

AL:

- MINISTERO DELLA SALUTE - seggen@postacert.sanita.it -
Ufficio di Gabinetto - segr.capogabinetto@sanita.it
Direzione generale delle professioni sanitarie e risorse umane SSN -
dgrups@postacert.sanita.it
Ufficio legislativo - segr.legislativo@sanita.it
Direzione generale della prevenzione sanitaria - dgprev@postacert.sanita.it
- MINISTERO DEL LAVORO
Ufficio di Gabinetto - gabinettoministro@pec.lavoro.gov.it
Segretariato Generale - segretariatogenerale@pec.lavoro.gov.it
Direzione Generale della tutela delle condizioni di lavoro e delle relazioni industriali
dgtutelalavoro@pec.lavoro.gov.it
- CORTE COSTITUZIONALE - segreteria.generale@pec.cortecostituzionale.it
- MEDICI E GRUPPI PARLAMENTARI - via pec
- PRESIDENTI REGIONALI - via pec
- ENPAM
Presidenza - presidenza@pec.enpam.it
Direzione generale - direzione@pec.enpam.it
- FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI (FNOMCeO), segreteria@pec.fnomceo.it
- ASSOCIAZIONE ITALIANA ODONTOIATRI - aio.nazionale.segreteria@pec.it
- FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINI PROFESSIONI INFERMIERISTICHE (FNOPI) -
federazione@cert.fnopi.it
- CONSIGLIO NAZIONALE ORDINI PSICOLOGI - segreteria@pec.psyppec.it
- ORDINI REGIONALI DEGLI PSICOLOGI - via pec
- FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINI PROFESSIONI DI OSTETRICIA (FNOPO) -
presidenza@pec.fnopo.it
- FEDERAZIONE ORDINI DEI FARMACISTI (FOFI) - posta@pec.fofi.it
- FEDERAZIONE NAZIONALI ORDINI TSRM E PSTRP - federazione@pec.tsrp.org
- FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI VETERINARI ITALIANI (FNOVI) -
info@pec.fnovi.it
- FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI CHIMICI E DEI FISICI (FNCF) -
segreteria@pec.chimici.it
- ORDINE NAZIONALE DEI BIOLOGI - protocollo@peconb.it
- CONSIGLIO NAZIONALE ORDINE ASSISTENTI SOCIALI - cnoas@pec.it
- ORDINI PROVINCIALI DEI MEDICI CHIRURGHI E ODONTOIATRI – PRESIDENTI E LORO SEDI
- via pec

Egregi,

Abbiamo usato le competenze di 1198 medici e odontoiatri per effettuare una revisione di letteratura su tutti gli aspetti che riguardano l'immunità naturale da SARS-CoV-2. Abbiamo condiviso il documento con altri 2966 sanitari, ricercatori e professori universitari che lo hanno approvato e sottoscritto.

Le ricerche sull'immunità naturale verso la malattia si suddividono in diversi ambiti: la durata e la tipologia dell'immunità, sia anticorpale che cellulare; la percentuale di recidive; il confronto tra popolazioni vaccinate e non, sia rispetto all'immunità che alla probabilità di recidive; gli eventuali

rischi nel vaccinare i guariti e gli effetti della vaccinazione nei guariti; Omicron. Abbiamo provveduto a studiare tutti questi ambiti, raccogliendo ed esaminando 228 articoli scientifici.

1) L'obiettivo della ricerca **sulla durata e sulla tipologia dell'immunità da pregressa infezione da SARS-CoV-2** è stato il verificare la presenza di una memoria immunitaria capace di proteggere gli individui dalla reinfezione da SARS CoV-2 per un periodo superiore ai 6 mesi. La ricerca ha valutato la presenza di IgG specifiche per SARS-CoV-2 (anticorpi neutralizzanti), anticorpi IgA, cellule memoria CD4+, CD8+ e cellule B.

Il SARS-CoV-2 presenta 4 proteine strutturali: spike (S) protein, membrane (M) protein, envelope (E) protein, e la nucleocapsid (N) protein. La letteratura enfatizza soprattutto il ruolo delle proteine S ed N come le più immunogene. Soprattutto la proteina S sembra essere la più protettiva: essa ha un ruolo centrale nelle patogenicità e trasmissibilità del virus, e stimola nello specifico la formazione dell'anticorpo neutralizzante (nAbs).

Dalla letteratura si evince la presenza di una risposta immunitaria nella maggior parte dei soggetti in seguito ad esposizione a SARS-CoV-2, sia tra i soggetti vaccinati che non vaccinati. Si evidenzia la presenza di una risposta sia di tipo umorale che cellulare che, pur non essendo di eguale entità, è protettiva indipendentemente dalla sintomatologia manifestatasi nel corso della pregressa infezione, dal sesso e dall'età. Questa protezione ha una durata superiore a sei mesi, allo stato attuale delle evidenze.

Fra gli studi più significativi riportiamo quello di David Alfegob et al. (2021). Gli autori hanno raccolto 39.086 campioni a livello nazionale (USA) ed analizzato il loro tasso di sieropositività. Gli autori hanno dimostrato la presenza di IgG sia anti-S sia anti-N fino a 300 giorni post infezione. Si è registrata una sieropositività media rispetto all'N-protein del 68% dopo 293 giorni e una sieropositività degli anticorpi anti S-protein dell'87% a 300 giorni. Inoltre gli Autori hanno dimostrato che soggetti di età inferiore ai 65 anni presentavano una maggiore sieropositività anticorpale. Questo studio è stato eseguito grazie all'accesso ad uno dei più grandi laboratori diagnostici statunitensi, che ha fornito un ampio database di dati longitudinali di pazienti guariti dal COVID-19, pertanto è molto rappresentativo.

Il gruppo di Yang Yang et al. ha dimostrato, in una coorte di 214 pazienti guariti sintomatici (in forme da lievi a severe) da COVID, **la presenza di anticorpi neutralizzanti per un periodo superiore a 480 giorni**, e la presenza di anticorpi non rilevabili nei pazienti guariti asintomatici. Hanno inoltre constatato come **l'immunità anticorpo-dipendente possa fornire protezione anche con le varianti in circolazione**.

A supporto di questi studi, ve ne sono altri come quello Valeria De Giorgi et al. (2021) che in un campione di 116 individui a distanza di 11 mesi hanno rilevato la presenza di anticorpi neutralizzanti e di IgG, a conferma della presenza di una memoria immunitaria nei guariti.

Ancora, nel lavoro di Jia Wei et al. pubblicato su Nature Communication nel 2021, gli Autori hanno analizzato un campione randomizzato di 7256 cittadini del Regno Unito con follow-up fino a 12 mesi. Hanno stimato una presenza di livelli anticorpali protettivi contro il SARS-CoV-2 di circa 1,5-2 anni, poiché hanno dimostrato la presenza di anticorpi anti-spike IgG con una vita media di circa 184 gg.

Fra gli altri, riportiamo anche lo studio di Stine SF Nielsen et al. (2021), che dimostra in 203 pazienti risultati positivi e poi guariti dal SARS-CoV-2, con quadro clinico che andava dalla forma asintomatica alla severa, la presenza nel 99% dei casi di specifici anticorpi anti SARS-CoV-2, e nel 90% degli individui la presenza di linfociti T CD8+ HLA-A2+, diretti contro il virus. Altri studi, anche se su campioni più piccoli (si veda ad esempio Puya Dehgani-Mobaraki et al., 2021), hanno dimostrato la presenza di anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG a 14 mesi sui pazienti guariti.

Riportiamo inoltre la metanalisi di Tawanda Chivese et al. (2022) che ha incluso 54 studi da 18 paesi per un totale di 12.011.447 individui con un follow-up a 8 mesi post-infezione che dimostra la presenza di IgG al 90.4%, di linfociti T CD4+ al 91.7% e di cellule B della memoria al 80.6%, con una prevalenza di reinfezione dello 0.2%.

In altri studi è stata evidenziata la formazione e persistenza di cellule B della memoria e plasmacellule intramidollari anti SARS-CoV-2 in pazienti convalescenti che rimangono stabili per oltre 8 mesi dalla guarigione e che pertanto possano indurre una protezione umorale nel tempo (si veda ad esempio Gaebler et al., 2021).

Si è visto anche come vi siano delle mutazioni da parte del compartimento delle cellule B della memoria, che continuano a evolvere nei 12 mesi post-infezione, come dimostra il lavoro del 2021 pubblicato su Nature da Zijun Wang et al. Inoltre, le medesime mutazioni sostengono una protezione duratura da parte delle cellule della memoria, mantenendo dei centri germinali sempre attivi. La presenza di antigeni persistenti è dimostrata anche in altre sedi, come l'intestino (Gaebler et al., 2021). **Viene così favorita un'evoluzione costante degli anticorpi nei centri germinali, che si mantiene nel tempo e che rafforza la memoria immunitaria.**

Recenti studi hanno inoltre documentato la presenza di IgA nella superficie della mucosa nasofaringea che sembrano avere la capacità di neutralizzare l'infezione nelle vie aeree superiori per diversi mesi (Sterlin et al., 2021; Wang et al., 2021).

Un recentissimo studio svedese retrospettivo, fondamentale perché ha analizzato tutta la popolazione svedese, **ha dimostrato la presenza di immunità naturale anticorpale e cellulare in grado di proteggere dal ricovero dopo circa 20 mesi** (Nordström et al., 2022). La vaccinazione sembrava ridurre il rischio di contrarre il Covid e dell'ospedalizzazione fino a 9 mesi, sebbene le differenze nei numeri assoluti, specialmente nei ricoveri, fossero piccole. La vaccinazione post-guarigione secondo lo studio consente solo un caso di reinfezione in meno ogni 767 cicli primari (a due dosi) somministrati. Gli autori concludono auspicando che l'immunità conferita da una precedente infezione venga riconosciuta a livello legislativo, anche in considerazione delle nuove varianti sempre meno sensibili ai vaccini.

Quindi, dalla letteratura si evince che:

- la stragrande maggioranza degli individui affetti da SARS-CoV-2 sviluppa con la guarigione un'immunità naturale sia cellulo-mediata che umorale efficace nel tempo, con una persistenza molto maggiore di 8 mesi, in grado di fornire una protezione sia nei confronti della reinfezione che di un'eventuale malattia grave.
- L'immunità naturale persiste per un periodo di tempo molto ampio. **Gli anticorpi protettivi e le cellule B della memoria sono stati riscontrati in molti follow-up da 12 mesi a 20 mesi dopo la guarigione, ma dagli articoli si evince che possono prolungarsi nel tempo.** Questo avviene sia a causa della numerosità degli anticorpi, sia grazie alla presenza di cellule B della memoria in molteplici loci (ad esempio nel midollo osseo e nell'intestino) che sono in continua evoluzione, a favore di una memoria immunitaria ancora più duratura nel tempo.
- La risposta immunitaria porta alla produzione di IgG specifiche per l'infezione. **È dimostrata la presenza di anticorpi anti-S ed anti-N altamente immunogeni che sono misurabili a 18 mesi, e stimabili a 24 mesi. È dimostrata anche la presenza di un alto numero di IgA, che forniscono una protezione delle mucose.**
- Dalla letteratura si evince anche la continua evoluzione delle cellule B della memoria, all'interno di centri germinativi che rimangono attivi anche a distanza di tempo. Questo migliora e può allungare molto la memoria immunitaria legata ai linfociti B.

Pertanto, la memoria immunitaria specifica per il SARS-CoV-2 persiste nella maggior parte dei pazienti fino a un anno e mezzo o due anni dopo l'infezione. Questo dato è promettente per la prevenzione sia da reinfezione sia da quadri clinici severi.

2) **Oltre all'immunità anticorpale è fondamentale l'immunità cellulare.** L'organismo infatti lascia decadere nel tempo gli anticorpi circolanti e mantiene l'immunità cellulare attiva, con cui produrre anticorpi in caso di necessità. La presenza di anticorpi neutralizzanti è stata identificata come potenziale correlato di protezione, tralasciando in un primo momento il ruolo della risposta cellulare alla vaccinazione e alla infezione naturale, specialmente nella valutazione a lungo termine (Sui Y., et al). Come da nozioni di immunologia di base, la risposta immunocellulare alle infezioni virali gioca un ruolo cruciale per limitare la progressione clinica e la protezione contro successive infezioni (Greenbaum et al., 2009; Sridhar et al., 2013; Wilkinson et al., 2012), ed è stata verificata anche per il SARS-CoV2, tanto da essere presa in considerazione come potenziale correlato di immunoprotezione.

Si può generalmente affermare che, come molte altre infezioni virali, l'infezione da SARS-CoV2 può essere controllata in modo efficiente nella maggior parte degli individui infetti attraverso l'attivazione coordinata dei componenti innati e adattivi del sistema immunitario. Durante le

ondate epidemiche precedenti a Omicron, nei casi gravi è stata riscontrata la compromissione della funzione dell'IFN- α , mediata dall'aumento della produzione di autoanticorpi diretti proprio contro l'IFN- α (Bastard, 2020). Al contrario, gli individui in grado di controllare l'infezione senza sintomi gravi sono stati in grado di sviluppare rapidamente sia una risposta anticorpale che linfocitaria T virus-specifiche, come studiato e riportato da Lucas et al. in Nature Medicine (2021) e, tra gli altri, da Tan in Cell Reports (Tan et al., 2021; Rydyznski Moderbacher et al., 2020; Schulien et al., 2020).

