

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

# Memoria inmunológica para SARS-CoV-2 evaluada hasta 8 meses después de la infección

Ver perfil ORCID Jennifer M. Dan<sup>1, 2, \*</sup>, Ver perfil ORCID José Mateus<sup>1, \*</sup>, Ver perfil ORCID Yu Kato<sup>1, \*</sup>, Ver perfil ORCID Kathryn M. Hastie<sup>1</sup>, Ver perfil ORCID Esther Dawen Yu<sup>1</sup>, Caterina E. Faliti<sup>1</sup>, Ver perfil ORCID Alba Grifoni<sup>1</sup>, Ver perfil ORCID Sydney I. Ramírez<sup>1,2</sup>, Ver perfil orcid Sonya Haupt<sup>1</sup>, Ver perfil ORCID April Frazier<sup>1</sup>, Catherine Nakao<sup>1</sup>, Ver perfil ORCID Vamseedhar Rayaprolu<sup>1</sup>, Ver perfil ORCID Stephen A. Rawlings<sup>2</sup>, Ver perfil ORCID Bjoern Peters<sup>1,3</sup>, Ver perfil ORCID Florian Krammer<sup>4</sup>, Ver perfil orcid Viviana Simon<sup>4,5,6</sup>, Ver perfil ORCID Erica Ilmann Sapphire<sup>1,2</sup>, Ver perfil ORCID Davey M. Smith<sup>2</sup>, Ver perfil orcid Daniela Weiskopf<sup>1,†</sup>, Ver perfil ORCID Alessandro Sette<sup>1,2,†</sup>, Ver perfil ORCID Shane Crotty<sup>1,2,†</sup>

Ver todos los autores y afiliaciones *Ciencia* 05 Feb 2021: Vol. 371, Número 6529, eabf4063 DOI: 10.1126/science.abf4063

## Memoria variable

La memoria inmune contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ayuda a determinar la protección contra la reinfección, el riesgo de enfermedad y la eficacia de la vacuna. Utilizando 188 casos humanos en todo el rango de gravedad de COVID-19, Dan *et al.* datos transversales analizados que describen la dinámica de las células B de memoria SARS-CoV-2, las células CD8<sup>+</sup> T y las células CD4<sup>+</sup> T durante más de 6 meses después de la infección. Los autores encontraron un alto grado de heterogeneidad en la magnitud de las respuestas inmunes adaptativas que persistieron en la fase de memoria inmune al virus. Sin embargo, la memoria inmune en tres compartimentos inmunológicos permaneció medible en más del 90% de los sujetos durante más de 5 meses después de la infección. A pesar de la heterogeneidad de las respuestas inmunes, estos resultados muestran que la inmunidad duradera contra la enfermedad secundaria COVID-19 es una posibilidad para la mayoría de las personas.

*Ciencia*, este número p. [eabf4063](https://doi.org/10.1126/science.abf4063)

## Resumen estructurado

### Introducción

La memoria inmunológica es la base para una inmunidad protectora duradera después de infecciones o vacunas. La duración de la memoria inmunológica después de la infección grave por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2) y covid-19 no está clara. La memoria inmunológica puede consistir en células B de memoria, anticuerpos, memoria CD4<sup>+</sup> células T, y/o memoria CD8<sup>+</sup> células T. El conocimiento de la cinética y las interrelaciones entre esos cuatro tipos de memoria en

los seres humanos es limitado. Entender la memoria inmune al SARS-CoV-2 tiene implicaciones para entender la inmunidad protectora contra el COVID-19 y evaluar el curso futuro probable de la pandemia COVID-19.

## **Fundamento**

Es probable que sea necesario evaluar la memoria inmune específica del virus durante al menos un período de 6 meses para determinar la durabilidad de la memoria inmune al SRAS-CoV-2. Dada la evidencia de que los anticuerpos, las células CD4<sup>+</sup> T y las células CD8<sup>+</sup> T pueden participar en inmunidad protectora al SARS-CoV-2, medimos anticuerpos específicos de antígenos, células B de memoria, células CD4<sup>+</sup> T y células CD8<sup>+</sup> T en la sangre de sujetos que se recuperaron de COVID-19, hasta 8 meses después de la infección.

