ra} dosis no infectados	En infectados Acs neutralizantes no aumentan con 2 ^{da} dosis.
Anichini <i>et al.</i> , (138)	BNT162b2	62	38 (mediana 111 días post- PCR)	Quimioluminiscencia IgG anti-S Neutralización	10 post 1 ^{ra} . and post 2 ^{da} .	Respuesta a dosis única en infectados > respuesta a 2da. Dosis en no infectados	
Saadat <i>et al.</i> , (143)	BNT162b2 (29) mRNA 1273 (30)	17	16 Asintomáticos: 16 Sintomáticos: 26	Elisa IgG anti-S Neutralización	0, 7, 14	Linea de base infectados = respuesta 1 ^{ra} dosis no infectados	
Krammer <i>et al.</i> , (139)	BNT162b2 (88), mRNA 1273 (22)	67	43	Elisa IgG anti-S	0-27	Respuesta a dosis única en infectados > respuesta a 2 ^{da} dosis en no infectados	Efectos colaterales mas frecuentes con 1 ^{ra} dosis en infectados
Goel <i>et al.</i> , (137)	BNT162b2 (), mRNA 1273 ()	33	11	Elisa IgM e IgG anti-S y anti-RBD Neutralización Citometría Cél B memoria α-S y α-RBD Secuencias de BCR	0,14 (1 ^{ra}) 0,7 (2 ^{da})	Linea de base infectados = respuesta 1 ^{ra} dosis no infectados	En infectados Acs neutralizantes y B memoria no aumentan con 2 ^{da} dosis.

REFERENCIAS

- Bok, K., S. Sitar, B. S. Graham, and J. R. Mascola. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. *Immunity* 2021; 54: 1636-1651. doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.017.
- Zhu, F. C., X. H. Guan, Y. H. Li, J. Y. Huang, T. Jiang, L. H. Hou, J. X. Li, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2020; 396: 479-488. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
- Folegatti, P. M., K. J. Ewer, P. K. Aley, B. Angus, S. Becker, S. Belij-Rammerstorfer, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2020; 396: 467-478. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- Mulligan, M. J., K. E. Lyke, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, *et al.* Phase-I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586: 589-593. doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4.
- Cohen, J. The dream vaccine. *Science* 2021; 372: 227-231. http://science.sciencemag.org/content/372/6539/227.abstract.
- Burton, D. R., and L. M. Walker. Rational Vaccine Design in the Time of COVID-19. *Cell Host & Microbe* 2020; 27: 695-698. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.022.
- Golob, J. L., N. Lugogo, A. S. Luring, and A. S. Lok. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. *JCI Insight* 2021; 6: e149187. https://doi.org/10.1172/jci.insight.149187.
- https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (acceso el 8 de marzo 2022).
- https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojMWN-jNzZkNjctZTNiNy00YmMzLTkxZjQ0NmJiZD-M2MTYxNzEwIiwidCI6ImY2MTBjMG13LW-JkMjQ0NGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmY-jU5MCIsImMiOiJh9. (acceso 8 de marzo 2022)
- https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx (acceso el 8 de marzo 2022).
- Self, W. H., M. W. Tenforde, J. P. Rhoads, M. Gaglani, A. A. Ginde, D. J. Douin, *et al.* 2021. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 1337-1343. 10.15585/mmwr.mm7038e1 [doi].
- Bajema, K. L., R. M. Dahl, M. M. Prill, E. Meites, M. C. Rodriguez-Barradas, V. C. Marconi, *et*

- al. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization - Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1-August 6. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 1294-1299. 10.15585/mmwr.mm7037e3 [doi].
13. Charmet, T., L. Schaeffer, R. Grant, S. Galmiche, O. Chény, C. Von Platen, A. *et al.* Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021; 8: 100171. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221001484><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221001484>.
14. Jara, A., E. A. Undurraga, C. González, F. Paredes, T. Fontecilla, G. Jara, *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021; 385: 875-884. doi.org/10.1056/NEJMoa2107715
15. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. Forest Plots: Vaccine Effectiveness against Delta and Omicron Variants of Concern. Updated February 18, 2022. https://view-hub.org/sites/default/files/2022-02/COVID19%20VE%20Studies_Forest%20Plots_Delta_Omicron.pdf.
