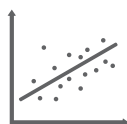


El que sabem sobre la immunitat davant el SARS-CoV-2

La immunitat davant el SARS-CoV-2, ja sigui adquirida per infecció, vacunació o totes dues (immunitat híbrida), involucra diversos components: anticossos circulants (que s'uneixen al virus, el neutralitzen o activen altres vies immunitàries), limfòcits T (CD4+ auxiliars que indueixen la producció d'anticossos pels limfòcits B i CD8+ citotòxics que destrueixen les cèl·lules infectades) i cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos de llarga durada (que resideixen en la medul·la òssia).

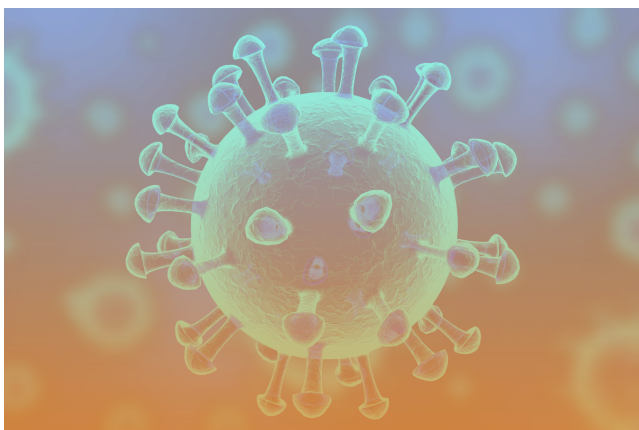
En cas d'infecció natural pel virus, la resposta immunitària (tant humoral com cel·lular) es dirigeix principalment contra les proteïnes Spike (S) i Nucleocàpsida (N), mentre que la majoria de les vacunes COVID-19 es basen en S i, per tant, indueixen una resposta només enfront d'aquesta (o un fragment de la mateixa). A més, la infecció natural genera respostes immunitàries tant sistèmiques com locals en les vies respiratòries (immunitat de les mucoses), mentre que la vacunació només indueix respostes sistèmiques (1).



Predictors de la protecció immunitària

L'activitat neutralitzadora i els **nivells d'anticossos** en sang que s'uneixen a S són forts indicadors de protecció (especialment enfront de la infecció) tant en individus no vacunats com vacunats (2,3). No obstant això, aquesta correlació és menys forta amb les variants recents del SARS-CoV-2, molt probablement a causa de mecanismes d'evasió immunitària (4). A més, uns nivells baixos d'anticossos anti-Spike no impliquen necessàriament una falta de protecció enfront de la malaltia greu.

També s'ha demostrat que els **limfòcits T específics del virus** (especialment T CD4+) que circulen en la sang correlacionen amb protecció enfront del COVID-19 (5), encara que són més difícils de mesurar en el laboratori.



Durada de la protecció immunitària

Després de diverses campanyes de vacunació, hem après que la **protecció contra les infeccions per SARS-CoV-2 disminueix ràpidament** (en els primers 6 mesos), especialment en les persones vacunades sense infecció prèvia. Això es deu en gran mesura a la ràpida disminució dels anticossos neutralitzadors en el sèrum, la qual cosa podria explicar-se en part pel recent descobriment que les vacunes COVID-19 d'ARNm no generen cèl·lules plasmàtiques duradores en la medul·la òssia (6). Els individus amb infecció prèvia pel SARS-CoV-2 o amb immunitat híbrida (infecció més vacunació) estan més ben protegits enfront de la reinfecció que aquells únicament vacunats, sent la immunitat híbrida la que proporciona la protecció més duradora (7). El risc de reinfecció es redueix encara més si l'última infecció és recent (en els últims 6 mesos) (3,8).

En canvi, la **protecció contra la malaltia greu es manté** relativament estable al llarg del temps i enfront d'infeccions Òmicron i pre-Òmicron (9). Això es deu al fet que les respostes dels limfòcits T específics del SARS-CoV-2, que exerceixen un paper clau a l'hora de prevenir la malaltia greu (10,11), es mantenen durant almenys tres anys després de la infecció o la vacunació. A més, els limfòcits T proporcionen una bona protecció enfront de les variants emergents, com es detalla més endavant (12,13).





Protecció davant de noves variants

Els anticossos són suficients per a protegir enfront de la infecció i de la malaltia, però el virus ha continuat evolucionant per a contrarestar la seva acció. La majoria de les mutacions que persisteixen en les noves variants es localitzen en la proteïna S, la qual cosa redueix significativament la capacitat dels anticossos per a reconèixer el virus (14). Aquesta pressió selectiva, combinada amb la disminució dels nivells d'anticossos al llarg del temps, fa que la **resposta humoral sigui molt susceptible a l'evolució viral**.

Malgrat l'important evasió d'anticossos per part de variants emergents d'Òmicron, com la BA.2.86 (Pirola), les respostes dels **limfòcits T s'han mantingut**, amb només petites reduccions en el reconeixement de noves variants (12). Això es deu al fet que les respostes dels limfòcits T es dirigeixen a múltiples **epítops virals altament conservats** entre les variants, ja sigui a les proteïnes S, N, de membrana, i no estructurals (15,16).