## **Resultados**

El estudio incluyó 254 muestras de 188 casos de COVID-19, incluyendo 43 muestras a los 6 a 8 meses después de la infección. Cincuenta y un sujetos en el estudio proporcionaron muestras longitudinales de sangre, lo que permitió análisis transversales y longitudinales de la memoria inmune específica del SRAS-CoV-2. Los anticuerpos contra el pico SARS-CoV-2 y el dominio de unión a receptores (RBD) disminuyeron moderadamente durante 8 meses, comparables a varios otros informes. Las células de memoria B contra el aumento del SARS-CoV-2 en realidad aumentaron entre 1 mes y 8 meses después de la infección. Memoria CD8<sup>+</sup> células T y memoria CD4<sup>+</sup> células T declinó con una vida media inicial de 3 a 5 meses. Este es el estudio más grande específico de antígenos hasta la fecha de los cuatro tipos principales de memoria inmune para cualquier infección viral.

Entre las respuestas de anticuerpos, la inmunoglobulina de pico G (IgG), RBD IgG y los titers de anticuerpos neutralizantes exhibieron cinética similar. Spike IgA todavía estaba presente en la gran mayoría de los sujetos a los 6 a 8 meses después de la infección. Entre las respuestas de células B de memoria, IgG era el isotipo dominante, con una población menor de células B de memoria IgA. Las células B de memoria IgM parecían ser de corta duración. Cd8<sup>+</sup> células T y memoria celular CD4<sup>+</sup> T se midió para todas las proteínas SARS-CoV-2. Aunque ~70% de los individuos poseían memoria celular CD8<sup>+</sup> T detectable a 1 mes después de la infección, esa proporción disminuyó a ~50% por 6 a 8 meses después de la infección. Para la memoria celular CD4<sup>+</sup> T, el 93% de los sujetos tenían memoria SARS-CoV-2 detectable a 1 mes después de la infección, y la proporción de sujetos positivos para las células CD4<sup>+</sup> T (92%) permaneció alto entre 6 y 8 meses después de la infección. También se mantuvieron las células CD4<sup>+</sup> T de memoria específica de picos SARS-CoV-2 con capacidad especializada para ayudar a las células B [células T folicular helper (T<sub>FH</sub>)] .

Los diferentes tipos de memoria inmune tenían cinética distinta, lo que resultaba en interrelaciones complejas entre la abundancia de células T, células B y memoria inmune de anticuerpos a lo largo del tiempo. Además, se observó una heterogeneidad sustancial en la memoria del SRAS-CoV-2.

## **Conclusión**

Memoria inmune sustancial se genera después de COVID-19, involucrando los cuatro tipos principales de memoria inmune. Alrededor del 95% de los sujetos retuvieron la memoria inmune a ~6 meses después de la infección. Los titers de anticuerpos circulantes no eran predictivos de la memoria celular T. Por lo tanto, las pruebas serológicas simples para anticuerpos SARS-CoV-2 no reflejan la riqueza y durabilidad de la memoria inmune al SARS-CoV-2. Este trabajo amplía nuestra comprensión de la memoria inmune en los seres humanos. Estos resultados tienen implicaciones para la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 y el COVID-19 recurrente.

- [Descargar imagen de alta res](#)
- [Abrir en nueva pestaña](#)
- [Descargar Powerpoint](#)

**La memoria inmunológica consiste en anticuerpos, células de memoria B, memoria CD8<sup>+</sup> células T, y células CD4<sup>+</sup> T de memoria.**

Este estudio examinó todos los tipos de memoria inmune específica del virus contra el SARS-CoV-2 en sujetos covid-19. Memoria inmune robusta se observó en la mayoría de los individuos.

