

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ К S-БЕЛКУ SARS-CoV-2
СОХРАНЯЕТСЯ СПУСТЯ 4 ГОДА ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Афридонова З. Э.¹,
Топтыгина А. П.^{1,3},
Семикина Е. Л.^{2,4}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия.

² ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

³ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России.

**THE IMMUNOLOGICAL MEMORY TO SARS-CoV-2 S-PROTEIN
PERSISTS 4 YEARS AFTER THE DISEASE**

Afridonova Z. E. ^a,
Toptygina A. P. ^{a, c},
Semikina E. L. ^{b, d}

^a G.N.Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
Moscow, Russia.

^b Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of
Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

^c Lomonosov Moscow State University.

^d Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the
Russian Federation.

Резюме

Завершение пандемии COVID-19 не исключило продолжения прорывных инфекций, вызванных мутантными штаммами вируса SARS-CoV-2. Скорость мутаций SARS-CoV-2 выросла с появлением штамма омикрон и превышает таковую у вируса гриппа. Остается неясным, какие уровни IgG-антител способны защитить от новых мутантных SARS-CoV-2 и как долго будет сохраняться иммунная защита. Цель: проследить сохранение гуморального и клеточного иммунитета к антигенам вируса SARS-CoV-2 в течение 4 лет после перенесенного заболевания. 32 взрослых реконвалесцента после COVID-19 ежегодно обследованы на наличие гуморального и клеточного иммунитета к S-белку SARS-CoV-2. Гуморальный иммунитет оценивали методом ИФА, клеточный иммунитет – по экспрессии CD107a на CD8^{hi} лимфоцитах после распознавания антигенов S-белка. Четырехлетнее наблюдение за группой переболевших COVID-19 в 2020 г (уханьский штамм SARS-CoV-2), находящихся в условиях контактов со свободно циркулирующими новыми мутантными VoC, показало, что через 1 год у всех обследованных сохранялись IgG-антитела к S-белку, преимущественно IgG1 субкласса, но индекс авидности антител едва превысил 50%. После прорывного заболевания, вызванного штаммом омикрон, уровень IgG-антител к S-белку значительно вырос, авидность антител также значительно возросла, а в спектре субклассов появились антитела к S-белку IgG2, IgG3 и IgG4 субклассов. Уровень специфических IgA через 1 год после заболевания снизился относительно уровня после первичного заболевания, но после прорывных инфекций значительно повысился до 4-5 КП. Клеточный иммунитет к S-белку SARS-CoV-2 выявлялся у всех обследованных через 1 год после первичного заболевания. После повторного заболевания штаммом омикрон он значительно увеличился и держался на этом уровне еще год, а на сроке 4 года снизился до уровня, который был через год после заболевания. Таким образом, гуморальный и клеточный иммунитет к S-белку не исчезает, но продолжает активно формироваться, созревать и поддерживаться на уровне, позволяющем при встрече с новым VoC переносить такую встречу либо бессимптомно, либо в виде легкого простудного заболевания. На фоне частых мутаций в S-белке роль Т-клеточных ответов в защите от заболеваний значительно возрастает. При разработке новых вакцин следует опираться на формирование именно клеточного иммунитета.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; антитела; клеточный иммунитет; иммунологическая память; прорывной иммунитет.

Abstract

The COVID-19 pandemic end did not exclude the continuation of breakthrough infections caused by SARS-CoV-2 mutant strains. The rate of SARS-CoV-2 mutations increased with the emergence of the omicron strain and exceeds that of the influenza virus. It remains unclear what IgG antibody levels are able to protect against new mutant SARS-CoV-2 and how long the immune protection will last. Objective: to monitor the maintenance of humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 virus antigens for 4 years after the disease. Thirty-two adult convalescents after COVID-19 were annually examined for humoral and cellular immunity to the SARS-CoV-2 S-protein. Humoral immunity was assessed by ELISA, cellular immunity - by the expression of CD107a on CD8^{hi} lymphocytes after recognition of S-protein antigens. A four-year observation of a group of patients who recovered from COVID-19 in 2020 (the Wuhan strain of SARS-CoV-2) and were in contact with freely circulating new mutant VoC showed that after 1 year, all subjects retained IgG antibodies to the S-protein, mainly the IgG1 subclass, but the antibody avidity index barely exceeded 50%. After a breakthrough disease caused by the omicron strain, the level of IgG antibodies to the S protein increased significantly, the antibody avidity also increased significantly, and antibodies to the S-protein of the IgG2, IgG3, and IgG4 subclasses appeared in the spectrum of subclasses. The level of specific IgA decreased 1 year after the disease relative to the level after the primary disease, but after breakthrough infections it significantly increased to 4-5 PR. Cellular immunity to the SARS-CoV-2 S-protein was detected in all subjects 1 year after the primary disease. After repeated infection with the omicron strain, it increased significantly and remained at this level for another year, and in a 4 years it decreased to the level that was a year after the disease. Thus, humoral and cellular immunity to the S-protein does not disappear, but continues to actively form, mature and be maintained at a level that allows, when meeting a new VoC, to endure such a meeting either asymptotically or in the form of a mild cold. Against the background of frequent mutations in the S-protein, the role of T-cell responses in protecting against diseases increases significantly. When developing new vaccines, it is necessary to rely on the formation of cellular immunity.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; antibodies; cellular immunity; immunological memory; breakthrough immunity.