Les persones amb **immunitat híbrida** tenen les **respostes de limfòcits T més fortes** en termes de magnitud, amplitud i diversitat d'epítops (17-19), especialment si la primera trobada amb el virus va ser a través de la infecció i no de la vacunació (12).

Aquestes troballes destaquen la resistència dels limfòcits T enfront de les variants emergents i les converteixen en **dianes atractives** per a vacunes d'àmplia protecció.



Qüestions pendents

Queden diverses qüestions pendents, com:

- i) el desenvolupament d'una vacuna que proporcioni protecció creuada enfront de tots els coronavirus
- ii) desenvolupar una vacuna que generi immunitat mucosal per a millorar la protecció enfront de l'infecció
- iii) avaluar si altres plataformes de vacunes (p.ex. basades en proteïnes) ofereixen una protecció més duradora enfront de la infecció o la malaltia
- iv) una millor comprensió de les implicacions a llarg termini de l'empremta immunològica (quan la resposta immunitària és influenciada per la primera trobada amb el virus) en l'eficàcia futura de les vacunes.



Recomanacions

- Donada la constant evolució del SARS-CoV-2, es recomana actualitzar les vacunes segons les variants dominants, amb la finalitat de mantenir i millorar la immunitat, sobretot en les poblacions vulnerables amb major risc de COVID-19 greu.
- S'ha de prioritzar la vacunació de persones que no han tingut infeccions recents (menys de 6 mesos), especialment en el context de l'aparició de noves variants.
- S'ha de continuar treballant per a desenvolupar vacunes de protecció àmplia, dirigides a antígens virals conservats (particularment aquells reconeguts per els limfòcits T), així com vacunes intranasals que reforcin les respostes immunitàries en les mucoses.

Document preparat per membres del Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per el Seguiment Científic de la COVID-19 (GCMSC) y el projecte europeu END-VOC.

Autors: Carlota Dobaño, Gemma Moncunill, Rocío Rubio, Carla Martín Perez, Otavio Ranzani, Adelaida Sarukhan i Julià Blanco,





Referències

1. Pieren, D.K.J., Kuguel, S.G., Rosado, J. et al. Limited induction of polyfunctional lung-resident memory T cells against SARS-CoV-2 by mRNA vaccination compared to infection. *Nat Commun* (2023) <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37559-w>
2. Wei, J., Matthews, P.C., Stoesser, N. et al. Protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 variant following booster vaccination or breakthrough infection in the UK. *Nat Commun* (2023) <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38275-1>
3. Martín Pérez, C., Aguilar, R., Jiménez, A. et al. Correlates of protection and determinants of SARS-CoV-2 breakthrough infections 1 year after third dose vaccination. *BMC Med* (2024) <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03304-3>
4. Sun, K., Bhiman, J.N., Tempia, S. et al. SARS-CoV-2 correlates of protection from infection against variants of concern. *Nat Med* (2024) <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03131-2>
5. Sette A, Sidney J, Crotty S. T cell responses to SARS-CoV-2. *Annu Rev Immunol.* (2023). <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101721-061120>
6. Nguyen, D.C., Hentenaar, I.T., Morrison-Porter, A. et al. SARS-CoV-2-specific plasma cells are not durably established in the bone marrow long-lived compartment after mRNA vaccination. *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03278-y>
7. Bobrovitz N, Ware H, Xiaomeng M, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Inf Dis.* (2023). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00801-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00801-5)
8. Martín Pérez, C., Aguilar, R., Jiménez, A. et al. Correlates of protection and determinants of SARS-CoV-2 breakthrough infections 1 year after third dose vaccination. *BMC Med* (2024) <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03304-3>
9. Martín Pérez C, Ramírez-Morros A, Jimenez A, et al. Determinants of antibody levels and protection against omicron BQ.1/XBB breakthrough infection. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2024.10.11.24315296>
10. Stein C et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* (2023) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02465-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02465-5)
11. Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* (2022) <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>
12. Kent, S.J., Khoury, D.S., Reynaldi, A. et al. Disentangling the relative importance of T cell responses in COVID-19: leading actors or supporting cast?. *Nat Rev Immunol* (2022) <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00716-1>
13. Rubio R, Yavilinsky A, Escalera M, et al. Initial antigen encounter determines robust T-cell immunity against SARS-CoV-2 BA.2.86 variant three years later. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2024.08.09.24311705>
14. Guo L, Zhang Q, Gu X, et al. Durability and cross-reactive immune memory to SARS-CoV-2 in individuals 2 years after recovery from COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Microbe* (2024) [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00255-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00255-0)
15. Wang L, Mohlenberg M, Wang P et al. Immune evasion of neutralising antibodies by SARS-CoV-2 Omicron. *Cytokine & Growth Factor Rev.* (2023) <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.03.001>.
16. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015> .
17. Grifoni A, Sette A. From Alpha to omicron: The response of T cells. *Curr Res Immunol.* (2022) <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2022.08.005> .
18. Bertoletti, A., Le Bert, N., Qui, M. et al. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. *Cell Mol Immunol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00743-3>
19. Angyal A, Longet S, Moore SC, et al. PITCH Consortium. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Microbe* (2022) [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00275-5)
20. Tarke A, Ramezani-Rad P, Alves Pereira Neto T, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections enhance T cell response magnitude, breadth, and epitope repertoire. *Cell Rep Med.* (2024) <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101583> .