16. Bergwerk, M., T. Gonen, Y. Lustig, S. Amit, M. Lipsitch, C. Cohen, *et al.* Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1474-1484. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072.
17. Brown, C. M., J. Vostok, H. Johnson, M. Burns, R. Gharpure, S. Sami, *et al.* Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 1059-1062. 10.15585/mmwr.mm7031e2 [doi].
18. Spinelli, M. A., D. V. Glidden, E. D. Gennatas, M. Bielecki, C. Beyrer, G. Rutherford, *et al.* Importance of non-pharmaceutical interventions in lowering the viral inoculum to reduce susceptibility to infection by SARS-CoV-2 and potentially disease severity. *The Lancet Infect Dis.* 2021; 21: e296-e301. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30982-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30982-8).
19. Prévost, J., and A. Finzi. The great escape? SARS-CoV-2 variants evading neutralizing responses. *Cell Host & Microbe* 2021; 29: 322-324. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.010>.
20. Garcia-Beltran, W. F., E. C. Lam, D. K. St, A. D. Nitido, Z. H. Garcia, B. M. Hauser, J. Feldman, *et al.* Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021; 184: 2372-2383. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.013.
21. Grubaugh, N. D., E. B. Hodcroft, J. R. Fauver, A. L. Phelan, and M. Cevik. Public health actions to control new SARS-CoV-2 variants. *Cell* 2021; 184: 1127-1132. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.044>.
22. García, L. F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1441. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01441>.
23. Mangalmurti, N., and C. A. Hunter. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020; 53: 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>.
24. Mason, R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55: 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
25. Manjili, R. H., M. Zarei, M. Habibi, and M. H. Manjili. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol.* 2020; 205: 12-19; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000413> 26. Lo, M. W., C. Kemper, and T. M. Woodruff. COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *J Immunol.* 2020; 205: 1488-1495; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000644>.
27. Sadarangani, M., A. Marchant, and T. R. Kollmann. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21: 475-484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>.
28. Chen, Y., Q. Liu, and D. Guo. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.
29. Muñoz-Fontela, C., W. E. Dowling, S. G. P. Funnell, P. S. Gsell, A. X. Riveros-Balta, R. A. Albrecht, *et al.* Animal models for COVID-19. *Nature* 2020; 586: 509-515. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>.
30. Gupta, R. K. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat Rev Immunol.* 2021; 21: 340-341. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00556-5>.
31. Krause, P. R., T. R. Fleming, I. M. Longini, R. Peto, S. Briand, D. L. Heymann, *et al.* SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 385:179-186. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2105280>.
32. Li, B., A. Deng, K. Li, Y. Hu, Z. Li, Q. Xiong, *et al.* Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *medRxiv* 2021; Preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.07.07.21260122>.
33. Liu, G., and M. U. Gack. Distinct and Orchestrated Functions of RNA Sensors in Innate Immunity. *Immunity* 2020; 53: 26-42. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.017>.
34. Taefehshokr, N., S. Taefehshokr, N. Hemmat, and B. Heit. Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Front Immunol.* 2020; 11: 2549. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.580641>.
35. Zheng, M., R. Karki, E. P. Williams, D. Yang, E. Fitzpatrick, P. Vogel, *et al.* TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nature Immunol.* 2021; 22: 829-838. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>.
36. Anand, G., A. M. Perry, C. L. Cummings, E. St. Raymond, R. A. Clemens, and A. L. Steed. Surface Proteins of SARS-CoV-2 Drive Airway Epithelial Cells to Induce IFN-Dependent Inflammation. *J Immunol.* 2021; 206: 3000-3009; <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001407>.
37. Xiong, Y., Y. Liu, L. Cao, D. Wang, M. Guo, A. Jiang, *et al.* Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
38. Blanco-Melo, D., B. E. Nilsson-Payant, W. C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Moller, *et al.* Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036-1045. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
39. Park, A., and A. Iwasaki. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host & Microbe* 2020; 27: 870-878. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>.
40. de Candia, P., F. Prattichizzo, S. Garavelli, and G. Matarese. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. *Trends Immunol.* 2021; 42: 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.002>.
41. Sette, A., and S. Crotty. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021; 184: 861-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
42. Rijkers, G. T., N. Weterings, A. Obregon-Henao, M. I. Lepolder, T. S. Dutt, F. J. van Overveld, and M. Henao-Tamayo. Antigen Presentation of mRNA-Based and Virus-Vectored SARS-CoV-2 Vaccines. *Vaccines. (Basel)* 2021; 9: 848. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080848>.