1 Введение

Несмотря на официальное завершение пандемии COVID-19 вирус не элиминировался из человеческой популяции. Скорость мутаций SARS-CoV-2 выросла с появлением штамма омикрон и превышает таковую у вируса гриппа [14]. В зависимости от сочетания определенных обстоятельств вирулентность SARS-CoV-2 может повышаться или понижаться [8]. Исследователи связывают прорывы сформированной иммунологической защиты со снижением уровней IgG, специфичных к S-белку вируса [10]. Уже вариант омикрон BA.1 имел 37 мутаций в рецептор-связывающем домене [9], а последующие варианты еще увеличили список мутаций. Известно, что более высокие уровни анти-S-IgG лучше защищают от заражения. Рассчитано, что 75% защиты от инфекции, вызванной штаммами омикрон BA.2 и BA.4/5 обеспечивают соответственно уровни анти-S-IgG 603 и 1148 BAU/мл [11].

Известно, что специфический ответ Т-клеток против антигенов SARS-CoV-2 стабильнее, чем ответ антител [1] и обеспечивает более легкое течение заболевания [13]. Показано, что вирус-специфические Т-клетки памяти обнаруживаются через 22 месяца после появления симптомов COVID-19 [4]. Ответы Т-клеток сохраняются против вариантов вызывающих опасения (VoC), поскольку репертуар Т-клеточных эпитопов значительно шире, чем у В-клеток. При этом наблюдается большее количество клонов CD4⁺ Т-клеток, в сравнении с CD8⁺ цитотоксическими Т-клетками [5]. Мониторинг поддержания Т-клеточных ответов может выявить ранние тенденции в изменении иммунных ответов и помочь в определении лиц с более высоким риском прорывных инфекций, вызванных VoC.

Цель работы: проследить сохранение гуморального и клеточного иммунитета к антигенам вируса SARS-CoV-2 в течение 4 лет после перенесенного заболевания.

2 Материалы и методы

В продольном исследовании 32 взрослых, перенесших COVID-19 во второй половине 2020 г в легкой или среднетяжелой форме, были обследованы каждый год в течение последующих 4 лет на наличие гуморального и клеточного иммунитета к антигенам SARS-CoV-2. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (протокол № 58).

Гуморальный иммунитет исследовали методом ИФА с помощью наборов «SARS-CoV-2 IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО Вектор-Бест, Новосибирск, РФ). Уровень субклассов IgG к S-антигену SARS-CoV-2 определяли методом ИФА в нашей модификации [3]. Для этого вместо конъюгата из набора использовали меченные пероксидазой анти-IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 моноклональные антитела (Полигност, Россия) в концентрации 1 мкг/мл. Для определения IgA антител вместо конъюгата из набора использовали меченные пероксидазой анти-IgA антитела (Полигност, Россия) в концентрации 1 мкг/мл. Авидность антител определяли с использованием тех же наборов, в нашей модификации [2]. Для этого исследуемую сыворотку

45 вносили в лунки двух стрипов, после инкубации и отмывки в лунки первого
46 стрипа вносили по 200 мкл физиологического раствора, в лунки второго
47 стрипа – по 200 мкл денатурирующего раствора мочевины, инкубировали 10
48 мин. После отмывки выполняли все процедуры согласно протоколу к набору
49 «SARS CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ».