## Abstracto

Entender la memoria inmune al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es fundamental para mejorar el diagnóstico y las vacunas y para evaluar el curso futuro probable de la pandemia COVID-19. Analizamos múltiples compartimentos de memoria inmune circulante al SARS-CoV-2 en 254 muestras de 188 casos de COVID-19, incluyendo 43 muestras a  $\geq 6$  meses después de la infección. La inmunoglobulina G (IgG) de la proteína spike fue relativamente estable durante más de 6 meses. Las células B de memoria específicas de picos eran más abundantes a los 6 meses que a 1 mes después de la aparición del síntoma. Las células CD4<sup>+</sup> T específicas del SARS-CoV-2 y las células CD8<sup>+</sup> T disminuyeron con una vida media de 3 a 5 meses. Al estudiar anticuerpos, células B de memoria, células CD4<sup>+</sup> T y memoria celular CD8<sup>+</sup> T al SARS-CoV-2 de una manera integrada, observamos que cada componente de la memoria inmune SARS-CoV-2 mostraba cinética distinta.

### INSCRÍBETE EN EL ETOC CIENTÍFICO

Obtener el último número de *ciencia* entregado directamente a usted!

Correo electrónico

La enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), es una enfermedad grave que ha dado lugar a una morbilidad y mortalidad mundial generalizadas. Los seres humanos fabrican anticuerpos específicos del SARS-CoV-2, células CD4<sup>+</sup> T y células CD8<sup>+</sup> T en respuesta a la infección sars-cov-2 (1–4). Estudios de pacientes con COVID-19 agudos y convalecientes han observado que las respuestas de las células T están asociadas con la enfermedad reducida(5–7), lo que sugiere que la infección primaria SARS-CoV-2-

específica CD4<sup>+</sup> T y las respuestas de células CD8<sup>+</sup> T puede ser importante para el control y la resolución de la infección primaria SARS-CoV-2. La inmunidad innata ineficaz se ha asociado fuertemente con la falta de control de la infección primaria sars-cov-2 y un alto riesgo de COVID-19 fatal(8–12), acompañado de inmunopatología celular innata (13–18). Los anticuerpos neutralizantes generalmente no se han correlacionado con la disminución de la gravedad de la enfermedad covid-19(5, 19, 20),que también se observó para el síndrome respiratorio de Oriente Medio(MERS), causado por MERS-CoV (21). En su lugar, los anticuerpos neutralizantes se asocian con inmunidad protectora contra la infección secundaria con SARS-CoV-2 o SARS-CoV en primates no humanos (3, 22–25). La transferencia pasiva de anticuerpos neutralizantes antes de la infección (imitando condiciones preexistentes tras la exposición secundaria) limita eficazmente la infección de las vías respiratorias superiores (URT), la infección de las vías respiratorias inferiores (pulmón) y la enfermedad sintomática en modelos animales (26–28). La transferencia pasiva de anticuerpos neutralizantes proporcionados después del inicio de la infección en seres humanos ha tenido efectos más limitados sobre el COVID-19 (29, 30), consistente con un papel sustancial para las células T en el control yaclaramiento de una infección en curso sars-cov-2. Por lo tanto, estudiar anticuerpos, células B de memoria,células CD4<sup>+</sup> T, y memoria celular CD8<sup>+</sup> T a SARS-CoV-2 de una manera integrada es probablemente importante para entender la durabilidad de la inmunidad protectora contra COVID-19 generada por la infección primaria SARS-CoV-2 (1, 19, 31).