43. Poland, G. A., I. G. Ovsyannikova, and R. B. Kennedy. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet* 2020; 396: 1595-1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).
44. Earle, K. A., D. M. Ambrosino, A. Fiore-Gartland, D. Goldblatt, P. B. Gilbert, G. R. Siber, *et al.* Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2021; 39: 4423-4428. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21006587>.
45. Khoury, D. S., D. Cromer, A. Reynaldi, T. E. Schlub, A. K. Wheatley, J. A. Juno, *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021; 27: 1205-1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
46. Bonifacius, A., S. Tischer-Zimmermann, A. C. Dragon, D. Gussarow, A. Vogel, U. Krettek, *et al.* COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. *Immunity* 2021; 54: 340-354. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.008>.
47. Kalkan Yazici, M., M. M. Koç, N. S. Çetin, E. Karaaslan, G. Okay, B. Durdu, B. *et al.* Discordance between Serum Neutralizing Antibody Titers and the Recovery from COVID-19. *J Immunol.* 2020; 205: 2719-2725; <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000840>
48. Combes, A. J., T. Courau, N. F. Kuhn, K. H. Hu, A. Ray, W. S. Chen, *et al.* Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature* 2021; 591: 124-130. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03234-7>.
49. Long, Q. X., X. J. Tang, Q. L. Shi, Q. Li, H. J. Deng, J. Yuan, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic

- SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020; 26: 1200-1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.
50. Iyer, A. S., F. K. Jones, A. Nodoushani, M. Kelly, M. Becker, D. Slater, *et al.* Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020; 5: eabe0367. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367>.
51. Wajnberg, A., F. Amanat, A. Firpo, D. R. Altman, M. J. Bailey, M. Mansour, *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020; 370: 1227-1230. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>.
52. Chen, Y., A. Zuiani, S. Fischinger, J. Mullur, C. Atyeo, M. Travers, *et al.* Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production. *Cell* 2020; 183: 1496-1507. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.051>.
53. Röltgen, K., A. E. Powell, O. F. Wirz, B. A. Stevens, C. A. Hogan, J. Najeeb, *et al.* Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol.* 2020; 5: eabe0240. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0240>.
54. Röltgen, K., and S. D. Boyd. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell Host & Microbe* 2021; 29: 1063-1075. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.009>.
55. Dan, J. M., J. Mateus, Y. Kato, K. M. Hastie, E. D. Yu, C. E. Faliti, *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371: eabf4063. <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>.
56. Sakharkar, M., C. G. Rappazzo, W. F. Wieland-Alter, C. L. Hsieh, D. Wrapp, E. S. Esterman, *et al.* Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol.* 2021; 6: eabg6916. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg6916>.
57. Ogega, C. O., N. E. Skinner, P. W. Blair, H. S. Park, K. Littlefield, A. Ganesan, *et al.* Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *J Clin Invest* 2021; 131: e145516. <https://doi.org/10.1172/JCI145516>.
58. Khoury, D. S., A. K. Wheatley, M. D. Ramuta, A. Reynaldi, D. Cromer, K. Subbarao, *et al.* Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 727-738. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00471-1>.
59. Krammer, F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nature Medicine* 2021; 27: 1147-1148. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01432-4>.
60. Chemaitelly, H., P. Tang, M. R. Hasan, S. AlMukdad, H. M. Yassine, F. M. Benslimane, H. A. *et al.* Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* Publish online 06/10/2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114>.
61. Le Bert, N., A. T. Tan, K. Kunasegaran, C. Y. L. Tham, M. Hafezi, A. Chia, *et al.* SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020; 584: 457-462. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>.
62. Grifoni, A., J. Sidney, R. Vita, B. Peters, S. Crotty, D. Weiskopf, and A. Sette. 2021. SARS-CoV-2 human Tmcell epitopes: Adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host & Microbe* 29: 1076-1092. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.010>.
63. Janice Oh, H. L., G. S. Ken-En, A. Bertoletti, and Y. J. Tan. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg Microbes Infect.* 2012; 1: e23. <https://doi.org/10.1038/emi.2012.26>.