La durata del follow-up relativamente alla notifica dei primi casi di infezione da SARS-CoV-2 va sempre più allungandosi: **è stata confermata nel tempo la presenza di linfociti T CD4+ e CD8+ nei soggetti convalescenti da SARS-CoV-2 fino a 18 mesi dopo l'infezione**, come riportato tra gli altri nella recente pubblicazione del gruppo di Ya (Li-na et al., 2022; JM Dan et al., 2021; - Zuo et al., 2021 - Breton et al., 2021), e indipendentemente dalla gravità del quadro clinico relativo all'infezione stessa (Le Bert et al., 2021 - Rodda et al., 2021). Ancora, lo studio di coorte svedese già citato in precedenza, **non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra l'efficacia della risposta immune all'infezione naturale o a quella ibrida (vaccinazione + infezione naturale) dopo circa 20 mesi**, sottolineando la valida protezione antivirale messa in atto dal nostro sistema immunitario nel tempo (Nordström et al., 2022).

Il complesso delle cellule T CD8+ della memoria circolante comprende cellule con un fenotipo di memoria simile a quello delle cellule staminali, con polifunzionalità sostenuta e capacità di proliferazione, quindi è probabile che queste stesse cellule svolgano un ruolo cruciale nel sostenere una risposta anamnesticca (Jung et al., 2021). Nel loro studio, Bonifacius et al. (2021) hanno inoltre osservato che nel tempo il titolo anticorpale diminuisce più rapidamente rispetto alle concentrazioni dei linfociti T, ed inoltre non è associato alla scomparsa dei linfociti B specifici per SARS-CoV-2 (Gaebler et al., 2021; Turner et al., 2021). **Infatti è interessante notare che le cellule B Spike-specifiche sono state rilevate per periodi di tempo più lunghi anche in pazienti anziani con livelli di anticorpi neutralizzanti in rapido declino** (Jeffery-Smith et al., 2021).

È importante sottolineare il valore del mantenimento di una risposta immune nel tempo, ancor più quando associata all'efficacia verso diverse varianti, fino ad Omicron, che, come dimostrato, mostra una importante attività di immuno-evasione rispetto ai vaccini attualmente disponibili (ECDC 18th Risk assessment, 2022). Varie evidenze a riguardo sono state riportate, incluso il recente studio italiano di Mazzoni pubblicato su Frontiers in Immunology, suggerendo che **le cellule T hanno come target diverse regioni della Spike, tra cui quelle che non vengono coinvolte da mutazioni maggiori. Mutazioni che invece possono diminuire l'azione neutralizzante degli anticorpi in risposta alla vaccinazione** (Mazzoni et al., 2022; Braun et al., 2020).

La conservazione dell'immunità mediata da linfociti T CD4+ contro SARS-CoV-2 è fondamentale per ridurre la gravità della malattia, come dimostrato dall'importanza di una risposta rapida dei linfociti T nella prevenzione del COVID grave (Antony et al., 2021 - Tarke et al., 2021 - Ferretti et al., 2020; Nelde et al., 2021)

In generale, la valutazione della risposta immunitaria è stata prevalentemente focalizzata sulle cellule circolanti. Recentemente, su Science Immunology, lo studio del gruppo di Pool, ha evidenziato il ruolo attivo e cruciale di popolazioni cellulari presenti in alcuni organi e tessuti, quali polmoni e linfonodi, nel coordinare la persistenza della memoria immune tra il compartimento cellulare e quello umorale contro il SARS-CoV-2 con protezione sito-specifica preventiva di future infezioni (Pool et al., 2021). Per quanto la capacità di difendersi dalle infezioni in maniera efficace dipenda da molteplici fattori, tra cui sono da annoverare particolari tratti genetici, la risposta cellulare è un presidio imprescindibile dell'organismo per confrontarsi con i patogeni esterni. È stata ipotizzata anche per il SARS-CoV-2 la possibilità di una precocissima ed efficace attivazione dell'immunità cellulare associata ad una completa risoluzione dell'infezione talmente precoce da non elicitare alcuna risposta sierologica misurabile (Swadling et al., 2021).

Dalla revisione di letteratura si conferma quindi che, come già noto da nozioni immunologiche di base, la risposta cellulare si attiva e permane anche quando quella anticorpale non è più dosabile.

3) Oltre all'immunità naturale che fa seguito all'infezione primaria e protegge da eventuali recidive, esiste anche il fenomeno della cross-reattività. La cross-reattività si verifica quando il sistema immunitario identifica come simili le proteine presenti in due sostanze diverse, e reagisce contro entrambe.

In questo ambito, si parla di cross-reattività per indicare le reazioni del sistema immunitario a epitopi virali simili anche in virus diversi.

Il fenomeno della cross-reattività dell'immunità a cellule T era già noto in passato per altre infezioni acute (Welsh, Selin, 2002). Riguardo all'influenza H1N1, è stata dimostrata cross-reattività da parte di chi aveva già contratto il virus di origine suina (Greenbaum et al, 2009). Allo stesso tempo, linfociti T CD8⁺ neutralizzanti sono stati riscontrati in pazienti che avevano avuto l'H1N1 e che erano risultati protetti da successivi episodi influenzali sintomatici (Sridhar et al., 2013). Un altro studio ha riscontrato linfociti T CD4⁺ derivanti da virus influenzali precedenti in grado di mitigare successive infezioni (Wilkinson et al., 2012). Invece, i vaccini contro l'influenza non hanno consentito di sviluppare cross-reattività nei confronti del virus H1N1 (CDC, 2009). **Si tratta quindi di un fenomeno esclusivo dell'immunità naturale.** Questo è stato addirittura riscontrato nei sopravvissuti alla spagnola, che 90 anni dopo avevano ancora cellule B circolanti in grado di produrre anticorpi. In questo caso, la cross-reattività è stata dimostrata nei confronti di agglutinine virali dell'influenza suina del 1930 (Yu et al., 2008).

È stata studiata già nel 2020 la reattività dei linfociti T contro il SARS-CoV-2, che risultava presente nel 20-50% delle persone senza esposizione nota al virus (Doshi, 2020, Mateus et al., 2020). Un altro studio rilevava cellule T CD4⁺ reattive al SARS-CoV-2 nel 40%-60% degli individui non esposti al virus, suggerendo il riconoscimento delle cellule T cross-reattive tra i coronavirus circolanti del raffreddore e il SARS-CoV-2 (Grifoni et al., 2020). È stata dimostrata cross-reattività anche in seguito a precedenti infezioni da beta-coronavirus (Le Bert et al., 2020).

L'immunità cellulare dei linfociti T a partire da altri coronavirus è stata studiata da diversi gruppi di ricerca (si vedano ad esempio Braun et al., 2020, Le Bert et al., 2020, Lineburg et al., 2021, Swadling et al., 2021, Weiskopf et al., 2020).

È stata anche riscontrata cross-reattività dei linfociti T anche a partire dal citomegalovirus (CMV) e da virus influenzali (Mahajan et al., 2021)

Pare che la cross-reattività sia un fenomeno equamente distribuito tra i diversi generi ed età, e che sia protettivo a livello clinico nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 (Madjoubi et al., 2021). Questo era già stato ipotizzato nel 2020, quando era chiaro che sarebbero stati necessari più indagini in merito (Sette et al., 2020). Da questo punto di vista, un importante studio (Abela et al., 2021) ha dimostrato che l'attività immunitaria stimolata da altri coronavirus (HCoV) è associata a risposte anti SARS-CoV-2 elevate, indicando una stimolazione incrociata. Soprattutto, l'immunità da HCoV può influire sulla gravità della malattia, poiché i pazienti con un'elevata reattività HCoV avevano meno probabilità di richiedere il ricovero in ospedale.

Non solo l'immunità cellulare dei linfociti T, ma anche l'immunità anticorpale derivante dalle cellule B è stata dimostrata tra diversi coronavirus e il SARS-CoV-2 (Ng et al., 2020). Sono stati riscontrati anticorpi cross-reattivi sia di tipo IgG che IgA (Ortega et al., 2021).

4) La durata della protezione immunitaria post-vaccinale è un quesito importante. L'immunità contro la variante Delta di SARS-CoV-2 diminuisce in tutti i gruppi di età pochi mesi dopo il ricevimento della seconda dose di vaccino: circa 2/3 dei casi di Covid-19 grave in Israele durante il periodo di studio si sono verificati in persone che avevano ricevuto due dosi del vaccino Pfizer (Goldberg et al., 2021). Inoltre per alcune fasce d'età le evidenze sono scarsissime: ad esempio le prove della protezione a lungo termine dei vaccini nelle persone di età inferiore ai 16 anni contro le molteplici varianti di COVID-19 sono limitate (Sharif et al., 2021).

Riguardo all'efficacia, la letteratura riporta l'esistenza di una certa percentuale di pazienti che non risponde al vaccino; questa mancanza di protezione si riscontra in circa l'8% delle persone vaccinate (De La Monte et al., 2021). Chiaramente non è noto in che percentuale di guariti potrebbe non esserci alcun beneficio in termini di ulteriore protezione da vaccino.

Talune evidenze rassicuranti esistono: in seguito a vaccinazione **l'efficacia contro l'infezione raggiunge il picco nel primo mese dalla seconda dose per poi diminuire gradualmente e raggiungere circa il 20% nei mesi dal 5 al 7 dopo la seconda dose;** ma la protezione contro il

ricovero e la morte persiste ad un livello significativo per 6 mesi dopo la seconda dose (Chemaitelly et al., 2021).

Il calo dell'efficacia del vaccino risulta essere maggiore nelle persone che più vorremmo proteggere, ovvero coloro di età pari o superiore a 65 anni (Andrews et al., 2022). I titoli anticorpali decadono relativamente rapidamente dopo la somministrazione di due dosi di vaccino. Tali diminuzioni sono più rapide delle riduzioni della protezione rispetto alle persone più giovani (Andrews et al., 2022).

Un importante e recente studio pubblicato su Lancet riporta che **l'efficacia contro l'infezione Covid sintomatica tra 842.974 individui vaccinati decade rapidamente e si annulla completamente dopo circa 6-7 mesi, fino a divenire addirittura negativa per intervalli di tempo superiori** (Nordström et al. 2022).

Ci sono diversi motivi per cui l'efficacia vaccinale è così breve. Uno di questi è la generazione di varianti prodotte dalla pressione selettiva esercitata dal vaccino sul virus (Read et al, 2015; Gandon et al, 2001). L'altro è il fatto che i vaccini inducono la risposta immunitaria solo contro la proteina Spike, che è quella che muta più spesso.

Forzare la vaccinazione nei soggetti guariti allo scopo di non diffondere il contagio non ha significato epidemiologico (Seneff et al., 2022), come ormai ampiamente dimostrato. Ulteriore prova di questo sono i dati Europei raccolti: in Germania il tasso di casi sintomatici di COVID-19 tra i pazienti completamente vaccinati è riportato settimanalmente dal 21 luglio 2021. Questa percentuale sta aumentando di settimana in settimana ed era del 58,9% il 27 ottobre 2021, **fornendo una chiara evidenza della crescente rilevanza dei vaccinati come possibile fonte di trasmissione**. Situazione simile è stata descritta nel Regno Unito dove su un totale di 100.000 casi l'89,7% dei casi si sono verificati tra i completamente vaccinati. Infatti **sono numerosissimi, ed ormai evidenti a chiunque, i dati secondo i quali le persone completamente vaccinate diffondono il SARS-CoV-2 (Riemersma et al., 2021) con cariche virali simili agli individui non vaccinati**, e con relativa necessità di ulteriori controlli della diffusione del contagio in entrambi i casi (Acharya et al., 2021; Servellita et al., 2022). Anche con la variante Delta sono riportate infezioni che si verificano dopo due vaccinazioni ed hanno avuto un picco di carica virale simile a quello degli individui non vaccinati (Pouwels et al., 2021).

Non è perciò congruo ignorare la popolazione vaccinata come possibile e rilevante fonte di trasmissione quando si decide sulle misure di controllo della salute pubblica (Kampf et al., 2021).

In conclusione, rispetto all'immunità naturale, l'immunità artificiale decade molto più rapidamente nel tempo.

5) È fondamentale l'analisi della probabilità di recidive nei guariti, e delle manifestazioni cliniche delle stesse.

Diversi studi attestano l'efficacia dell'immunità naturale nel prevenire recidive. Rispetto ai casi di infezione primaria, un soggetto guarito presenta probabilità di reinfezione molto inferiore. I fattori oggetto di studio, oltre alla probabilità di reinfezione, sono la durata dell'immunità, la severità della malattia in caso di recidiva (ospedalizzazioni e morti) e la concentrazione di anticorpi. I risultati sono inevitabilmente influenzati dalla numerosità del campione analizzato, dalla durata dello studio e dal metodo di analisi e raccolta di dati.

Grazie ad una revisione sistematica (Murchu et al., 2021) che ha raccolto e analizzato di 11 studi di coorte pubblicati nel corso del 2020 e 2021 con un follow-up superiore ai 10 mesi e numero totale di pazienti analizzati pari a 615.777, è possibile confrontare le diverse esperienze e giungere alle seguenti conclusioni:

a) **la reinfezione è un evento relativamente raro (probabilità di reinfezione compresa tra lo 0,1% e l'1,1%).**

b) nessuno studio riporta un aumento del rischio di recidiva con il passare del tempo.

Diversamente, la protezione al contagio fornita dalle vaccinazioni è sia inferiore per spettro che meno duratura di quella naturale (Poukka et al., 2021).

In conclusione gli autori evidenziano che l'immunità naturale non svanisce almeno nei 10 mesi successivi all'infezione primaria; a conferma Sheehan et al. (2021) hanno dimostrato che, nei 90

giorni successivi all'infezione primaria, l'immunità tende a crescere; evento che suggerisce come l'immunità naturale possa resistere molto a lungo.

Esperienze analoghe hanno confermato tassi di recidiva pari circa allo 0,3% (Vitale et al., 2021, Flacco et al., 2021) e all'1% (Leidi et al., 2022).