50 Клеточный иммунитет оценивали по экспрессии CD107a на
51 цитотоксических CD8⁺ после распознавания ими антигенов S-белка SARS-
52 CoV-2. Для этого в простерилизованные с помощью УФ-облучения лунки
53 панелей от наборов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» для опытной пробы или в
54 стерильные лунки для контрольной пробы добавляли выделенные с помощью
55 градиентного центрифугирования моноклеары ($2,5 \times 10^5$ на лунку) в среде
56 RPMI-1640 с 10% ЭТС и моноклональные антитела к антигену CD107a-PE-
57 Cy5, инкубировали при 37°C во влажной атмосфере и 5% CO₂ 20 ч,
58 окрашивали антителами к антигену CD8-FITC, отмывали и фенотипировали
59 на проточном цитометре BD FACS CantoII (Becton Dickinson, США).
60 Подсчитывали процент клеток CD8^{hi}CD107a⁺. Уровень спонтанной
61 дегрануляции цитотоксических лимфоцитов не превышал 1% [3].

62 Рассчитывали медиану (1–3 квартиль): Me (Q1–Q3). Уровень IgA
63 представлен в коэффициентах позитивности (КП) как отношение к
64 отрицательному контролю. Корреляции оценивали методом Спирмена.
65 Уровень $p < 0,05$ расценивали как значимый.

66 3 Результаты и обсуждение

67 Через год после заболевания у всех обследованных сохранялись IgG-
68 антитела к S-белку (таб. 1). В то время защитным уровнем считался 150
69 ВАУ/мл. При этом индекс avidности антител едва превысил 50%, что говорит
70 о неполном созревании avidности после первичного заболевания. Все IgG-
71 антитела принадлежали к субклассу IgG1, что типично для зрелого,
72 сформированного гуморального иммунитета. После появления штамма
73 омикрон все обследуемые перенесли повторный COVID-19 в легкой форме и
74 уровень IgG-антител к S-белку значимо вырос, avidность антител также
75 значимо возросла, а в спектре субклассов появились антитела к S-белку IgG2,
76 IgG3 и IgG4 субклассов. Это свидетельствует о том, что в составе анти-S IgG
77 присутствовали как ранее сформированные антитела к исходным эпитомам,
78 так и вновь синтезированные антитела к мутантным эпитомам. В
79 последующие 2 года вирус SARS-CoV-2 активно мутировал, появилось более
80 полутора десятков мутантных VoC. Люди из наблюдаемой когорты
81 контактировали с этими новыми вирусами, перенося эти бустер-инфекции в
82 легкой форме или бессимптомно. При этом уровень анти-S IgG-антител
83 продолжал значимо прирастать, а индекс avidности через 4 года превысил
84 80%. На данный момент считают, что защитный уровень анти-S антител
85 составляет 1148 ВАУ/мл [11]. У 10 человек (30%) уровень антител был ниже
86 указанного значения, а у остальных – существенно превышал его. В спектре
87 субклассов вновь абсолютно преобладающим стал IgG1, более 90%. Были
88 получены практически одинаковые коэффициенты корреляции между

89 уровнями анти-S IgG-антител для всех 4 лет $r = 0,58$, положительная связь
90 средней силы. А при расчете корреляций между уровнем специфических IgG
91 и их авидности сила связи постепенно нарастала от слабой положительной (r
92 $= 0,33$) через год после первичного заболевания до сильной положительной (r
93 $= 0,88$) через 4 года наблюдения.

94 Ранее нами было показано, что уровень анти-S IgA-антител после
95 первичного заболевания был очень высоким: 8,64(4,31-15,53) [3], но уже через
96 год после заболевания резко снизился. После перенесенного повторного
97 заболевания, вызванного штаммом омикрон в 2022 г, уровень анти-S IgA-
98 антител вновь значительно повысился и держался в последующие 2 года на уровне
99 4-5 КП. Полагают, что бустерные инфекции новыми штаммами VoC могут
100 поддерживать защиту от заражения за счет достаточных для связывания
101 вируса на слизистых оболочках концентраций IgA [6]. В первый год после
102 заболевания не обнаруживалось корреляции между уровнем IgG и IgA антител
103 к S-белку, а через 3 и 4 года была обнаружена положительная связь средней
104 силы ($r = 0,52$).

105 Клеточный иммунитет к S-белку SARS-CoV-2 выявлялся у всех
106 обследованных через 1 год после первичного заболевания. После повторного
107 заболевания штаммом омикрон он значительно увеличился и держался на этом
108 уровне еще год, а на сроке 4 года снизился до уровня, который был через 1 год
109 после заболевания. Известно, что за счет выраженной кросс-реактивности T-
110 клеточный иммунитет более устойчив к частым мутациям вируса SARS-CoV-
111 2 [7]. Возможно, при разработке новых вакцин следует опираться на
112 формирование именно клеточного иммунитета [12].