64. Isho, B., K. T. Abe, M. Zuo, A. J. Jamal, B. Rathod, J. H. Wang, Z, *et al.* Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020; 5: eabe5511. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>.
65. Guo, L., L. Ren, S. Yang, M. Xiao, Chang, F. Yang, *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect. Dis.* 2020; 71: 778-785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
66. Ketas, T. J., D. Chaturbhuj, V. M. Cruz-Portillo, E. Francomano, E. Golden, S. Chandrasekhar, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccines are detectable in saliva. *bioRxiv.* 2021. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.434841>.
67. Kim, E., Z. Attia, R. M. Woodfint, C. Zeng, S. H. Kim, H. E. Steiner, *et al.* Inhibition of elastase enhances the adjuvanticity of alum and promotes anti-SARS-CoV-2 systemic and mucosal immunity *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2102435118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2102435118>.
68. Melms, J. C., J. Biermann, H. Huang, Y. Wang, A. Nair, S. Tagore, *et al.* A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. *Nature* 2021; 595: 114-119. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03569-1>.
69. Weiskopf, D., K. S. Schmitz, M. P. Raadsen, A. Grifoni, N. M. A. OKBA, H. Endeman, *et al.* Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020; 5: eabd2071. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071>.
70. Sahin, U., A. Muik, E. Derhovanessian, I. Vogler, L. M. Kranz, M. Vormehr, *et al.* COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020; 586: 594-599. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>.
71. de Mattos Barbosa, M. G., H. Liu, D. Huynh, G. Shelley, E. T. Keller, B. T. Emmer, *et al.* IgV somatic mutation of human anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies governs neutralization and breadth of reactivity. *JCI Insight* 2021; 6: e147386. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.147386>.
72. Gaebler, C., Z. Wang, J. C. C. Lorenzi, F. Muecksch, S. Finkin, M. Tokuyama, *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591: 639-644. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>.
73. Crotty, S. Hybrid immunity. *Science* 2021; 372: 1392-1393. <https://doi.org/10.1126/science.abj2258>.
74. Manisty, C., A. D. Otter, T. A. Treibel, A. McKnight, D. M. Altmann, T. Brooks, *et al.* Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *The Lancet* 2021; 397: 1057-1058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00501-8).
75. Lederer, K., D. Castaño, D. Gómez Atria, T. H. Oguin, III, S. Wang, T. B. Manzoni, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity* 2020; 53: 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>.
76. Sette, A., and S. Crotty. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021; 184: 861-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
77. Walls, A.C., K.R. Sprouce, J. E. Bowen, A. Joshi, N. Franko, M.J. Navarro, *et al.* SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. *Cell* 2022; 185: 872-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.011>.
78. Cañete, P. F., and C. G. Vinuesa. COVID-19 Makes B Cells Forget, but T Cells Remember. *Cell* 2020; 183: 13-15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.013>.
79. Babiker, A., C. E. Marvil, J. J. Waggoner, M. H. Collins, and A. Piantadosi. The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Reinfections. *J Clin Microbiol.* 2021; 59: e02769-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02769-20>.
80. Hacısuleyman, E., C. Hale, Y. Saito, N. E. Blachere, M. Bergh, E. G. Conlon, *et al.* Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med.* 2021 384:2212-2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000>.
81. Kustin, T., N. Harel, U. Finkel, S. Perchik, S. Harari, M. Tahor, *et al.* Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. *medRxiv* 2021. Preprint. <http://medrxiv.org/content/early/2021/04/16/2021.04.06.21254882>.
82. Vaishya, R., A. Sibal, Arpita, S. Kar, K. H. Prasad, K. Sv, S, *et al.* Symptomatic post-vaccination SARS-CoV-2 infections in healthcare workers-A multicenter cohort study. *Diabetes Metab Syndr.* 15: 102306. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102306>.
83. Laith J. Abu-Raddad, *et al.* SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. *medRxiv* 2021; Preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>.
84. Tanriover, M. D., H. L. Doğanay, M. Akova, H. R. Güner, A. Azap, S. Akhan, *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled,

- phase 3 trial in Turkey. *The Lancet* 2021; 398: 213-222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X).
85. Thompson, M. G., J. L. Burgess, A. L. Naleway, H. L. Tyner, S. K. Yoon, J. Meece, *et al.* Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 495-500. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3> [doi].