Uno studio condotto su operatori sanitari a Sergipe, in Brasile, ha indicato un tasso relativamente alto di reinfezione correlato con le risposte anticorpali più basse, ma nella maggior parte dei casi i ricercatori non sono stati in grado di confermare la reinfezione de-novo. Da quello studio, che coinvolgeva comunque solo 33 pazienti, i ricercatori hanno stimato che il rischio di reinfezione fosse di circa il 7% (Dos Santos et al., 2021).

Letizia et al. (2021) hanno riscontrato un tasso di reinfezione significativamente maggiore rispetto ai succitati studi, ovvero pari al 10% dei casi in analisi; tuttavia è significativo evidenziare che, **in caso di reinfezione, la carica virale è circa 10 volte inferiore a quella relativa ad un'infezione primaria**. I partecipanti, 3076 soggetti (dei quali solamente 189 guariti) sono stati seguiti per un periodo di 6 settimane. Si evidenzia come il periodo di studio sia molto breve e che i soggetti guariti siano un numero esiguo; pertanto i risultati appaiono meno robusti rispetto agli studi precedenti. Inoltre è possibile che alcuni dei casi di nuova infezione rilevati siano in realtà falsi positivi dati dal riemergere dell'infezione primaria in quanto tracce di virus possono permanere all'interno dell'apparato digerente (Boyton et al., 2021).

I principali aspetti e risultati degli studi oggetto di analisi sono schematizzati in tabella 1.

L'immunità naturale potrebbe essere, tuttavia, meno robusta nei confronti di nuove varianti; a tal proposito si nota come nello stato di New York (NY Gov, 2022) il picco delle recidive sia successivo al diffondersi della variante Omicron.

Alcuni studi hanno dimostrato come la presenza di un quantitativo elevato di anticorpi sviluppati in seguito all'infezione primaria sia garanzia di una maggiore copertura dal rischio di reinfezione (Letizia A.G. et al., 2021, Syed et al., 2022, Boyton et al., 2021). Alti livelli di anticorpi garantiscono, inoltre, minori tassi di ospedalizzazione (Mishra et al., 2021). Anche soggetti che hanno contratto l'infezione in forma asintomatica possono produrre alti quantitativi di anticorpi (Dwyer et al., 2021).

Le evidenze riscontrate dalle ricerche ad oggi condotte (Abu-Raddad et al., 2021, Pilz et al., 2021), hanno dimostrato **che la severità dei sintomi della reinfezione risulta nettamente inferiore rispetto all'infezione primaria, con un grado minore di ospedalizzazioni e quasi nessun decesso correlato**. In provincia di Pescara 7173 soggetti precedentemente guariti dall'infezione hanno presentato 24 casi di reinfezione dei quali 4 hanno richiesto l'ospedalizzazione (0,06%) e un solo soggetto è deceduto (Flacco et al., 2021).

Un recente studio, pubblicato su The Lancet (Crawford, 2022) analizza i casi pediatrici di recidiva e indica che il tasso di reinfezione più basso si riscontra in bambini di età inferiore ai 5 anni, ovvero in quella fascia d'età ove non è prevista vaccinazione. Il dato è confermato dall'assenza di casi di recidive in soggetti minori residenti in provincia di Pescara nel periodo marzo 2020-maggio 2021 (Flacco et al., 2021); si ricorda che la vaccinazione dei minori in Italia è iniziata a partire dal mese di giugno 2021 e pertanto nessuno dei minori considerati era vaccinato; questa è un'ipotesi di correlazione da confermare.

Lo studio di Crawford è fondamentale perché ha un tempo di follow-up molto lungo (515 giorni) e dimostra un rischio di reinfezioni molto basso, dallo 0,18% nei minori di 5 anni, fino allo 0,73% nei maggiori di 16 anni.

Questi dati sono compatibili con ciò che riportano le raccolte e analisi dati dell'ISS.

6) Complementare a questo argomento vi è l'area di studio che esplora i confronti tra i vaccinati e i non vaccinati nello sviluppo dell'immunità e quindi delle eventuali recidive.

Diversi studi epidemiologici riportano una protezione dalle reinfezioni e dalla malattia grave nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2. In particolare 2 revisioni sistematiche indipendenti sono state condotte sulla letteratura vigente, secondo le linee guida PRISMA, allo scopo di determinare l'effettiva protezione offerta dalla immunità naturale nella popolazione generale non vaccinata (Kojima et al., 2021) e nei confronti dei soggetti sottoposti a ciclo vaccinale completo (Shenai et al., 2021). Nella revisione effettuata dal gruppo di Kojima et al., la riduzione media ponderata del rischio di reinfezione è stata del 90,4% con una deviazione

standard del 7,7%. La protezione contro le reinfezioni da SARS-CoV-2 è stata osservata per 10 mesi e risulta alta e simile a quella offerta dalla vaccinazione. Nella revisione del gruppo di Shenai et al. studi osservazionali e randomizzati controllati sono stati raccolti e valutati sia separatamente che **tutti gli studi inclusi hanno riscontrato almeno un'equivalenza statistica tra la protezione offerta dalla vaccinazione completa e l'immunità naturale; soprattutto, tre studi hanno riscontrato la superiorità dell'immunità naturale.** I nove studi clinici individuati riportano tassi di infezione in pazienti guariti dal COVID, naïve al COVID, vaccinati e non vaccinati; tre di questi sono studi randomizzati controllati sponsorizzati dalle singole industrie dei vaccini Pfizer, Moderna e J&J che riportano un gruppo relativamente piccolo dei guariti nell'analisi dei sottogruppi (3% - 0.15% della coorte complessiva). Quattro sono stati classificati come studi di coorte osservazionali retrospettivi, tra cui quello del gruppo di Shrestha et al. (2021), che ha esaminato l'incidenza cumulativa dell'infezione da SARS-CoV-2 in 52.238 dipendenti di un sistema sanitario statunitense. Tale incidenza è rimasta quasi zero tra i soggetti non vaccinati guariti, i soggetti precedentemente guariti vaccinati e i soggetti Covid-naïve vaccinati; **inoltre non è stato riscontrato un beneficio statisticamente significativo per la vaccinazione negli individui guariti dal COVID.** Tra gli studi inclusi nella revisione spicca lo studio di coorte osservazionale prospettica di Goldberg et al. (2021), che comprendeva 6,3 milioni di individui di età pari o superiore a 18 anni e utilizzava un modello dinamico con adeguamento per età, sesso, risultati al test PCR precedenti, e rischio comune. Tale studio ha riscontrato un'eccellente efficacia del vaccino nel gruppo Covid-naïve maggiore del 92%. Anche in questo studio la protezione nella coorte dei guariti non vaccinati è stata superiore con rispettivamente il 94,8%, il 94,1% e il 96,4% di protezione contro le infezioni, l'ospedalizzazione e la malattia grave. Il limite principale di tale studio è rappresentato dalla mancanza dell'analisi nel sottogruppo dei guariti vaccinati e dal breve periodo di osservazione (3 mesi).

Anche nello studio di Gazit et al. (2022), il gruppo dei vaccinati COVID-naïve presenta un rischio di reinfezione che aumenta fino a 27,02 volte per le infezioni sintomatiche rispetto ai guariti non vaccinati. Gli studi riportati nella revisione presentano diversi limiti che ne riducono il contributo nel confronto di popolazione. Tra questi la problematica principale è da asserirsi nello screening tramite PCR test non sistematico, ma spesso effettuato solo sui sintomatici, con una possibile sottostima delle reinfezioni. Solo uno studio accettava anche la positività al test sierologico come indice di pregressa infezione, altri non eseguivano lo screening prima della vaccinazione, altri studi presentano dimensioni relativamente ridotte, mancanza di aggiustamenti per i dati demografici di base, come nel caso dello studio di Satwik et al. (2021) che peraltro utilizza esclusivamente il vaccino ChAdOx1 Nov-19, differente rispetto a quello utilizzato negli altri studi. Alcuni sono stati condotti durante l'emergenza del ceppo Delta, che ha portato a un follow-up medio ridotto.

Tuttavia, gli autori delle revisioni concludono che **la pregressa infezione da SARS-CoV-2 garantisce maggiore protezione rispetto a quella offerta dal vaccino a dose singola o doppia.** Concorde con tale conclusione è anche lo studio di Wadman et al. (2021) in Israele, quello di Sarraf et al. (2021), condotto in India nei confronti della variante Delta, quello del gruppo di Gallais et al. (pre-print) con una riduzione relativa dell'incidenza della reinfezione da SARS-CoV-2 nel gruppo dei guariti del 96,7%. Lo studio di Leon et al. analizza il tasso di incidenza di reinfezioni e ospedalizzazioni in California e New York durante il periodo tra Maggio e Novembre 2021. Da questa analisi sembra emergere che ad influenzare il tasso di incidenza sia principalmente la tempistica dell'ultimo evento di conferimento dell'immunità, ovvero il tempo trascorso dall'infezione e/o vaccinazione. L'ipotesi di un declino della protezione contro le infezioni da SARS-CoV-2 più rapido nei vaccinati Covid-Naïve rispetto ai guariti non vaccinati è stata verificata da più studi (Evans et al., 2022, Eyran et al., 2021). In quello del gruppo di Israel et al. nei soggetti vaccinati i titoli anticorpali all'inizio più alti sono diminuiti fino al 40% ogni mese successivo, mentre nei convalescenti la riduzione era del 5% circa al mese. La vaccinazione mRNA BNT162b2 suscita infatti una forte risposta immunitaria sistemica aumentando drasticamente lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nel siero, ma non nella saliva, fallendo così nel limitare l'acquisizione del virus al suo ingresso (Azzi et al., 2021). La persistenza e la capacità neutralizzante degli anticorpi nei guariti con una protezione duratura è stata registrata in diversi studi longitudinali (12 mesi nello studio di Hwang et al. (2022); 13, 14, 18 mesi negli studi di Gallais et al. (2021), Eyran et al., 2021 e Puya-Dehgani-Morabaki et al., 2022) e ipotizzata piuttosto efficace anche contro le varianti (Cho et al., 2021, Lyski et al., 2022) testata in laboratorio con prove in vitro (Stamatos et al., 2021) raccolte in una revisione sistematica dal gruppo di Chen et al. (2022). Anche l'analisi delle diverse risposte umorali e cellulari è stata presa in considerazione: ad esempio nello studio del gruppo di

Tarke et al. cellule T CD4⁺ e CD8⁺ specifiche per SARS-CoV-2 sono confrontate con i lignaggi B.1.1.7, B.1.351, P.1 e CAL.20C nei soggetti COVID-19 convalescenti e nei soggetti vaccinati con mRNA-1273 o BNT162b2. La reattività totale contro le varianti SARS-CoV-2 è simile in termini di grandezza e frequenza della risposta, con diminuzioni nell'intervallo 10-22% osservato in alcune combinazioni di test.

Purtroppo tale studio non include le ultime 2 varianti Omicron (B1 e B2), tuttavia il gruppo di Keeton et al. (2022) ha evidenziato nel suo studio che nei pazienti ospedalizzati con infezione da Omicron c'erano risposte dei linfociti T paragonabili per proteina spike, nucleocapside e proteine di membrana a quelle riscontrate nei pazienti ricoverati in ospedale nelle ondate precedenti dominate dalle varianti Beta o Delta. Pertanto, nonostante le estese mutazioni di Omicron e la ridotta suscettibilità agli anticorpi neutralizzanti, la maggior parte delle risposte dei linfociti T, indotte dalla vaccinazione o dall'infezione, riconoscono la variante attraverso una cross reattività.

Negli individui Covid-Naïve la seconda dose di vaccino ha infatti aumentato la quantità e alterato le proprietà fenotipiche delle cellule T specifiche per SARS-CoV-2. Tuttavia, nei guariti vaccinati, le cellule T presentano caratteristiche fenotipiche differenti che suggeriscono una persistente e duratura localizzazione naso-faringea in grado di rispondere in modo robusto alle varianti virali emergenti (Niedelman et al., 2021). Dopo una singola iniezione di vaccino, il titolo mediano di anticorpi specifici negli individui con precedente malattia da Covid19 o infezione asintomatica è stato riscontrato molto al di sopra del titolo mediano nei soggetti Covid-naïve sottoposti ad un programma di vaccinazione completo (Sasikala et al., 2021; Callegaro et al., 2021; Anichini et al., 2021; Van Gils et al., 2021; Lozano-Rodriguez et al., 2022, Gobbi et al., 2021) eccetto che nello studio di Ebinger et al. (2021) in cui i livelli erano simili e con un aumento non significativo, ma tale risultato statistico è influenzato dalla differenza numerica dei due sottogruppi di confronto a favore dei vaccinati non infetti (35 vs 228) e dal breve periodo di osservazione (3 giorni dopo la 1 dose, 7-21 dopo la 1 e 7-21 giorni dopo la 2 dose nei Covid-Naïve).

La maggior parte degli studi concorda che nei soggetti guariti non vi è stato alcun aumento significativo dell'immunità cellulare (Lozano-Ojalvo et al., 2021), degli anticorpi circolanti, dei titoli neutralizzanti o dei linfociti B di memoria antigene-specifici dopo la seconda dose (Goel et al., 2021; Krammer et al., 2021; Hwang et al., 2022). Quando presente, tale incremento era caratterizzato dal rapido decadimento del titolo anticorpale (Puya-Dehgani-Morabaki et al., 2022) a fronte di una maggiore comparsa di eventi avversi. Anche nella revisione del gruppo di Shenai et al. (2021) si è osservato che la vaccinazione nei guariti dal COVID fornisce una protezione modesta dalla reinfezione (RR=1,82 [IC 95% 1,21-2,73], P=0,004) con una differenza di rischio assoluto estremamente marginale (AR=0,004 anni-persona [IC 95% 0,001- 0,007], P=0,02) mentre gli eventi avversi dopo l'iniezione del vaccino sono stati più frequenti dopo la seconda dose di vaccino (media: 0,95 vs 1,91) nei soggetti guariti rispetto ai Covid-naïve (media: 1,63 vs 2,35).