Mientras que la esterilización de la inmunidad contra los virus sólo puede lograrse mediante anticuerpos neutralizantes de alto nivel, la protección exitosa contra la enfermedad clínica o la muerte puede lograrse mediante varios otros escenarios de memoria inmune. Los posibles mecanismos de protección inmunológica pueden variar según la cinética relativa de las respuestas a la memoria inmune y la infección. Por ejemplo, la hepatitis clínica después de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se previene mediante la memoria inmune provocada por la vacuna incluso en ausencia de anticuerpos circulantes, debido al curso relativamente lento de la enfermedad de VHB (32, 33). El curso relativamente lento de COVID-19 grave en humanos [mediana 19 días después del inicio del síntoma (PSO) para casos mortales (34)] sugiere que la inmunidad protectora contra COVID-19 secundario sintomático o grave puede implicar compartimentos de memoria como células T de memoria circulante y células B de memoria (que pueden tardar varios días en reactivarse y generar respuestas de células T de recuperación y/o respuestas de anticuerpos anamnésicos) (19, 21, 31).

La memoria inmune, ya sea por infección primaria o inmunización, es la fuente de inmunidad protectora de una infección posterior (35–37). Así, el desarrollo de la vacuna COVID-19 se basa en la memoria inmunológica (1, 3). A pesar del estudio intensivo, la cinética, la duración y la evolución de la memoria inmune en los seres humanos a la infección o la inmunización no son en general predecibles sobre la base de la fase efectora inicial, y las respuestas inmunes en los momentos cortos después de la resolución de la infección no son muy predictivas de la memoria a largo plazo (38–40). Por lo tanto, la evaluación de las respuestas durante un intervalo de 6 meses o más generalmente es necesaria para determinar la durabilidad de la memoria inmune.

Una comprensión exhaustiva de la memoria inmune al SARS-CoV-2 requiere la evaluación de sus diversos componentes, incluyendo células B, células CD8<sup>+</sup> T, y células CD4<sup>+</sup> T, ya que estos diferentes tipos de células pueden tener cinética de memoria inmune que son relativamente independientes entre sí. Comprender las complejidades de la memoria inmune al SRAS-CoV-2 es clave para obtener información sobre la probabilidad de durabilidad de la inmunidad protectora contra la reinfección con sars-cov-2 y enfermedad secundaria COVID-19. En este estudio, evaluamos la memoria inmune de las tres ramas de inmunidad adaptativa (células CD4<sup>+</sup> T, células CD8<sup>+</sup> T e inmunidad humoral) en un estudio predominantemente transversal de 188 casos recuperados de COVID-19, que se extiende hasta 8 meses después de la infección. Las conclusiones tienen implicaciones para la inmunidad contra el COVID-19 secundario y, por lo tanto, el posible curso futuro de la pandemia (41, 42).

## Cohorte COVID-19

Reclutamos a 188 personas con COVID-19 para este estudio. Los sujetos (80 hombres, 108 mujeres) representaron una gama de casos asintomáticos, leves, moderados y graves covid-19 (Cuadro 1) y fueron reclutados en múltiples sitios en los Estados Unidos. La mayoría de los sujetos eran de California o Nueva York. La mayoría de los sujetos tenían un caso "leve" de COVID-19, sin necesidad de hospitalización. El 93% de los sujetos nunca fueron hospitalizados por COVID-19; El 7% de los sujetos fueron hospitalizados, algunos de los cuales requirieron atención de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Tabla 1). Esta distribución de la gravedad del caso fue consistente con la distribución general de la gravedad de la enfermedad sintomática entre los casos de COVID-19 en los Estados Unidos. El estudio consistió principalmente en casos de enfermedad sintomática (97%, Tabla 1), debido a la naturaleza del diseño de reclutamiento del estudio. Las edades temáticas oscilaron entre los 19 y los 81 años (Tabla 1). La mayoría de los sujetos proporcionaron una muestra de sangre en un solo punto de tiempo, entre 6 y 240 días de PSO (Tabla 1), con 43 muestras a  $\geq 6$  meses de PSO (178 días o más). Además, 51 sujetos en el estudio proporcionaron muestras longitudinales de sangre durante una duración de varios meses (dos a cuatro puntos de tiempo; Tabla 1), que permite la evaluación longitudinal de la memoria inmune en un subconjunto de la cohorte.