 86. Shaw, A. C., D. R. Goldstein, and R. R. Montgomery. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 875-887. <https://doi.org/10.1038/nri3547>.
 87. Goldberg, E. L., and V. D. Dixit. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension. *Immunol Rev.* 2015; 265: 63-74. <https://doi.org/10.1111/imr.12295>.
 88. Akbar, A. N., and D. W. Gilroy. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science* 2020; 369: 256-257. <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>.
 89. Chen, J., W. J. Kelley, and D. R. Goldstein. Role of Aging and the Immune Response to Respiratory Viral Infections: Potential Implications for COVID-19. *J Immunol.* 2020; 205: 313-320. <http://www.jimmunol.org/content/205/2/313>.
 90. Rydzynski Moderbacher, C., S. I. Ramirez, J. M. Dan, A. Grifoni, K. M. Hastie, D. Weiskopf, *et al.* Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* 183: 996-1012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>.
 91. Nikolich-Zugich, J. Aging of the T Cell Compartment in Mice and Humans: From No Naive Expectations to Foggy Memories. *J Immunol.* 2014; 193: 2622-2629. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401174>.
 92. Goronzy, J. J., F. Fang, M. M. Cavanagh, Q. Qi, and C. M. Weyand. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol.* 2015; 194: 4073-4080. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046>.
 93. Ammitzboll, C., L. E. Bartels, A. J. Bogh, V. S. Risbol, M. C. Elbaek, J. A. Dahl, *et al.* Impaired Antibody Response to the BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *ACR. Open. Rheumatol.* 2021; 3: 622-628. <https://doi.org/10.1002/acr2.11299>.
 94. Sawalha, A. H., M. Zhao, P. Coit, and Q. Lu. 2020. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol.* 2020; 215: e108410. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>.
 95. Madelon N, Lauper K, Breville G, Sabater-Royo I, Goldstein R, Andrey D O., *et al.* Patients treated with anti-CD20 therapy can mount robust T cell responses to mRNA-based COVID-19 vaccines. *medRxiv* 2021.07.21.21260928. <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260928>.
 96. Moyon, Q., D. Sterlin, M. Miyara, F. Anna, A. Mathian, R. Lhote, *et al.* 2021. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; Published online 2021 Oct 3. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221097>.
 97. Strengert M., M. Becker, G.M. Ramos, A. Dulovic, J. Gruber, J. Juengling, *et al.* Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. *EBioMedicine.* 2021; 70:103524. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103524>.
 98. Van Oekelen, O., C. R. Gleason, S. Agte, K. Srivastava, K. F. Beach, A. Aleman, *et al.* Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. *Cancer Cell* 2021; 39: 1028-1030. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.014>.
 99. Roeker, L. E., D. A. Knorr, M. C. Thompson, M. Nivar, S. Lebowitz, N. Peters, *et al.* COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2021; 35: 2703-2705. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01270-w>.
 100. Herishanu, Y., I. Avivi, A. Aharon, G. Shefer, S. Levi, Y. Bronstein, *et al.* Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137: 3165-3173. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>.
 101. Bruminhent J, Boongird S, Assanatham M, Kiertiburanakul S, Malathum K, Nongnuch A, Phuphuakrat A, *et al.* SARS-CoV-2-specific Humoral Immune Responses after A Single dose of Inactivated Whole-virus SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. An Initial Report. *medRxiv* 2021.07.19.21260694. <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260694>.
 102. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385:661-662. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>.
 103. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, *et al.* Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385:1244-1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462>.
 104. Boyarsky, B. J., T. P. Y. Chiang, M. T. Ou, W. A. Werbel, A. B. Massie, D. L. Segev *et al.* Antibody Response to the Janssen COVID-19 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2021; 105: e82-e83. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003850>.
 105. Rincon-Arevalo, H., M. Choi, A. L. Stefanski, F. Halleck, U. Weber, F. Szelinski, *et al.* Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol.* 2021; 6: eabj1031. <http://immunology.sciencemag.org/content/6/60/eabj1031>.
 106. Mostaghimi, D., C. N. Valdez, H. T. Larson, C. C. Kalinich, and A. Iwasaki. Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22: e52-e58. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00472-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00472-2).
 107. Karim, S.S.A, Q.A. Karim. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021; 398: 2126-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6).