7) È vero che ci sono alcuni studi che indicano che la vaccinazione nei guariti aumenta il titolo anticorpale, ma in alcuni casi questi studi sono stati effettuati solo in vitro, e non considerano quindi la clinica (si vedano ad esempio Ibarondo et al., 2021; Hall et al., 2022; Yunkai Yu et al., 2022).

Ci sono alcuni studi che EMA cita a proposito della somministrazione di due dosi vaccinali ai guariti (Hall et al., 2022; Goldberg et al., 2021; Zhong et al., 2021). Essi contengono diversi bias, come ad esempio la mancata o insufficiente esecuzione di test di verifica per pregressa infezione, e, di conseguenza, la rilevazione di successiva reinfezione. Per quanto riguarda le reinfezioni, non emergono dati clinici sui tassi di casi asintomatici e sintomatici, fondamentali per individuare la reale necessità clinica di vaccinare un individuo guarito. Infine, i gruppi non sono chiusi; i pazienti potevano essere trasferiti da uno all'altro a seconda dello stato vaccinale o di infezione. Pertanto, la precisione delle stime relative ai tempi di follow-up potrebbe essere stata compromessa.

In ogni caso, anche questi studi indirettamente confermano che la protezione fornita da una precedente infezione è superiore, per durata ed efficacia, a quella artificiale acquisita tramite vaccinazione; inoltre, emerge che l'utilizzo di una o due dosi è irrilevante. Rispetto alla protezione offerta dalla vaccinazione, che diminuisce nel breve termine, quella acquisita da una pregressa infezione rimane stabile fino a 15 mesi.

Uno studio prospettico di coorte italiano (Ronchini et al., 2022) conclude asserendo che la probabilità di infezioni dopo vaccinazione è significativamente più bassa rispetto alle reinfezioni

(dopo infezione naturale) che comunque “rimangono rare”. Effettuando un’attenta lettura dei dati, la differenza tra i casi di infezione nei vaccinati (1,48%) e i casi di reinfezione nei guariti (1,88%) risulterebbe non essere statisticamente significativa.

Va inoltre rilevato che nello studio le reinfezioni vengono individuate come 2 campioni PCR positivi, intervallati da una PCR negativa, in uno stesso soggetto a distanza superiore a 60 giorni. Sia secondo del CDC che secondo l’ISS, per definizione la reinfezione deve avvenire almeno 90 giorni dopo la prima diagnosi; in alternativa, dev’essere presente un sequenziamento che dimostri la presenza di un ceppo virale differente dal precedente. La necessità di distanziare la diagnosi di reinfezione a causa della possibile persistenza virale per più di 90 giorni, viene sottolineata da diversi autori (si vedano ad esempio Sheehan et al., 2021; Hansen et al., 2021)

Lo studio di coorte retrospettivo da poco pubblicato su The New England Journal of Medicine (Hammerman et Al. 2022) doveva valutare i tassi di reinfezione nei pazienti guariti confrontandoli con il gruppo di soggetti poi sottoposti a vaccinazione Covid-19. Anche in questo caso si registra un importante errore nel design dello studio. Infatti, la popolazione dei guariti è stata divisa in 2 gruppi (non vaccinati e vaccinati). Questa suddivisione era dinamica, cioè i partecipanti che venivano sottoposti a vaccinazione permanevano poi nel primo gruppo (non vaccinati) per i primi 7 giorni dalla somministrazione, adducendo come motivazione il tempo necessario perché il vaccino si rivelasse efficace. In realtà, la stessa Pfizer, negli studi per il Memorandum di revisione per l’Autorizzazione all’uso di emergenza del vaccino, ha osservato che proprio entro i primi 7 giorni dalla vaccinazione vi è un incremento del 43% delle infezioni. Pertanto, la permanenza di ulteriori 7 giorni nel gruppo non vaccinato dopo somministrazione vaccinale, nello studio di Hammerman, rende assolutamente invalide le conclusioni sul confronto delle reinfezioni nei due gruppi di popolazione.

Questo incremento delle infezioni nei 7 giorni successivi all’inoculazione, sempre dai risultati degli studi Pfizer, potrebbe essere dovuto a una diminuzione transitoria dei linfociti osservata in tutte le età e in tutti i gruppi di dosaggio dopo la prima dose. Un’altra fonte di discussione, secondo gli stessi autori, risiede nel numero di test PCR significativamente più basso eseguito nel gruppo dei vaccinati rispetto alla coorte non vaccinata, poiché i vaccinati non venivano sistematicamente sottoposti al test, ma solamente in presenza di sintomi rilevanti. In questo modo venivano individuati i contagiati asintomatici solo nel gruppo dei non vaccinati.

Un altro limite dello studio dichiarato dagli autori è costituito dal fatto che non sono stati valutati né i dati sulla gravità delle infezioni, né sull’ospedalizzazione e sulla morte.

8) Abbiamo studiato anche l’efficacia dell’immunità naturale ed artificiale nei confronti di Omicron. La sequenza della variante SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529), che ha 3 maggiori “sottovarianti” BA.1, BA.2 e BA (Yu et al., 2022), è stata annunciata per la prima volta il 24 Novembre 2021. Tale variante presenta oltre 30 mutazioni riguardanti la proteina Spike (Ledford, 2022), di cui 15 mutazioni sono proprio localizzate nel Dominio Legante del Recettore, cioè in uno dei principali obiettivi degli anticorpi neutralizzanti (Flemming, 2022). Indicazioni preliminari ritengono che **la variante Omicron sia altamente contagiosa ma meno pericolosa delle precedenti** (Kozloy et al., 2022; Bauer et al., 2022; Nyberg et al., 2022). Troviamo evidenza di una **riduzione del rischio di ospedalizzazione per Omicron rispetto alle infezioni da variante Delta** (Ferguson et al., 2021; Bauer et al., 2022; Nyberg et al., 2022). Interessante notare che il (basso) rischio di ricovero ospedaliero nei bambini di età inferiore a 10 anni invece non differisce significativamente tra variante Delta ed Omicron. Da quando la variante Omicron è diventata dominante (ISS, 18 febbraio 2022), si sono registrate più infezioni tra i bambini, ma di minore gravità. Lo studio (Wang et al., 2022), che ha coinvolto quasi 652.000 bambini di età inferiore a 5 anni negli USA, mostra rispetto a Delta importanti riduzioni di accessi al Pronto Soccorso, ricoveri (-34%), accessi in terapia intensiva (-65%, cioè solo un terzo degli accessi) e ricorso a respirazione assistita (-85%, cioè 6,7 volte meno), che costituivano comunque eventi rari. Questo studio mostra quali valutazioni siano più utili per stimare la gravità della malattia. I dati, anche tra i bambini, sono confortanti. Omicron causa una malattia più lieve, anche tra i bambini, mentre i soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni presentano un rischio ridotto di ricovero ospedaliero di circa il 75% con Omicron rispetto a Delta (Nyberg et al., 2022). La ridotta severità di Omicron è confermata anche da un recentissimo studio italiano (Acuti Martellucci et al., 2022).

Se confrontato con altre varianti, Omicron ha più difficoltà ad entrare nei tessuti polmonari e lo si trova più facilmente nelle vie aeree superiori: questo potrebbe spiegare la sua elevata trasmissibilità (Kozloy et al., 2022).

È verosimile che parte di questa ridotta severità sia da attribuire alla protezione della precedente immunità: **gli infettati con Omicron che hanno avuto in precedenza una infezione da variante Delta hanno una probabilità significativamente minore di malattia severa (62,5% vs 23,4%)** (Wolter et al., 2022). Una pre-esistente immunità cellulare ed innata, con o senza anticorpi neutralizzanti è probabile continui a proteggere dalla malattia severa (Flemming, 2022).

In particolare, **la protezione fornita dalle precedenti infezioni contro il ricovero o il decesso sembra solida, indipendentemente dalla variante presa in considerazione** (Altarawneh et al., 2022). Una precedente infezione da SARS-CoV-2 documentata offre una certa protezione contro il ricovero e un'elevata protezione contro la morte negli individui non vaccinati (Nyberg et al., 2022).

Inoltre, una precedente infezione protegge da reinfezione sintomatica con Alpha, Beta o Delta circa al 90%. Sebbene tale protezione contro la reinfezione da Omicron sia inferiore, è comunque considerevole a quasi il 60% (Altarawneh et al., 2022).

Riguardo agli studi che coinvolgono pazienti vaccinati, i risultati sulla protezione dal contagio da Omicron sono attualmente contraddittori. Alcuni studi hanno analizzato i linfociti T prelevati da persone che hanno ricevuto un vaccino COVID-19 o sono stati infettati con una variante precedente ed hanno scoperto che questi linfociti T possono rispondere a Omicron. Infatti mentre l'immunità anticorpale è fragile e svanisce, i linfociti T, più resistenti, svolgono una varietà di funzioni immunitarie, tra cui agire come cellule "killer" che distruggono le cellule infette da virus e limitano la diffusione dell'infezione (Ledford, 2022). Queste cellule T CD4+ e CD8+ specifiche, indotte da una precedente infezione o dalla vaccinazione (Fohse et al., 2021) forniscono un'ampia copertura immunitaria contro la variante Omicron (Gao et al., 2022).

Alcuni studi ritengono che l'immunità sia dei vaccinati che degli infettati mantenga la protezione nei confronti della malattia severa (Dejnirattisai et al., 2022).

È descritto anche, sia nei pazienti vaccinati con 2 dosi che in pazienti infettati, un sostanziale grado di immunità naturale cross-reattiva tra le diverse varianti (Yu et al., 2022), da imputare, più che alla risposta anticorpale, alla robusta risposta T Cellulare CD4+ e CD8+ generata sia dalla vaccinazione che dalla infezione precedente (Keeton et al., 2022).

Tuttavia è difficile distinguere la protezione fornita dall'immunità preesistente dalle proprietà intrinseche di minor pericolosità della variante Omicron. Infatti, in Sud Africa, più del 70% della popolazione delle regioni pesantemente colpite da Omicron hanno avuto infezione precedente ed è noto che oltre agli anticorpi, il sistema immunitario dei guariti e dei vaccinati schiera Cellule T, le quali riconoscono frammenti di proteine virali e distruggono le cellule infettate dal virus (Ledford, 2021).

In altri studi emerge che la variante Omicron, avendo molte più mutazioni della proteina Spike rispetto alle varianti precedenti, può sfuggire alle possibilità neutralizzanti sia del vaccino (Yu et al., 2022) che dell'immunità naturale derivante da infezioni con varianti precedenti. (Dejnirattisai et al., 2022). Infatti, **l'efficacia vaccinale contro Omicron è dimostrata essere significativamente inferiore a quella contro l'infezione da Delta e diminuisce rapidamente in pochi mesi** (Hansen et al., 2021). Non è neppure chiaro se il potenziamento con vaccini specifici per Omicron migliorerebbe l'immunità e la protezione (Gagne et al., 2022).

Inoltre, a fronte di una protezione data dall'immunità naturale, si registra l'incapacità del vaccino di evitare il contagio da SARS-CoV-2. Questo, oltre ad essere un dato ormai clinicamente evidente è anche diffusamente descritto in letteratura. A tal punto che nel Gennaio 2022, in un Interim Statement dell'OMS, il Technical Advisory Group sulla Composizione dei Vaccini anti Covid (contestualmente a più dati sull'efficacia dei vaccini stessi contro l'ospedalizzazione, la malattia severa e la morte) ha richiesto lo sviluppo di vaccini diversi, con alto impatto sulla prevenzione dell'infezione e della trasmissione, che stimolino una risposta immunitaria ampia, forte e duratura per ridurre la necessità delle dosi booster (2022). Sono infatti descritti cluster di infezione da variante Omicron in individui che avevano completato il ciclo vaccinale primario ed effettuato la dose booster da almeno un mese con vaccini a mRNA (Kuhlmann et al., 2021). Tutti questi pazienti hanno presentato un decorso di Covid sintomatico con manifestazioni da lievi a moderate. Questa è un'ulteriore prova del fatto che tre dosi di vaccino a mRNA non prevengono l'infezione e la malattia sintomatica contro la variante Omicron (Kuhlmann et al., 2021). Inoltre, tra gli individui infettati, la carica virale di Omicron era simile tra gli adulti che avevano ricevuto 3 dosi

e quelli che ne avevano ricevute 2: ciò suggerisce che la dose booster non influisca positivamente sulla carica virale di Omicron (Elliot et al., 2022).

Concludendo, l'immunità naturale mitiga le già ridotte probabilità di infezioni da Omicron che richiedono il ricovero ospedaliero. Contemporaneamente, la vaccinazione pare che non protegga dal contagio con Omicron. **Ci sono ancora dati contraddittori sulla percentuale di protezione dall'infezione e sull'efficacia vaccinale, che richiedono ulteriori studi.** È chiaro che, dal punto di vista clinico, anche se può avvenire una reinfezione, i pazienti che avevano già contratto una variante precedente del SARS-CoV-2 sono protetti.

9) Per valutare il rapporto rischi e benefici è necessario analizzare l'eventuale aumento dell'incidenza di effetti avversi nei guariti rispetto ai soggetti Covid-naïve.