113 Таким образом, четырехлетнее наблюдение за группой переболевших
114 COVID-19 в 2020 г (уханьский штамм SARS-CoV-2) дает основание полагать,
115 что при сохранении циркуляции SARS-CoV-2 в человеческой популяции,
116 адаптивный иммунитет к этому вирусу будет поддерживаться на защитном
117 уровне.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Параметры иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 после перенесенного COVID-19; Me (Q1-Q3).
Table 1. Parameters of immunity to S-protein of SARS-CoV-2 virus after COVID-19; Me (Q1-Q3).

	IgG BAU/ml	Авидность % / Avidity	IgG1 %	IgG2 %	IgG3 %	IgG4 %	IgA (КП) Positive rate	CD8 ^{hi} CD107a ⁺ %
1 год / year	966 (478-1456)	53,84(45,06- 69,66)	100	0	0	0	0,92(0-3,58)	6,80(4,61-11,25)
2 года / years	1572 (784- 2819)*	74,49(67,5- 86,62)*	77,5	4,4	12,4	5,7	3,76(1,67- 6,93)*	8,79(4,02- 15,59)*
3 года /years	1569 (751- 2719)*	76,10(64,97- 84,78)*	73,7	0,7	22,7	2,9	5,91(2,37- 8,06)*	8,02(4,3-15,3)*
4 года /years	3721 (416- 5095)**	83,10(66,81- 92,68)*	91,9	1,4	3,2	3,5	4,82(1,62- 5,98)*	5,56(2,93-9,34)

* p
<0,05

по отношению к 1 году/ in relation to 1 year

** p <0,05 по отношению к другим годам/ in relation to other years

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Топтыгина Анна Павловна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов; профессор кафедры иммунологии; ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора; адрес: 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова 10; факс: 8(495)8452-18-30; телефоны: 8(495)452-18-01 / 8(916)389-66-04; e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Toptygina Anna P., DSc (Medicine), Head Research, Head of the Laboratory of Cytokines; Professor, Department of Immunology; G.N.Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10Admiral Makarov St; address: Moscow, 125212, Russian Federation; fax: 8(495)8452-18-30; telephones: 8(495)452-18-01 / 8(916)389-66-04; e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Афридонова З.Э., научный сотрудник лаборатории цитокинов;
Afridonova Z. E., Researcher, Laboratory of Cytokines;

Семикина Е. Л., д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая лабораторным отделом; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии 1 МГМУ им. И.М.Сеченова;
Semikina E. L., DSc (Medicine), Head Research, Head of Laboratory Department; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology.

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ К S-БЕЛКУ SARS-CoV-2
СОХРАНЯЕТСЯ СПУСТЯ 4 ГОДА ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
THE IMMUNOLOGICAL MEMORY TO SARS-CoV-2 S-PROTEIN PERSISTS
4 YEARS AFTER THE DISEASE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ К SARS-COV-2
IMMUNOLOGICAL MEMORY TO SARS-COV-2

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; антитела; клеточный иммунитет;
иммунологическая память; прорывной иммунитет.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; antibodies; cellular immunity;
immunological memory; breakthrough immunity.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

13.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Интернет-адрес цитируемой статьи
1	Афридонова З.Э., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л. Сохранение иммунологической памяти к антигенам SARS-CoV-2. Три года наблюдения. <i>Инфекция и иммунитет</i> . Т.14 №1 2024 С. 35-45.	Afridonova Z.E., Topytina A.P., Semikina E.L. Sustained immunological memory to SARS CoV 2 antigens. Three years of observation // <i>Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet</i> , 2024, vol. 14, no. 1, pp. 35–45. (In Russ.)	doi: 10.15789/2220-7619-SIM-17596
2	Топтыгина А.П., Афридонова З.Э., Закиров Р.Ш., Семикина Е.Л. Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии // <i>Инфекция и иммунитет</i> . 2023. Т. 13, № 1. С. 55–66.	Topytina A.P., Afridonova Z.E., Zakirov R.Sh., Semikina E.L., Maintaining immunological memory to the SARS-CoV-2 virus during a pandemic. <i>Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2023, vol. 13, no. 1, pp. 55–66. (In Russ.)	doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009
3	Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Афридонова З.Э. Сопоставление гуморального и клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 // <i>Инфекция и иммунитет</i> . 2022. Т. 12, № 3. С. 495–504.	Topytina A.P., Semikina E.L., Zakirov R. Sh., Afridonova Z.E. Comparison of the humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescents. <i>Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2022, vol. 12, no. 3, pp. 495–504. (In Russ.)	doi: 10.15789/2220-7619-COT-1809
4		Almendro-Vázquez P, Laguna-Goya R, Paz-Artal E. Defending against SARS-CoV-2: The T cell perspective. <i>Front Immunol.</i> , 2023, Vol.14, pp.1107803.	doi: 10.3389/fimmu.2023.1107803
5		Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F,	doi: 10.1126/science.abf4063

		Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. <i>Science</i> , 2021, Vol.371(6529), eabf4063.	
6		Focosi D, Maggi F, Casadevall A. Mucosal Vaccines, Sterilizing Immunity, and the Future of SARS-CoV-2 Virulence. <i>Viruses</i> , 2022, Vol.14(2), pp.187.	doi: 10.3390/v14020187
7		Kundu R, Narean J.S., Wang L., Fenn J., Pillay T., Fernandez N.D., Conibear E., Koycheva A., Davies M., Tolosa-Wright M., Hakki S., Varro R., McDermott E., Hammett S., Cutajar J., Thwaites R.S., Parker E., Rosadas C., McClure M., Tedder R., Taylor G.P., Dunning J., Lalvani A. Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. <i>Nat. Commun.</i> , 2022, Vol.13, pp. 80	doi: 10.1038/s41467-021-27674-x
8		Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, Katzourakis A. The evolution of SARS-CoV-2. <i>Nat Rev Microbiol.</i> , 2023, Vol.21(6), pp.361-379.	doi: 10.1038/s41579-023-00878-2
9		Martin DP, Lytras S, Lucaci AG, Maier W, Grüning B, Shank SD, Weaver S, MacLean OA, Orton RJ, Lemey P, Boni MF, Tegally H, Harkins GW, Scheepers C, Bhiman JN, Everatt J, Amoako DG, San JE, Giandhari J, Sigal A; NGS-SA; Williamson C, Hsiao NY, von Gottberg A, De Klerk A, Shafer RW, Robertson DL, Wilkinson RJ, Sewell BT, Lessells R, Nekrutenko A,	doi: 10.1093/molbev/msac061

		Greaney AJ, Starr TN, Bloom JD, Murrell B, Wilkinson E, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL. Selection Analysis Identifies Clusters of Unusual Mutational Changes in Omicron Lineage BA.1 That Likely Impact Spike Function. <i>Mol Biol Evol.</i> , 2022, Vol.39(4), msac061.	
10		Mouton W, Oriol G, Compagnon C, Saade C, Saker K, Franc P, Mokdad B, Fleurie A, Lacoux X, Daniel S, Berthier F, Barnel C, Pozzetto B, Fassier JB, Dubois V, Djebali S, Dubois M, Walzer T, Marvel J, Brengel-Pesce K, Trouillet-Assant S; Covid ser study group. Combining SARS-CoV-2 interferon-gamma release assay with humoral response assessment to define immune memory profiles. <i>Eur J Immunol.</i> , 2024, Vol.54(7), e2451035.	doi: 10.1002/eji.202451035
11		Nilles EJ, de St Aubin M, Dumas D, Duke W, Etienne MC, Abdalla G, Jarolim P, Oasan T, Garnier S, Iihoshi N, Lopez B, de la Cruz L, Puello YC, Baldwin M, Roberts KW, Peña F, Durski K, Sanchez IM, Gunter SM, Kneubehl AR, Murray KO, Lino A, Strobel S, Baez AA, Lau CL, Kucharski A, Gutiérrez EZ, Skewes-Ramm R, Vasquez M, Paulino CT. Monitoring Temporal Changes in SARS-CoV-2 Spike Antibody Levels and Variant-Specific Risk for Infection, Dominican Republic, March 2021-August 2022. <i>Emerg Infect Dis.</i> , 2023, Vol.29(4), pp.723-733.	doi: 10.3201/eid2904.221628

12		Nowill A. E., Caruso M., de Campos-Lima P. O. T-cell immunity to SARS-CoV-2: what if the known best is not the optimal course for the long run? Adapting to evolving targets. <i>Front. Immunol.</i> , 2023, Vol.14, pp.1133225.	doi: 10.3389/fimmu.2023.1133225
13		Sette A, Sidney J, Crotty S. T Cell Responses to SARS-CoV-2. <i>Annu Rev Immunol.</i> , 2023, Vol.41, pp.343-373.	doi: 10.1146/annurev-immunol-101721-061120
14		Wang X, Li J, Liu H, Hu X, Lin Z, Xiong N. SARS-CoV-2 versus Influenza A Virus: Characteristics and Co-Treatments. <i>Microorganisms</i> , 2023, Vol.11(3), pp.580.	doi: 10.3390/microorganisms11030580