 108. Sigal A. Milder disease with Omicron: is it the virus or the pre-existing immunity? *Nat Rev Immunol.* 2022; 22:69-71. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00678-4>.
 109. Morens, D. M., and A. S. Fauci. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. *Cell* 2020; 182: 1077-1092. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021>.
 110. Lipsitch, M., Y. H. Grad, A. Sette, and S. Crotty. 2020. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Immunol.* 20: 709-713. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00460-4>.
 111. Thomson, E. C., L. E. Rosen, J. G. Shepherd, R. Spreafico, A. da Silva Filipe, J. A. Wojcechowskyj, *et al.* Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell* 2021; 184: 1171-1187. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.037>.
 112. McCallum, M., J. Bassi, A. De Marco, A. Chen, A. C. Walls, J. Di Iulio, *et al.* SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021; 373: 648-654. <https://doi.org/10.1126/science.abi7994>.
 113. Telenti, A., A. Arvin, L. Corey, D. Corti, M. S. Diamond, A. García-Sastre, *et al.* After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature* 2021; 596: 495-504. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03792-w>.
 114. Lavine, J. S., O. N. Bjornstad, and R. Antia. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* 2021; 371: 741-745. <http://science.sciencemag.org/content/371/6530/741.t>.
 115. Fischer, W., E. E. Giorgi, S. Chakraborty, K. Nguyen, T. Bhattacharya, J. Theiler, *et al.* HIV-1 and SARS-CoV-2: Patterns in the evolution of two pandemic pathogens. *Cell Host & Microbe* 2021; 29: 1093-1110. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.012>.
 116. Oude Munnink, B. B., N. Worp, D. F. Nieuwenhuijse, R. S. Sikkema, B. Haagmans, R. A. M. Fouchier, and M. Koopmans. The next phase of SARS-CoV-2 surveillance: real-time molecular epidemiology. *Nature Medicine* 2021; 27: 1518-1524. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01472-w>.
 117. Waltz E. Omicron-targeted vaccines do

- no better than original jabs in early tests. *Nature*. Feb 14, 2022. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00003-y>.
118. Morens D.M., J.K. Taubenberger, A.S. Fauci. Universal Coronavirus Vaccines - An Urgent Need. *N Engl J Med*. 2022; 386:297-299. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2118468>.
119. Ali, E., T. Jackson, O. Jane, K. Elizaveta, K. Woeseob, S. Aaron, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce a robust germinal centre reaction in humans. *Res Square Nature Portfolio*. 2021 Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-310773/v1>.
120. Alter, G., J. Yu, J. Liu, A. Chandrashekar, E. N. Borducchi, L. H. Tostanoski, *et al.* Immunogenicity of Ad26.COV2 S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature* 2021; 596: 268-272. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03681-2>
121. Geers, D., M. C. Shamier, S. Bogers, G. den Hartog, L. Gommers, N. N. Nieuwkoop, *et al.* SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Sci. Immunol.* 2021; 6: eabj1750. <http://immunology.sciencemag.org/content/6/59/eabj1750>.
122. Riou, C., R. Keeton, T. Moyo-Gwete, T. Hermanus, P. Kgagudi, R. Baguma, *et al.* Loss of recognition of SARS-CoV-2 B.1.351 variant spike epitopes but overall preservation of T cell immunity. *medRxiv* 2021. Preprint. <http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.06.03.21258307>.
123. Naranbhai V., A. Nathan, C. Kaseke, C. K. A. Berrios, S. Choi, *et al.* T cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. *Cell*. 2022; Published on line 2022/02/25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.029>.
124. Mahase E. Covid-19: Hospital admission 50-70% less likely with omicron than delta, but transmission a major concern. *Brit. Med. J.* 2021; 375: n3151. <https://doi.org/10.1136/bmj.n3151>.
125. Shuai H., J.F., H.B. Chan, Y. Chai, T.T. Yuen, F. Yin, X. Huang, *et al.* Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature*. 2022 Published January 21. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04442-5>.
126. Tregoning, J. S., K. E. Flight, S. L. Higham, Z. Wang, and B. F. Pierce. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21: 626-636. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>.
127. Shaw, R. H., A. Stuart, M. Greenland, X. Liu, J. S. N. Van-Tam, and M. D. Snape. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet* 2021; 397:2043-2046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6).