Come si evince dalla letteratura già nota, alcuni antigeni, ad esempio quello della varicella, hanno la capacità di generare, attraverso diversi meccanismi (ne citiamo alcuni: cross-reactivity, induzione di autoanticorpi, lesioni tissutali autoindotte per attivazione dell'Interferon Gamma) una condizione di autoimmunità, dovuta alla loro capacità e di presentare l'antigene e di sovrastimolare cellule come le T CD4+ e/o CD8+ dell'ospite, mettendo a rischio l'integrità del sistema immunitario. Questa autoimmunità sistemica si verifica quando il sistema immunitario dell'ospite è sovrastimolato da fattori esterni, come l'esposizione ripetuta all'antigene, a livelli che superano la criticità auto-organizzata del sistema. Il lavoro di Levi et al. (2021) ha dimostrato che la risposta anticorpale dei pazienti che avevano avuto il COVID era abbondante e protettiva, ponendo pertanto un'allerta su eventuali altre dosi vaccinali che potrebbero quindi scatenare una reazione di iperstimolazione. Questa potrebbe portare ad un esaurimento della risposta immunitaria, rendendo il soggetto più suscettibile alle diverse infezioni. In alternativa, potrebbe causare la formazione di anticorpi a bassa affinità che si esplicherebbe in un fenomeno cosiddetto ADE - Antibody-Dependent Enhancement (in italiano potenziamento anticorpo-dipendente) quando nuovamente esposto a SARS-CoV-2. Sempre a supportare la possibilità di questo fenomeno, citiamo anche **l'associazione fra sintomi più clinicamente significativi dopo la prima dose di vaccino nei soggetti precedente esposti ad infezione da SARS-CoV-2** (Debes et al., 2021). In altri studi si evince che **la vaccinazione anti-COVID sui pazienti con pregressa infezione possa esacerbare la risposta sistemica al vaccino**, come per esempio è scritto nel lavoro di Krammer et al. (2021) pubblicato sul New England Journal of Medicine che dimostra che gli individui sottoposti a vaccino con immunità preesistente da pregressa infezione COVID-19, avevano una frequenza e una gravità più elevata di reazioni sistemiche rispetto ad individui senza immunità da infezione COVID-19.

Lo studio ha anche evidenziato che i titoli anticorpali dei vaccinati con immunità preesistente erano da 10 a 45 volte più alti di quelli dei vaccinati senza immunità preesistente negli stessi momenti dopo la prima dose di vaccino (ad es. 25 volte più alti da 13 a 16 giorni) e hanno anche superato di oltre un fattore 6 la mediana titoli anticorpali misurati nei partecipanti senza immunità preesistente dopo la seconda dose di vaccino. Sebbene i titoli anticorpali dei vaccinati senza immunità preesistente siano aumentati di un fattore 3 dopo la seconda dose di vaccino, non è stato osservato alcun aumento dei titoli nei sopravvissuti al Covid-19 che hanno ricevuto la seconda dose di vaccino.

Gli effetti collaterali locali si sono verificati con frequenza simile tra i partecipanti con immunità preesistente e tra quelli senza immunità preesistente, mentre i sintomi sistemici erano più comuni tra i partecipanti con immunità preesistente.

Anche lo studio effettuato da Menni et al. (2021) pubblicato su Lancet ha dimostrato **un aumento del rischio di sviluppo di reazioni sistemiche del 56% circa nei vaccinati guariti rispetto ai vaccinati Covid-naïve. Il rischio di eventi avversi locali era invece maggiore del 20-40% rispetto ai Covid-naïve.**

Joob et al. (2021) hanno stabilito tramite un modello matematico che i soggetti con COVID-19 sintomatico dopo vaccinazione presentano una viscosità ematica attesa più elevata rispetto a coloro che hanno avuto il COVID-19 asintomatico o non l'abbiano avuto affatto.

In un altro lavoro, Zappa et al. (2021) non solo ribadiscono il concetto di una maggiore frequenza di reazioni sistemiche al vaccino nei soggetti precedentemente infetti da COVID-19 rispetto a coloro senza storia di infezione documentata, ma parlano nel dettaglio di un **aumento della pressione arteriosa rispetto ai soggetti senza precedente esposizione a SARS-CoV-2. Questo avviene sia in soggetti con ipertensione già conclamata che in soggetti che non avevano mai riportato ipertensione arteriosa.** Riportiamo inoltre il lavoro su Clinical Immunology che dice che gli eventi avversi locali e sistemici registrati sembravano essere dose-dipendenti, soprattutto nei partecipanti di età inferiore ai 55 anni. Presumibilmente dovuto alla maggiore reattogenicità che si verifica nelle persone più giovani che, se da un lato può conferire una maggiore protezione verso gli antigeni virali, dall'altro può anche predisporre ad un maggiore carico di effetti collaterali immunologici (Talotta et al., 2021). L'attivazione di diverse cascate pro-infiammatorie, tra cui l'assemblaggio di piattaforme di inflammasoma, la risposta all'interferone di tipo I (IFN) e la traslocazione nucleare dell'NF-κB che ne consegue, determina una sovra-regolazione di queste vie immunologiche che oggi è ampiamente considerata alla base di diverse malattie immuno-mediate, specialmente in soggetti geneticamente predisposti.

Inoltre, è riportato un significativo aumento di incidenza e severità di effetti indesiderati indotti dal vaccino nei pazienti che avevano già contratto l'infezione con virus SARS-CoV. Citiamo perciò lo studio di Mathioudakis et al. (2021) secondo cui i pazienti affetti precedentemente da COVID-19 e poi vaccinati presentavano un aumento di incidenza di effetti indesiderati già dalla somministrazione della prima dose di vaccino, oltre che una maggiore gravità degli stessi rispetto ai pazienti Covid-naïve. Sempre gli stessi hanno dimostrato che anche dopo la seconda dose di vaccino si aveva un aumento simile alla prima dose degli effetti collaterali e della loro severità.

C'è anche il lavoro di Tré-Hardy et al. (2021) in cui si documenta che gli eventi avversi dopo la prima dose di vaccino a mRNA sono più gravi nei soggetti precedentemente affetti da COVID-19 che nei sieronegativi. Questi risultati sono coerenti con altri studi che sottolineano come **i vaccini a mRNA possano causare eventi avversi nei soggetti che hanno contratto l'infezione di SARS-CoV-2.** Altri studi analizzano invece la risposta immunitaria nei soggetti guariti da malattia post-vaccino. Si aggiunga, infine, che i pazienti che avevano contratto il COVID-19 pre-vaccino, riportavano una scarsa risposta immunitaria alla seconda dose di vaccino (Krammer et al., 2021).

Concludendo, dall'analisi della letteratura si evince che:

- La stragrande maggioranza degli individui affetti da SARS-CoV-2 con la guarigione sviluppa un'immunità naturale sia cellulo-mediata che umorale efficace nel tempo, che fornisce una protezione sia nei confronti della reinfezione che di un'eventuale malattia grave.
- Sono stati riscontrati anticorpi protettivi e cellule B della memoria in molti follow-up da 12 mesi a 18 mesi dopo la guarigione, e la loro presenza può essere ancora più prolungata con l'allungamento dei tempi di osservazione. La ricerca svedese, con un follow-up dopo infezione naturale fino a 20 mesi, mostra una protezione del 95% dall'infezione e dell'87% dai ricoveri in chi non ha aggiunto vaccinazioni.
- La risposta cellulare si attiva e permane anche quando quella anticorpale non è dosabile. È stata confermata nel tempo la presenza di linfociti T CD4+ e CD8+ nei soggetti convalescenti da SARS-CoV-2 fino a 18 mesi dopo l'infezione.
- L'immunità artificiale decade più rapidamente rispetto all'immunità naturale, che è l'unica che si attiva anche per la cross-reattività.
- La pregressa infezione da SARS-CoV-2 garantisce maggiore protezione rispetto a quella offerta dal vaccino a dose singola o doppia.
- Il rischio di re-infezione è molto ridotto. Anche dopo oltre un anno dall'infezione primaria, nei non vaccinati è rimasta una protezione intorno al 70% (69% in una vasta coorte di operatori sanitari del Regno Unito - Hall et al., 2022), benché una successiva vaccinazione la alzi ulteriormente.
- In caso di reinfezione, la carica virale è circa 10 volte inferiore a quella relativa ad un'infezione primaria.

- La severità dei sintomi della reinfezione risulta nettamente inferiore rispetto alla infezione primaria, con un grado minore di ospedalizzazioni (0,06%) e quasi nessun decesso correlato.
- La protezione dall'infezione conferita dal ciclo vaccinale è molto buona dopo i primi 14 giorni, declina però rapidamente nel corso dei mesi, azzerandosi o quasi dai 5 mesi dopo la seconda dose, fino persino a invertirsi, nel senso che i soggetti completamente vaccinati diventano addirittura meno protetti dall'infezione rispetto ai non vaccinati.
- È improbabile che gli individui precedentemente infettati da SARS-CoV-2 traggano beneficio dalla vaccinazione COVID-19 (Shresrtha et al., 2021). Ai guariti da un'infezione naturale dovrebbe essere concesso almeno lo stesso status sociale di immunità da COVID-19 delle persone che sono state completamente vaccinate (De La Monte et al., 2021).
- L'aumento di protezione dall'infezione conferito dalla vaccinazione dei guariti non va sopravvalutato: si tratta di un aumento relativo in apparenza grande, ma molto piccolo come aumento assoluto. Infatti, la maggior protezione si riferisce a un evento (reinfezione in chi ha già superato un'infezione) già di per sé non comune (Hammerman et al., 2022), ed è discutibile che valga la pena di vaccinare un guarito.
- Le persone completamente vaccinate diffondono il SARS-CoV-2 con cariche virali simili agli individui non vaccinati quando si ammalano, per cui è nullo il beneficio epidemiologico.
- I vaccini disponibili non hanno mostrato l'azione desiderata nel proteggere dall'infezione. I vaccinati con due dosi hanno già dimostrato di poter diventare nel corso dei mesi più suscettibili all'infezione rispetto ai non vaccinati. Non ci sono prove nel tempo che questo allarmante fenomeno non si verifichi anche con la terza dose, e segnali di declino della protezione relativa già si moltiplicano, senza che si possa escludere l'ipotesi di un indebolimento del sistema immunitario.
- La malattia fornisce una risposta immunitaria importante e prolungata nel tempo e l'ulteriore somministrazione di dosi di vaccino, soprattutto dalla seconda in poi, non porta ad un miglioramento dell'immunità significativo, pertanto l'effetto protettivo di dosi successive, nei guariti, potrebbe essere discutibile e in certi casi rischioso.
- Non esistono differenze statisticamente significative tra l'efficacia della risposta immune all'infezione naturale e a quella ibrida (vaccinazione + infezione naturale) dopo circa 20 mesi.
- La variante Omicron è altamente contagiosa ma meno pericolosa delle precedenti; si è verificata una riduzione del rischio di ospedalizzazione per Omicron rispetto alle infezioni da variante Delta. In Inghilterra su oltre 1,5 milioni di casi (oltre un milione con Omicron e 450.000 con Delta) Omicron nei non vaccinati è risultata 5 volte meno letale di Delta nell'insieme delle fasce di età, e circa 10 volte meno nella mezza età.
- Rispetto alle varianti precedenti, la Omicron ha diminuito in modo marcato l'efficacia protettiva sia di un'infezione pregressa, sia delle vaccinazioni. Comunque, chi ha superato l'infezione naturale è protetto da un'infezione da Omicron un po' più di chi ha fatto due dosi di vaccino. La differenza, 61,9% rispetto a 55,9%, non è statisticamente significativa, ma è noto che la protezione da vaccinazione declina nei mesi assai più rapidamente di quella che segue a un'infezione naturale (Altarawneh et al., 2022), oltre a non fornire la protezione delle mucose conferita dall'infezione naturale (Azzi et al., 2021).
- I vaccini a mRNA possono dare origine a una cascata di eventi immunitari che possono portare all'attivazione aberrante del sistema immunitario innato e acquisito nei soggetti con una storia antecedente di COVID-19 che li renderebbe più suscettibili alle infezioni in generale o ad ADE (Antibody-Dependent Enhancement).
- La vaccinazione dei soggetti guariti andrebbe evitata, dal momento che, per chi ha superato un'infezione naturale, le reazioni avverse vaccinali sono regolarmente più intense (Menni et al., 2021) rispetto a quelle dei vaccinati senza previa infezione (Mathioudakis et al., 2021). Gli eventi avversi locali e sistemici registrati post vaccino sono maggiori rispettivamente del 40% e del 60% nei soggetti esposti con precedente storia di infezione da SARS-CoV-2 (Menni et al., 2021).

Per tali motivi, andrebbe esclusa la vaccinazione dei guariti, che godono di immunità naturale più efficace e duratura rispetto a quella artificiale, come già noto per le altre patologie infettive.

Come si evince da questa revisione di letteratura, salvo qualche articolo controcorrente, vaccinare i guariti non solo è inutile dal punto di vista clinico, ma per alcuni pazienti può essere anche più

rischioso. Pertanto non ha alcun razionale l'indicazione della vaccinazione dei sanitari a 90 o 120 giorni dopo la guarigione.

Dev'essere restituita al Medico la possibilità di adottare le decisioni cliniche che ritiene migliori per i suoi pazienti, considerandone l'unicità e la storia anamnestica.

Auspichiamo che questa revisione di letteratura aiuti a far luce sugli aspetti considerati in modo rigoroso e scientifico.

Seguono la tabella 1 e la bibliografia.