### Tabla 1 Características del participante.

Vea esta tabla:

- [Ver ventana emergente](#)
- [Ver en línea](#)

## Sars-CoV-2 anticuerpos circulantes con el tiempo

La gran mayoría de los individuos infectados por el SRAS-CoV-2 se encuentran seroconvertidos, al menos durante una duración de meses (1, 2, 4, 43–45). Las tasas de seroconversión oscilan entre el 91 y el 99% en estudios grandes (44, 45). Las evaluaciones de durabilidad de los títulos de anticuerpos circulantes en la Fig. 1 se basaron en datos  $\geq 20$  días PSO, con la gráfica del modelo de ajuste de curva mejor

ajustado que se muestra en azul (ver materiales y métodos). Se midieron los títulos de ensayo inmunoglobulina G (IgG) vinculado a la enzima sars-CoV-2 en plasma para todos los sujetos de esta cohorte ([Fig. 1, A y B](#)). También se midió el dominio de unión de receptores de pico (RBD) IgG ([Fig. 1, C y D](#)), ya que rbd es el objetivo de la mayoría de los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 ([4, 27, 46, 47](#)). Sars-CoV-2 pseudovirus (PSV)–neutralizando los títulos de anticuerpos se midieron en todos los sujetos ([Fig. 1, E y F](#)). También se midieron los títulos ELISA de punto final de Nucleocapsid (N) IgG para todos los sujetos ([Fig. 1, G y H](#)), ya que el nucleocapsid es un antígeno común en los kits de prueba serológicas sars-cov-2 comerciales.

- [Descargar imagen de alta res](#)
- [Abrir en nueva pestaña](#)
- [Descargar Powerpoint](#)

### 1 Anticuerpos circulantes al SARS-CoV-2 con el tiempo.

(A) Pico transversal IgG de muestras de plasma sujeto COVID-19 ( $n = 228$ ). Modelo preferido de decaimiento continuo para la mejor curva de ajuste,  $t_{1/2} = 140$  días; IC del 95%: 89 a 325 días.  $R = -0,23$ ,  $p = 0,0006$ . (B) Pico longitudinal IgG ( $n = 51$ ),  $t$  promedio  $t_{1/2} = 103$  días; IC del 95%: 65 a 235 días. (C) RBD IgG transversal. Modelo preferido de decaimiento continuo para la mejor curva de ajuste,  $t_{1/2} = 83$  días; IC del 95%: 62 a 126 días.  $R = -0,36$ ,  $p < 0,0001$ . (D) RBD IgG longitudinal, promedio  $t_{1/2} = 69$  días; IC del 95%: 58 a 87 días. (E) Títors neutralizantes transversales del SCP-CoV-2 PSV. Modelo preferido de decaimiento de una fase (línea azul) para la curva de mejor ajuste,  $t$  inicial  $t_{1/2} = 27$  días; IC del 95%: 11 a 157 días.  $R = -0,32$ . Línea de ajuste de decaimiento continuo que se muestra como línea negra. (F) Títors longitudinales que neutralizan el PSV de sujetos infectados con SARS-CoV-2,  $t$  promedio  $t_{1/2} = 90$  días; IC del 95%: 70 a 125 días. (G) Nucleocapsid IgG transversal. Modelo preferido de decaimiento continuo para la mejor curva de ajuste,  $t_{1/2} = 68$  días; IC del 95%: 50 a 106 días.  $R = -0,34$ ,  $p < 0,0001$ . (H) Nucleocapsid longitudinal IgG, promedio  $t_{1/2} = 68$  días; IC 95%: 55 a 90 días. (I) Pinchazo transversal IgA. Modelo preferido de decaimiento de una fase (línea azul) para la mejor curva de ajuste,  $t$  inicial  $t_{1/2} = 11$  días; IC del 95%: 5 a 25 días.  $R = -0,30$ . Ajuste de decaimiento continuo que se muestra como línea negra. (J) Pico longitudinal IgA,  $t_{1/2} = 210$  días, 95% CI 126 a 627 días. (K) RBD IgA transversal. Modelo preferido de decaimiento de una fase (línea azul) para la mejor curva de ajuste,  $t$  inicial  $t_{1/2} = 27$  días; IC del 95%: 15 a 59 días.  $R = -0,45$ . Ajuste continuo de la línea de decaimiento que se muestra en negro. (L) RBD IgA longitudinal, promedio  $t_{1/2} = 74$  días; IC del 95%: 56 a 107 días. Para análisis transversales, sujetos infectados por el SRAS-CoV-2 (círculos blancos,  $n = 238$ ) y sujetos no expuestos (círculos grises,  $n = 51$ ). Para muestras longitudinales, sars-cov-2 sujetos ( $n = 51$ ). La línea negra punteada indica el límite de detección (LOD). La línea verde punteada indica el límite de sensibilidad (LOS) por encima de los controles no infectados. Los sujetos no expuestos se representan en gris, sujetos COVID en blanco. Registre los datos analizados en todos los casos. La línea azul gruesa representa la curva de mejor ajuste. Cuando se muestran dos curvas de ajuste, la delgada línea negra representa la curva de ajuste alternativa.