128. Liu, X., R. H. Shaw, A. S. V. Stuart, M. Greenland, P. K. Aley, N. J. Andrews, *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet* 2021; 398: 856-869. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01694-9).
129. Barros-Martins, J., S. I. Hammerschmidt, A. Cossmann, I. Odak, M. V. Stankov, G. Morillas Ramos, *et al.* Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine* 2021; 27: 1525-1529. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>.
130. Schmidt, T., V. Klemis, D. Schub, J. Mihm, F. Hielscher, S. Marx, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nature Medicine* 2021; 27: 1530-1535. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>.
131. Behrens, G. M., A. Cossmann, M. V. Stankov, I. Nehlmeier, A. Kempf, M. Hoffmann, *et al.* SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. *The Lancet* 2021; 398:1041-1042. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01891-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01891-2).
132. Borobia, A. M., A. J. Carcas, M. Pérez-Olmeda, L. Castaño, M. a. J. s. Bertran, J. García-Pérez, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2021; 398: 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3).
133. Muená, N. A., T. García-Salum, C. Pardo-Roa, E. F. Serrano, J. Levican, M. a. J. Avendaño, *et al.* Long-lasting neutralizing antibody responses in SARS-CoV-2 seropositive individuals are robustly boosted by immunization with the CoronaVac and BNT162b2 vaccines. *medRxiv* 2021; Preprint. <http://medrxiv.org/content/early/2021/05/18/2021.05.17.21257197>.
134. Costa Clemens S.A., L. Weckx, R. Clemens, A.V. Almeida Mendes, A. Ramos Souza, *et al.* Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet*. 2022; 399: 521-529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00094-0).
135. Stuart A.S.V., R.H., L.X. Shaw, M. Greenland, P.K. Aley, N.J. Andrews. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; 399:36-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02718-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5).
136. Prendecki, M., C. Clarke, J. Brown, A. Cox, S. Gleeson, M. Guckian, *et al.* Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *The Lancet* 2021; 397: 1178-1181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00502-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00502-X).
137. Goel, R. R., S. A. Apostolidis, M. M. Painter, D. Mathew, A. Pattekar, O. Kuthuru, *et al.* Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2021; 6: eabi6950. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>.
138. Anichini, G., C. Terrosi, C. Gandolfo, G. Gori Savellini, S. Fabrizi, G. B. Miceli, and M. G. Cusi. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. *N Engl J Med*. 2021; 385:90-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103825>.
139. Krammer, F., K. Srivastava, H. Alshammary, A. A. Amoako, M. H. Awawda, K. F. Beach, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1372-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667>.
140. Ebinger, J. E., J. Fert-Bober, I. Printsev, M. Wu, N. Sun, J. C. Prostko, *et al.* Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 2021; 27: 981-984. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6>.
141. Reynolds, C. J., C. Pade, J. M. Gibbons, D. K. Butler, A. D. Otter, K. Menacho, *et al.* Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 2021; 372: 1418-1423. <https://doi.org/10.1126/science.abh1282>.
142. Levi, R., E. Azzolini, C. Pozzi, L. Ubaldi, M. Lagioia, A. Mantovani, and M. Rescigno. One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in individuals who have recovered from symptomatic COVID-19. *J Clin Invest*, 2021; 131: e149154. <https://doi.org/10.1172/JCI149154>.
143. Saadat, S., Z. Rikhtegaran Tehrani, J. Logue, M. Newman, M. B. Frieman, A. D. Harris, and M. M. Sajadi. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA* 2021; 325: 1467-1469. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3341>.
144. Frieman, M., A. D. Harris, R. S. Herati, F. Krammer, A. Mantovani, M. Rescigno *et al.* SARS-CoV-2 vaccines for all but a single dose for COVID-19 survivors. *EBioMedicine* 2021; 68: 103401. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396421001948>.
145. Telenti A., A. Arvin, L. Corey, D. Corti, M.S. Diamond, A. García-Sastre, *et al.* After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature*. 2021 596: 495-504. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03792-w>.
146. The Lancet Infectious Diseases. Transitioning to endemicity with COVID-19 research. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22:297. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00070-6).
147. Wadman M. When is a pandemic over? World Health Organization prepares to confront thorny decision. *Science news*. 4 Mar 2022. <https://doi.org/10.1126/science.adb1834>.