Studio	Campione	Follow-up	Risultati
Abu-Raddad et al., 2021	Popolazione generale N=43.044 positivi al test	Mediano: 114 giorni	Rischio assoluto: 0,1% (95% IC 0,08%-0,11%)
Flacco et al., 2021	Popolazione generale N=7173 positivi al test PCR	Mediano: 201 giorni Massimo: 414	Rischio assoluto: 0,33% Rischio di ospedalizzazione: 0,06%
Crawford NW, 2022	Popolazione generale N= 688.418 positivi al test PCR	515 giorni	Rischio assoluto per fascia d'età: <5 anni 0,18% 5-11 anni 0,24% 12-16 anni 0,49% >16 anni 0,73%
Dos Santos et al., 2021	Operatori sanitari N=378 Positivi sintomatici al test qRT-PCR	Mediano: 41 giorni Massimo: 130 giorni	Rischio di re-insorgenza: 7,9% (anche dello stesso virus) 1 solo caso sequenziato di reinfezione da diverso virus
Hall et al., 2021	Operatori sanitari N=6.614 positivi al test	Mediano: 202 giorni	Rischio relativo di recidiva probabile: 0.01 (95% CI 0.00–
Hanrath et al., 2020	Operatori sanitari N=1.038 positivi al test anticorpale o PCR	Mediano: 173 giorni Massimo: 229 giorni	Rischio assoluto di recidiva sintomatica: 0% (95% IC 0%-0,4%)
Hansen et al., 2021	Popolazione generale N=11.068 positivi al test	Mediano: 122 giorni	Rischio assoluto: 0,65% (95% IC 0,51-0,82)
Harvey et al., 2020	Popolazione generale N=378.606 positivi al test PCR	>90 giorni dall'infezione primaria	Rischio assoluto: 0,3% Rischio relativo: 0,10 (95% IC 0,05–0,19) in calo al passare del
Houlihan et al., 2020	Operatori sanitari N=33 positivi al test anticorpale	90 giorni	1 solo caso di positività nel periodo di follow-up (3%) al giorno 8 e 13 (probabile
Jeffery-Smith et al., 2021	Lavoratori e ospiti RSA N=88 positivi al test anticorpale o PCR	120 giorni	Rischio assoluto: 1,1% Rischio relativo: 0,04 (95% IC 0,005–0,27)

Krutikov et al., 2021	Lavoratori e ospiti RSA N=634 positivi al test anticorpale	Mediano: 79 giorni Massimo: 300 giorni	Rischio assoluto: dipendenti 0,9%, ospiti 0,7% Rischio relativo: dipendenti 0.13 (95% IC 0,05-0.40), ospiti 0.39
Lan et al., 2021	Operatori sanitari N=423	288 giorni	Nessuna reinfezione (0%)
Leidi et al., 2022	Popolazione generale N=498 positivi al test	Mediano: 35,6 settimane	Rischio assoluto: 1%
Letizia et al., 2021	Marines americani N=189	6 settimane	Rischio assoluto: 10% Rischio relativo: 0,45 (95% IC
Lumley et al., 2021	Operatori sanitari N=1.265 positivi al test	Mediano: 139 giorni	Rischio assoluto: 0,16% Rischio relativo: 0,12 (95% IC
Mishra et al., 2021	Popolazione generale N=1170 positivi al test anticorpale	Mediano: 258 giorni Massimo: 319 giorni	Rischio assoluto: 0,26% Rischio relativo: 0.023 (95% IC: 0,007-0,073) Rischio di ospedalizzazione:
Perez et al., 2021	Popolazione generale N=149.735 positivi al test	Mediano: 165 giorni	Rischio assoluto: 0,1%
Pilz et al., 2021	Popolazione generale N=14.840 positivi al test	Mediano: 210 giorni	Rischio assoluto: 0,27% Rischio relativo: 0.09 (95% IC:
Quershi et al., 2022	Popolazione generale N=9119 positivi	Mediano: 116 giorni	Rischio assoluto: 0,7% (95%, IC: 0,5%-0,9%) in calo al passare
Sheehan et al., 2021	Popolazione generale N=8.845 positivi al test PCR	90 giorni dall'infezione primaria	Protezione dal rischio di infezione sintomatica 83,1% in crescita al passare del tempo
Vitale et al., 2021	Popolazione generale N=1597 positivi al test PCR	Mediano: 280 giorni Massimo: 321 giorni	Rischio assoluto: 0,31%; (95% IC, 0,03%-0,58%) Rischio di ospedalizzazione: 0,06%

Tabella 1. Riassunto schematico degli studi analizzati e dei relativi risultati sul rischio di reinfezione

Bibliografia:

1. Abela IA, Pasin C, Schwarzmüller M et al. Multifactorial seroprofiling dissects the contribution of pre-existing human coronaviruses responses to SARS-CoV-2 immunity. *Nat Commun* 12, 6703 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27040-x>
2. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, et al. SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100861. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100861
3. Abu-Raddad L, Chemaitelly H, Coyle P, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. *medRxiv*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>
4. Acharya CB, Schrom J, Mitchell AM et al. No Significant Difference in Viral Load Between Vaccinated and Unvaccinated, Asymptomatic and Symptomatic Groups When Infected with SARS-CoV-2 Delta Variant. 2021. Preprint
5. Acuti Martellucci C, Flacco ME, Soldato G, Di Martino G, Carota R, Caponetti A, Manzoli L. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in the General Population of an Italian Region before and during the Omicron Wave. *Vaccines*. 2022; 10(5):662. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050662>
6. AIFA rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. 2022. <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>
7. AIFA rapporto vaccini 27 maggio 2021. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_
8. Alejo JL, Mitchell J, Chang A, et al. Prevalence and Durability of SARS-CoV-2 Antibodies Among Unvaccinated US Adults by History of COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Feb 3]. *JAMA*. 2022;e221393. doi:10.1001/jama.2022.1393
9. Alfegob D, Sullivan A, Poirier B, Williams J, Adcock D, Letovsky S. A population-based analysis of the longevity of SARS-CoV-2 antibody seropositivity in the United States. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100902. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100902
10. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2022 Feb 9]. *N Engl J Med*. 2022;NEJMc2200133. doi:10.1056/NEJMc2200133
11. Anand SP, Prévost J, Nayrac M, et al. Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to 8 months post-symptom onset. *Cell Rep Med*. 2021;2(6):100290. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100290
12. Andrews N, Tessier E, Stowe J et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. 2022. *J Med* 2022; 386: 340-350.
13. Anichini G, Terrosi C, Gandolfoet C, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):90-92. doi: 10.1056/NEJMc2103825. Epub 2021 Apr 14.
14. Callegaro A, Borleri D, Farina C et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination is extremely vivacious in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4612-4615. doi: 10.1002/jmv.26982. Epub 2021 Apr 8.
15. Antony T Tan, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 2021 Feb 9;34(6):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728
16. Aydillo T, Rombauts A, Stadlbauer D, et al. Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat Commun*. 2021;12(1):3781. Published 2021 Jun 18. doi:10.1038/s41467-021-23977-1
17. Azzi L, Dalla Gasperina D, Veronesi G et al. Mucosal immune response in BNT162b2 COVID-19 vaccine recipients. *eBioMedicine* 2022;75:103788. Published online 23 December 2021 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103788>

18. Bastard P, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370:eabd4585–15. doi: 10.1126/science.abd4585.
19. Bauer P, Wohlfahrt J, Bhatt S et al. Reduced risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 Omicron relative to Delta: A Danish cohort study. 2022. Preprint. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4008930>
20. Bonifacius A, et al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. *Immunity*. 2021;54:340–54. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.008
21. Boyton RJ, Altmann DM. Risk of SARS-COV-2 reinfection after natural infection. *The Lancet*. 2021;397(10280):1161-1163. doi:10.1016/s0140-6736(21)00662-0
22. Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 587, 270–274 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
23. Breton G, et al. Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021;218:4781–18. doi: 10.1084/jem.20202515
24. Callaway E. Had COVID? You'll probably make antibodies for a lifetime [published online ahead of print, 2021 May 26]. *Nature*. 2021;10.1038/d41586-021-01442-9. doi:10.1038/d41586-021-01442-9
25. Callegaro A, Borleri D, Farina C et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination is extremely vivacious in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4612-4615. doi: 10.1002/jmv.26982. Epub 2021 Apr 8.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(19):521-524.
27. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med*. 2021;385(24):e83. doi:10.1056/NEJMoa2114114
28. Chen X, Chen Z, Azman AS et al. Neutralizing Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants Induced by Natural Infection or Vaccination: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 1;74(4):734-742. doi: 10.1093/cid/ciab646.
29. Chen Y, Xu Z, Wang P et al. New-onset autoimmune phenomenon post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2021; 165:386–401 386 DOI: 10.1111/imm.13443
30. Chivese T, Matizanzozo JT, Musa OAH, et al. The prevalence of adaptive immunity to COVID-19 and reinfection after recovery - a comprehensive systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Jan 31]. *Pathog Glob Health*. 2022;1-13. doi:10.1080/20477724.2022.2029301
31. Cho A, Muecksch F, Schaefer-Babajew D et al. Anti- SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Antibody Evolution after mRNA Vaccination. 30 août 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.454333>
32. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. Preprint. medRxiv. 2021;2021.04.19.21255739. Published 2021 Jun 18. doi:10.1101/2021.04.19.21255739
33. Covid-19 breakthrough data. Department of Health. <https://coronavirus.health.ny.gov/covid-19-breakthrough-data>. Accessed April 6, 2022.
34. Crawford NW. Importance of understanding the reinfection risk of COVID-19 in children. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022; 6(4): 216. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00093-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00093-1)
35. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi:10.1126/science.abf4063
36. De Giorgi V, West KA, Henning AN, et al. Naturally Acquired SARS-CoV-2 Immunity Persists for Up to 11 Months Following Infection. *J Infect Dis*. 2021;224(8):1294-1304. doi:10.1093/infdis/jiab295

37. De la Monte S, Long C, Szczepanski C, et al. Heterogeneous Longitudinal Antibody Responses to Covid-19 mRNA Vaccination. *Clin Pathol.* 2021; 14. DOI: 10.1177/2632010X211049255
38. Debes AK, Xiao S, Colantuoni E, Egbert ER, Caturegli P, Gadala A, Milstone AM. Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection With Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination Among Health Care Workers. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1660-1662. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.4580. PMID: 34398173; PMCID: PMC8369424.
39. Dehgani-Mobaraki P, Wang C, Floridi A, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in recovered COVID-19 individuals at 18 months and the impact of two-dose BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA vaccination on the antibody response *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.18.22269349>
40. Dehgani-Mobaraki P, Zaidi AK, Yadav N, Floridi A, Floridi E. Longitudinal observation of antibody responses for 14 months after SARS-CoV-2 infection. *Clin Immunol.* 2021;230:108814. doi:10.1016/j.clim.2021.108814
41. Dos Santos LA, Filho PGdG, Silva AMF et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect.* 2021; (published online Feb 9). <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.020>
42. Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Covid-19 vaccines and treatments: we must have raw data, now [published correction appears in *BMJ.* 2022 Jan 24;376:o189]. *BMJ.* 2022;376:o102. Published 2022 Jan 19. doi:10.1136/bmj.o102
43. Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity?. *BMJ.* 2020;370:m3563. Published 2020 Sep 17. doi:10.1136/bmj.m3563
44. Dowell AC, Butler MS, Jinks E, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(1):40-49. doi:10.1038/s41590-021-01089-8
45. Dwyer CJ, Cloud CA, Wang C, et al. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. *Science.* 2021; 24(6):102489. doi:10.1016/j.isci.2021.102489
46. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev, I et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med,* 27 (6) (2021), pp. 981-984
47. ECDC. Assessment of the Further Emergence of the SARS-CoV-2 Omicron VOC in the Context of the Ongoing Delta VOC Transmission in the EU/EEA, 18th Update (2021). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-assessment-further-emergence-omicron-18th-risk-assessment> (Accessed on April 3, 2022)
48. Elliott P, Eales O, Bodinier B et al. Post-peak dynamics of a national Omicron SARS-CoV-2 epidemic during January 2022. 2022. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.03.22270365>
49. Evans J, Zeng C, Carlin C et al. Neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 mRNA vaccination wane over time and are boosted by breakthrough infection 15 Feb 2022 • Vol 14, Issue 637 • DOI: 10.1126/scitranslmed.abn8057
50. Eyran T, Vaisman-Mentesh A, Dror Y, et al. The longitudinal kinetics of antibodies in COVID-19 recovered patients over 14 months *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.16.21263693>
51. Ferguson N, Ghani A, Hinsley W and Volz E. Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England. 2021. Imperial College London. DOI: <https://doi.org/10.25561/93035>
52. Ferretti A.P., et al. Unbiased Screens Show CD8+ T Cells of COVID-19 Patients Recognize Shared Epitopes in SARS-CoV-2 that Largely Reside outside the Spike Protein. *Immunity.* 2020;53:1095–1107.e3
53. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Soldato G, et al. Rate of reinfections after SARS-COV-2 primary infection in the population of an Italian province: A cohort study. *Journal of Public Health.* 2021. doi:10.1093/pubmed/fdab346

54. Flemming A. Omicron, the great escape artist. *Nature Reviews Immunology*. 2022; 22: 75.
55. Fohse FK, Geckin B, Overheul GJ et al. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses. 2021. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.25561/93035>
56. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639-644. doi:10.1038/s41586-021-03207-w
57. Gagne M, Moliva JI, Foulds KE et al. mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits comparable B cell expansion, neutralizing antibodies and protection against Omicron. 2022. Preprint
58. Gallais et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.07.21256823v3>
59. Gandon S, Mackinnon MJ, Nee S, Read AF. (2001) Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature*, 414(6865), 751-6. doi: 10.1038/414751a.
60. Gao Y, Cai C, Grifoni A et al. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nature Medicine*. 2022.
61. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, et al. SARS-CoV-2 Naturally Acquired Immunity vs. Vaccine-induced Immunity, Reinfections versus Breakthrough Infections: a Retrospective Cohort Study [published online ahead of print, 2022 Apr 5]. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac262. doi:10.1093/cid/ciac262
62. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, et al. The Incidence of SARS-CoV-2 Reinfection in Persons With Naturally Acquired Immunity With and Without Subsequent Receipt of a Single Dose of BNT162b2 Vaccine : A Retrospective Cohort Study [published online ahead of print, 2022 Feb 15]. *Ann Intern Med*. 2022;M21-4130. doi:10.7326/M21-4130
63. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L et al. Antibody Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Subjects with Prior SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Trial Viruses*. 2021 Mar 5;13(3):422. doi: 10.3390/v13030422
64. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination *Sci. Immunol*.10.1126/sciimmunol.abi6950 (2021).
65. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385:e85 DOI: 10.1056/NEJMoa2114228
66. Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, et al.: Protection of previous SARS-CoV-2 infection is similar to that of BNT162b2 vaccine protection: a three-month nationwide experience from Israel [Pre-Print]. *medRxiv*. 2021, 10.1101/2021.04.20.21255670
67. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y, et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(48):20365-20370. doi:10.1073/pnas.0911580106
68. 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;181(7):1489-1501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
69. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1724-1734. doi:10.1056/NEJMoa2026116
70. Gussarow D, Bonifacius A, Cossmann A, et al. Long-Lasting Immunity Against SARS-CoV-2: Dream or Reality?. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:770381. Published 2021 Nov 25. doi:10.3389/fmed.2021.770381
71. Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. *medRxiv*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>
72. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med* 2022; 386:1207-1220. DOI: 10.1056/NEJMoa2118691

73. Hammerman A, Sergienko R, Friger M, et al. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(13):1221-1229. doi:10.1056/NEJMoa2119497
74. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect.* 2020; 82(4): e29-e30. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.023>
75. Hansen CH, Blicher A, Shelde AB e al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. 2021. Preprint
76. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet.* 2021;397(10280):1204-1212. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00575-4)
77. Harvey R, Rassen J, Kabelac C, et al. Real-world data suggest anti- body positivity to SARS-CoV-2 is associated with a decreased risk of future infection. medRxiv; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.18.20248336>
78. Haveri A, Ekström N, Solastie A, et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. *Eur J Immunol.* 2021;51(12):3202-3213. doi:10.1002/eji.202149535
79. Houlihan CF Vora N Byrne T et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet.* 2020; 396: e6-e7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31484-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31484-7)
80. Hwang JY, Kim Y, Lee KM, Jang EJ, Woo CH, Hong CU, et al. Humoral and Cellular Responses to COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Infection-Naïve and -Recovered Korean Individuals. *Vaccines (Basel).* 2022 Feb 18;10(2):332. doi: 10.3390/vaccines10020332."
81. Ibarondo FJ, Hofmann C, Ali A, Ayoub P, Kohn DB, Yang OO. Previous Infection Combined with Vaccination Produces Neutralizing Antibodies with Potency against SARS-CoV-2 Variants. *mBio.* 2021;12(6):e0265621. doi:10.1128/mBio.02656-21
82. Interim Statement on COVID-19 vaccines in the context of the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 Variant from the WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC).
83. Israel A, Shenhar Y, Green I et al. Large-Scale Study of Antibody Titer Decay following BNT162b2 mRNA Vaccine or SARS-CoV-2 Infection. *Vaccines.* 2022; 10(1):64. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010064>
84. ISS, 18 febbraio 2022. Bollettino 18 febbraio 2022, variante Omicron dominante. Available at: https://www.iss.it/web/guest/cov19-cosa-fa-iss-varianti/-/asset_publisher/yJS4xO2fauqM/content/flash-survey-31-gennaio-2022-variante-omicron-al-99-?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId=6697267&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_redirect=https://www.iss.it/web/guest/cov19-cosa-fa-iss-varianti?p_p_id=com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId=6697267&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_cur=0&p_r_p_resetCur=false
85. ISS, COVID-19: Sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Aggiornamento nazionale 06/04/2022. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-aprile-2022.pdf
86. ISS, COVID-19: Sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Aggiornamento nazionale 09/02/2022. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_9-febbraio-2022.pdf
87. Jason Neidleman, Xiaoyu Luo, Matthew McGregor, Guorui Xie et a . mRNA vaccine-induced T cells respond identically to SARS-CoV-2 variants of concern but differ in longevity and

- homing properties depending on prior infection status *Elife*. 2021 Oct 12;10:e72619. doi: 10.7554/eLife.72619.
88. Jeffery-Smith A, et al. SARS-CoV-2-specific memory B cells can persist in the elderly despite loss of neutralising antibodies. *bioRxiv* 2021;2021.05.30.446322–32
 89. Jeffery-Smith A, Iyanger N, Williams SV, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26(5): 2100092. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.5.210009->
 90. Joob B, Wiwanitkit V. Expected Viscosity After COVID-19 Vaccination, Hyperviscosity and Previous COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211020833. doi: 10.1177/10760296211020833. PMID: 34142570; PMCID: PMC8216419.
 91. Jung JH, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescents for 8 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *medRxiv*. 2021;2021.03.04.21252658
 92. Juno JA, Tan HX, Lee WS, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(9):1428-1434. doi:10.1038/s41591-020-0995-0
 93. Kampf G The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing. *The Lancet* 2021; 11. <https://doi.org/10.1016/j.lanepi.2021.100272>
 94. Kared H, Redd AD, Bloch EM, et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e145476. doi:10.1172/JCI145476
 95. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*. 2022 Mar;603(7901):488-492. doi: 10.1038/s41586-022-04460-3. Epub 2022 Jan 31.
 96. Kojima N, Klausner JD. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):12-14. doi:10.1016/S1473-3099(21)00676-9
 97. Kojima N, Shrestha NK and Klausner JD et al. (2021), A Systematic Review of the Protective Effect of Prior SARS-CoV-2 Infection on Repeat Infection <https://dx.doi.org/10.1177%2F016327872111047932>
 98. Kojima N., Roshani A., Brobeck M., Baca A., Klausner J. D. (2021). Incidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection among previously infected or vaccinated employees. *medRxiv* . 10.1101/2021.07.03.21259976 [CrossRef]
 99. Kozlov M. Omicron's feeble attack on the lungs could make it less dangerous. *Nature*. 2022; 601: 177. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00007-8>
 100. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine *N Engl J Med*, 384 (14) (2021), pp. 1372-1374
 101. Krammer F, Srivastava K, the PARIS team, Viviana Simon. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a 1 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine *MedRxiv*. 2021; (2021.01.29.21250653) <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>
 102. Krutikov M, Palmer T, Tut G, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection according to baseline antibody status in staff and residents of 100 long term care facilities (VIVALDI study). *medRxiv*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21253110>
 103. Kuhlmann C, Mayer CK, Claassen M et al. I. Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Omicron Variant Despite Booster Dose of mRNA Vaccine. SSRN. 2021; Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3981711> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3981711>
 104. KW NG, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020;370(6522):1339-1343. doi:10.1126/science.abe1107
 105. Kwon D. This 'super antibody' for COVID fights off multiple coronaviruses [published online ahead of print, 2021 Jul 14]. *Nature*. 2021;10.1038/d41586-021-01917-9. doi:10.1038/d41586-021-01917-9

- 106.Lan FY, Sidossis A, Iliaki E, et al.. Continued Effectiveness of COVID-19 Vaccination among Urban Healthcare Workers during Delta Variant Predominance. medRxiv. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21265753>
- 107.Le Bert N, Clapham HE, Tan AT, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20202617. doi:10.1084/jem.20202617
- 108.Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 584, 457–462 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
- 109.Ledford H. 'Killer' immune cells still recognize Omicron variant. *Nature*. 2022; 601:307. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00063-0>
- 110.Ledford H. How severe are Omicron infections? *Nature*. 2021; 600: 577-578. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03794-8>
- 111.Leidi A, Koegler F, Dumont R, et al. Risk of Reinfection After Seroconversion to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Population-based Propensity-score Matched Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(4): 622-629. doi:10.1093/cid/ciab495
- 112.León TM, Dorabawila V, Nelson L et al. COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis - California and New York, May-November 2021 doi: 10.15585/mmwr.mm7104e1. 2022 Jan 28; 71(4):125-131.
- 113.Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study *Lancet Respir Med*. 2021; 9(7): 712-720, 10.1016/S2213-2600(21)00158-2
- 114.Levi R, Azzolini E, Pozzi C, et al. One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in individuals who have recovered from symptomatic COVID-19 *J Clin Invest*. 2021;131(12):e149154. <https://doi.org/10.1172/JCI149154>.
- 115.Li-na Yan, et al. Neutralizing Antibodies and Cellular Immune Responses Against SARS-CoV-2 Sustained One and a Half Years After Natural Infection. *Front Microbiol*. 2022 Mar 3;12:803031. doi: 10.3389/fmicb.2021.803031. eCollection 2021
- 116.Lineburg KE, Grant EJ, Swaminathan S, et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. *Immunity*. 2021;54(5):1055-1065.e5. doi:10.1016/j.immuni.2021.04.006
- 117.Lozano-Ojalvo D, Camara C, Lopez-Granados E et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals *Cell Rep*. 2021 Aug 24;36(8):109570. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109570. Epub 2021 Aug
- 118.Lozano-Rodríguez R, Valentín-Quiroga J, Avendaño-Ortiz J et al. Cellular and humoral functional responses after BNT162b2 mRNA vaccination differ longitudinally between naive and subjects recovered from COVID-19 *Cell Rep*. 2022 Jan 11;38(2):110235. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110235. Epub 2021 Dec 21.
- 119.Lucas C, et al. Delayed production of neutralizing antibodies correlates with fatal COVID-19. *Nat Med*. 2021;27:1178–86
- 120.Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection. medRxiv. 2020; (published online Nov 19). <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>
- 121.Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N. Engl J Med*. 2021; 384(6): 533-540. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034545>
- 122.Lyski ZL, Brunton AE, Strnad MI, et al Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Specific Memory B Cells From Individuals With Diverse Disease Severities Recognize SARS-CoV-2 Variants of Concern. PMID: 34865053 PMCID: PMC8922005 (available on 2022-12-01) DOI: 10.1093/infdis/jiab585

123. Mahajan, S., Kode, V., Bhojak, K. et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *Sci Rep* 11, 13164 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92521-4>
124. Majdoubi A, Michalski C, O'Connell SE, et al. A majority of uninfected adults show preexisting antibody reactivity against SARS-CoV-2. *JCI Insight*. 2021;6(8):e146316. Published 2021 Apr 22. doi:10.1172/jci.insight.146316
125. Marit J van Gils 1, Hugo D G van Willigen 1, Elke Wynberg 1 2, Alvin X Han et al. A single mRNA vaccine dose in COVID-19 patients boosts neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and variants of concern. *Cell Rep Med*. 2021 Dec 14;3(1):100486. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100486. eCollection 2022 Jan 18.
126. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020;370(6512):89-94. doi:10.1126/science.abd3871
127. Mathioudakis AG, Ghrew M, Ustianowski A et al. Self-reported real-world safety and reactogenicity of COVID-19 vaccines: an international vaccine-recipient survey. *MedRxiv* 2021; 2021.02.26.21252096. doi: 10.1101/2021.02.26.21252096.
128. Maya MN Pool et al, SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans. *SCIENCE IMMUNOLOGY* • 7 Oct 2021 • Vol 6, Issue 65 • DOI: 10.1126/sciimmunol.abl9105
129. Mazzoni et al. SARS-CoV-2 Spike-Specific CD4+ T Cell Response Is Conserved Against Variants of Concern, Including Omicron. *Front. Immunol.*, 26 January 2022 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.801431>
130. McGonagle DG. Health-care workers recovered from natural SARS-CoV-2 infection should be exempt from mandatory vaccination edicts. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e170. doi:10.1016/S2665-9913(22)00038-8
131. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *The Lancet* volume 21, issue 7, P939-949, July 01, 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3)
132. Mishra BK, Bhattacharya D, Kshatri JS, et al. Natural immunity against COVID-19 significantly reduces the risk of reinfection: findings from a cohort of sero-survey participants. *medRxiv* 2021.07.19.21260302; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260302>
133. Murchu E, Byrne P, Carty PG, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. *Rev Med Virol*. 2022;32(1):e2260. <https://doi.org/10.1002/rmv.2260>
134. Nelde A., et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat. Immunol*. 2021;22:74-85
135. Nguyen-Contant P, Embong AK, Kanagaiah P, et al. S Protein-Reactive IgG and Memory B Cell Production after Human SARS-CoV-2 Infection Includes Broad Reactivity to the S2 Subunit. *mBio*. 2020;11(5):e01991-20. Published 2020 Sep 25. doi:10.1128/mBio.01991-20
136. Ni L, Ye F, Cheng ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971-977.e3. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.023
137. Niedleman J, Luo X, McGregor M et al. mRNA vaccine-induced T cells respond identically to SARS-CoV-2 variants of concern but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status. *Elife*. 2021 Oct 12;10:e72619. doi: 10.7554/eLife.72619.
138. Nielsen SS, Vibholm LK, Monrad I, et al. SARS-CoV-2 elicits robust adaptive immune responses regardless of disease severity. *EBioMedicine*. 2021;68:103410. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103410
139. Nordstrom P., et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00143-8/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00143-8/fulltext#%20)
140. NY Gov, 2022. Available at <https://coronavirus.health.ny.gov/covid-19-reinfection-data>

141. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG. Comparative Analysis of the Risks of Hospitalisation and Death Associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) Variants in England. 2022. Preprint. <https://doi.org/10.17863/CAM.81883>
142. Ortega, N., Ribes, M., Vidal, M. et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat Commun* 12, 4740 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24979-9>
143. OW NG, Chia A, Tan AT, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*. 2016;34(17):2008-2014. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.063
144. Pajon R, Paila YD, Girard B, et al. Initial analysis of viral dynamics and circulating viral variants during the mRNA-1273 Phase 3 COVE trial. *Nat Med* 28, 823–830 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01679-5>
145. Perez G, Banon T, Gazit S, et al. A 1 to 1000 SARS-CoV-2 reinfection proportion in members of a large healthcare provider in Israel: a preliminary report. medRxiv; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.06.21253051>
146. Petersen MS, Hansen CB, Kristiansen MF, et al. SARS-CoV-2 Natural Antibody Response Persists for at Least 12 Months in a Nationwide Study From the Faroe Islands. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(8):ofab378. Published 2021 Jul 15. doi:10.1093/ofid/ofab378
147. phmpt.org cumulative analysis of post-authorization adverse event, 28-FEB-2021. Available at: <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>
148. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13520. doi:10.1111/eci.13520
149. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2022;602(7898):671-675. doi:10.1038/s41586-021-04389-z
150. Poukka E, Baum U, Palmu AA, et al. Cohort study of Covid-19 vaccine effectiveness among healthcare workers in Finland, December 2020 - October 2021, *Vaccine*, 2022; 40(5): 701-705, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.032>.
151. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nat Med* 27, 2127–2135 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>
152. Prunas O, Warren JL, Crawford FW, et al. Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel. Preprint. medRxiv. 2021;2021.07.13.21260393. Published 2021 Dec 20. doi:10.1101/2021.07.13.21260393
153. Public Health European commission; Union Register of Medical Products: Product information (2022)
154. Puhach O, Adea K, Hulo N, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2022 Apr 8]. *Nat Med*. 2022;10.1038/s41591-022-01816-0. doi:10.1038/s41591-022-01816-0
155. Puya-Dehgani-Mobaraki, Chao Wang, Alessandro Floridi, Emanuela Floridi et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in recovered COVID-19 individuals at 18 months and the impact of two-dose BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA vaccination on the antibody response. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.18.22269349>
156. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Patients Undergoing Serial Laboratory Testing, *Clin Infect Dis*. 2022; 74(2):294–300, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab345>
157. Radbruch A, Chang HD. A long-term perspective on immunity to COVID. *Nature*. 2021;595(7867):359-360. doi:10.1038/d41586-021-01557-z
158. Rank A, Tzortzini A, Kling E, et al. One Year after Mild COVID-19: The Majority of Patients Maintain Specific Immunity, But One in Four Still Suffer from Long-Term Symptoms. *J Clin Med*. 2021;10(15):3305. Published 2021 Jul 27. doi:10.3390/jcm10153305
159. Raw RK, Kelly CA, Rees J, Wroe C, Chadwick DR. Previous COVID-19 infection, but not Long-COVID, is associated with increased adverse events following BNT162b2/Pfizer

- vaccination. *J Infect.* 2021 Sep;83(3):381-412. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.035. Epub 2021 May 29. PMID: 34062184; PMCID: PMC8164507.
160. Read AF, Baigent SJ, Powers C, et al. (2015) Imperfect vaccination can enhance the transmission of highly virulent pathogens. *PLoS biology*, 13(7), e1002198.
 161. Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Pekosz A, Laeyendecker O, Abel B, Fehlings M, Quinn TC, Tobian AA. CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Feb 12:2021.02.11.21251585. doi: 10.1101/2021.02.11.21251585. Update in: *Open Forum Infect Dis.* 2021 Mar 30;8(7):ofab143. PMID: 33594378; PMCID: PMC7885937.
 162. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination. 2021. Preprint
 163. Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. *Immunity.* 2020;53(5):925-933.e4. doi:10.1016/j.immuni.2020.10.004
 164. Rishi R, Goel, Sokratis A, Apostolidis, Mark M, Painter et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARSCoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination *Sci. Immunol.*10.1126/sciimmunol.abi6950 (2021).
 165. Roanne Keeton 1 2, Marius B Tincho 1 2, Amkele Ngomti 1 2, Richard Baguma et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature.* 2022 Mar;603(7901):488-492. doi: 10.1038/s41586-022-04460-3. Epub 2022 Jan 31.
 166. Roberto Lozano-Rodríguez 1, Jaime Valentín-Quiroga 1, José Avendaño-Ortiz et al Cellular and humoral functional responses after BNT162b2 mRNA vaccination differ longitudinally between naïve and subjects recovered from COVID-19 *Cell Rep.* 2022 Jan 11;38(2):110235. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110235. Epub 2021 Dec 21.
 167. Rodda LB, , et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell.* 2021;184:169–83. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029
 168. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell.* 2022;185(6):1025-1040.e14. doi:10.1016/j.cell.2022.01.018
 169. Ronchini C, Gandini S, Pasqualato S, et al. Lower probability and shorter duration of infections after COVID-19 vaccine correlate with anti-SARS-CoV-2 circulating IgGs. *PLoS One.* 2022;17(1):e0263014. Published 2022 Jan 31. doi:10.1371/journal.pone.0263014
 170. Rössler A, Knabl L, von Laer D et al. Neutralization profile of Omicron variant convalescent individuals. 2022. Preprint
 171. Rydyznski Moderbacher C, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020;183:996–1012. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038–5
 172. Sarraf TR, Maity S, Ghosh A et al. Immunity to COVID-19 in India through vaccination and natural infection (Preprint) *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21266055>
 173. Sasikala M, Shashidhar J, Deepika G et al. Immunological memory and neutralizing activity to a single dose of COVID-19 vaccine in previously infected individuals. *Int J Infect Dis.* 2021 Jul;108:183-186. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.034. Epub 2021 May 19.
 174. Satwik R, Satwik A, Katoch S, Saluja S: ChAdOx1 nCoV-19 effectiveness during an unprecedented surge in SARS COV-2 infections. *Eur J Intern Med.* 2021, 10.1016/j.ejim.2021.08.005
 175. Schulien I, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. *Nat. Med.* 2020;181:1489–8
 176. Seneff S, Kyriakopoulos, Nigh G et al. Innate Immune Suppression by SARS-CoV-2 mRNA Vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes and microRNAs. 2022. Preprint. DOI: 10.22541/au.164276411.10570847/v1
 177. Servellita V, Morris MK, Sotomayor-Gonzalez A et al. Predominance of antibody-resistant SARS-CoV-2 variants in vaccine breakthrough cases from the San Francisco Bay Area, California. *Nat Microbiol* 7, 277–288 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41564-021-01041-4>

178. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007
179. Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns [published correction appears in *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):644]. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):457-458. doi:10.1038/s41577-020-0389-z
180. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.*, 11 October 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714170>
181. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(10):1882-1886. doi:10.1093/cid/ciab234
182. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. *Cureus*. 2021 Equivalency of Protection from Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis, 2021 Oct 28;13(10):e19102. doi: 10.7759/cureus.19102.
183. Sherina N, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. *Medicines*. 2021;2:281-95
184. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS et al. (2021). Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals. *medRxiv* . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v2>
185. Smetana J, Chlibek R, Hanovcova I, et al. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination - Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170257. Published 2017 Jan 13. doi:10.1371/journal.pone.0170257
186. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med*. 2013;19(10):1305-1312. doi:10.1038/nm.3350
187. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. 2021, American Association for the Advancement of Science
188. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med*. 2021;13(577):eabd2223. doi:10.1126/scitranslmed.abd2223
189. Sui Y, Bekele Y and Berzofsky J.A. Potential SARS-CoV-2 Immune Correlates of Protection in Infection and Vaccine Immunization. *Pathogens* 2021, 10(2), 138; <https://doi.org/10.3390/pathogens10020138>
190. Swadling L, Diniz MO, Schmidt NM, et al. Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature* 601, 110-117 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04186-8>
191. Syed MA, Alnuaimi AS, Qotba HA, SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk: a prospective cohort study, *IJID Regions*. 2022; 2:21-23, <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.02.005>.
192. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108665. doi: 10.1016/j.clim.2021.108665. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33429060; PMCID: PMC7833091.
193. Tan AT, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 2021;53:108728-13. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728
194. Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4 + and CD8 + T cell reactivity in infected or vaccinated individuals *Cell Rep Med* 2021 Jul 20;2(7):100355. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100355. Epub 2021 Jul 2.
195. Tarke A, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *Cell Rep. Med*. 2021;2:100204
196. Tarke A, Sidney J, Methot N et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4 + and CD8 + T cell reactivity in infected or vaccinated individuals *Cell Rep Med* 2021 Jul 20;2(7):100355. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100355. Epub 2021 Jul 2.

197. Tomás M León, Vajeera Dorabawila, Lauren Nelson et al COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis - California and New York, May–November 2021 doi: 10.15585/mmwr.mm7104e1. . 2022 Jan 28;71(4):125–131. PMID: 35085222 DOI: 10.15585/mmwr.mm7104e1
198. Tré-Hardy M, Cupaiolo R, Papeux E, et al. Reactogenicity, safety and antibody response, after one and two doses of mRNA-1273 in seronegative and seropositive healthcare workers J Infect. 2021 Aug; 83(2): 237–279 doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.025
199. Tresa Rani Sarraf, Shreyasi Maity, Arjun Ghosh, Suchandan Bhattacharjee, Arijit Pani, Kaushik Saha, Dhruvajoyti Chattopadhyay, Gourisankar Ghosh, Malini Sen. Immunity to COVID-19 in India through vaccination and natural infection (Preprint) MedRx doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21266055>
200. Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S. Self-organized criticality theory of autoimmunity. PLoS One. 2009 Dec 31;4(12):e8382. doi: 10.1371/journal.pone.0008382. PMID: 20046868; PMCID: PMC2795160.
201. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature. 2021;595(7867):421–425. doi:10.1038/s41586-021-03647-4
202. Vaccines and related biological products advisory committee meeting, December 10, 2020; FDA briefing document; Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. (2020). Accessed: September 13, 2021: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
203. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, December 17, 2020; FDA Briefing Document; Moderna COVID-19 Vaccine. (2020). Accessed: September 13, 2021: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
204. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, February 26, 2021 FDA Briefing Document; Janssen Ad26.COVID-19 Vaccine for the Prevention of COVID-19. (2021). Accessed: September 13, 2021: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.
205. Van Gils MJ, Van Willigen HDG, Wynberg E et al. A single mRNA vaccine dose in COVID-19 patients boosts neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and variants of concern. Cell Rep Med. 2021 Dec 14;3(1):100486. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100486. eCollection 2022 Jan 18.
206. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2021;181(10):1407–1408. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2959
207. Wadman M. Having SARS-CoV-2 once confers much greater immunity than a vaccine—but vaccination remains vital. Science doi: 10.1126/science.abm1207
208. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science. 2020;370(6521):1227–1230. doi:10.1126/science.abd7728
209. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. JAMA Pediatr. Published online April 01, 2022. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.0945
210. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. Clin Infect Dis. 2020;71(10):2688–2694. doi:10.1093/cid/ciaa721
211. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature. 2021;595(7867):426–431. doi:10.1038/s41586-021-03696-9
212. Wanwisa D, Jiandong H, Daming Z et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. Science D. 2022; 185 (3): 467–484. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.046>
213. Wei J, Matthews PC, Stoesser N, et al. Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population. Nat Commun. 2021;12(1):6250. Published 2021 Oct 29. doi:10.1038/s41467-021-26479-2

214. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, 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(48):eabd2071. doi:10.1126/sciimmunol.abd2071
215. Welsh RM, Selin LK. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(6):417-426. doi:10.1038/nri820
216. Westerhuis B. M. et al. Homologous and heterologous antibodies to coronavirus 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS, MERS and SARS-CoV-2 antigens in an age stratified cross-sectional serosurvey in a large tertiary hospital in The Netherlands Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.08.21.20177857> (2020).
217. Wilkinson TM, Li CK, Chui CS, et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat Med.* 2012;18(2):274-280. Published 2012 Jan 29. doi:10.1038/nm.2612
218. Wolter N, Jassat W, Walaza S et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *The Lancet.* 2022; 399: 437-44
219. Worldometers.com: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/italy/>
220. Wrammert J, Koutsonanos D, Li GM, et al. Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection [published correction appears in *J Exp Med.* 2011 Feb 14;208(2):411]. *J Exp Med.* 2011;208(1):181-193. doi:10.1084/jem.20101352
221. Xinhua Chen 1, Zhiyuan Chen 1, Andrew S Azman et al. Neutralizing Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants Induced by Natural Infection or Vaccination: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 1;74(4):734-742. doi: 10.1093/cid/ciab646.
222. Yang Y, Yang M, Peng Y, et al. Longitudinal analysis of antibody dynamics in COVID-19 convalescents reveals neutralizing responses up to 16 months after infection. *Nat Microbiol.* 2022;7(3):423-433. doi:10.1038/s41564-021-01051-2
223. Yao L, Wang GL, Shen Y, et al. Persistence of Antibody and Cellular Immune Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients Over Nine Months After Infection. *J Infect Dis.* 2021;224(4):586-594. doi:10.1093/infdis/jiab25
224. Yu J, Collier A, Rowe M. Comparable Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants. 2022 (Preprint) doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.06.22270533>
225. Yu X, Tsibane T, McGraw PA, et al. Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors [published correction appears in *Nature.* 2012 Oct 25;490(7421):570]. *Nature.* 2008;455(7212):532-536. doi:10.1038/nature07231
226. Yu Y, Esposito D, Kang Z, et al. mRNA vaccine-induced antibodies more effective than natural immunity in neutralizing SARS-CoV-2 and its high affinity variants. *Sci Rep.* 2022;12(1):2628. Published 2022 Feb 16. doi:10.1038/s41598-022-06629-2
227. Zappa M, Verdecchia P, Spanevello A, Visca D, Angeli F. Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med.* 2021 Aug;90:111-113. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.013. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34158234; PMCID: PMC8206586.
228. Zuo J, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol.* 2021;22:620-6. doi: 10.1038/s41590-021-00902-8