Los titers IgG de pico SARS-CoV-2 fueron relativamente estables de 20 a 240 días de PSO, al evaluar todos los temas covid-19 mediante análisis transversal (vida media  $t_{1/2}$  = 140 días, [Fig. 1A](#)). Los titers Spike IgG eran heterogéneos entre los sujetos (rango de 5 a 73.071; mediana 575), como se ha observado ampliamente ([45](#), [47](#)). Esto dio un amplio intervalo de confianza (CI) para el pico IgG  $t_{1/2}$  (IC del 95%: 89 a 325 días). Aunque las respuestas de anticuerpos pueden tener cinética de decaimiento subyacente más compleja, la curva de mejor ajuste fue una decadencia continua, probablemente relacionada con la heterogeneidad entre individuos. La cinética IgG nucleocapsida SARS-CoV-2 fue similar a la del pico IgG durante 8 meses ( $t_{1/2}$  68 días; IC del 95%: 50 a 106 días, [Fig. 1G](#)). Como enfoque complementario, utilizando muestras emparejadas del subconjunto de sujetos que donaron en dos o más puntos de tiempo, el pico calculado IgG titer promedio  $t_{1/2}$  fue de 103 días, (IC del 95%: 66 a 235 días; [1B](#)) y el núcleo IgG titer promedio  $t_{1/2}$  fue de 68 días, (IC 95%: 55 a 90 días; [1H](#)). El porcentaje de sujetos seropositivos para el pico IgG a 1 mes PSO (20 a 50 días) fue del 98% (54 de 55). El porcentaje de sujetos seropositivos para el pico IgG a 6 a 8 meses PSO ( $\geq 178$  días) fue del 90% (36 de 40).

El análisis transversal de los titers SARS-CoV-2 RBD IgG de 20 a 240 días pso dio un estimado  $t_{1/2}$  de 83 días (IC del 95%: 62 a 126 días; [1C](#)). Como enfoque complementario, volvimos a utilizar muestras emparejadas, que dieron un promedio  $de_{t_{1/2}}$  de 69 días (IC del 95%: 58 a 87 días; [1D](#)). El porcentaje de sujetos seropositivos para RBD IgG a los 6 a 8 meses PSO fue del 88% (35 de 40). Por lo tanto, el mantenimiento de titer RBD IgG coincidía en gran medida con el de spike IgG. Los títulos de neutralización del PSV SARS-CoV-2 en toda la cohorte coinciden en gran medida con los resultados de los títulos de unión SARS-CoV-2 RBD IgG ELISA ([Fig. 1, E y F](#)). Un modelo de decaimiento de una fase fue el mejor ajuste ( $P = 0.015$ , prueba F; decaimiento inicial  $t_{1/2}$  27 días, seguido de una fase de meseta extendida, [Fig. 1E](#)), mientras que un ajuste continuo de decaimiento dio un estimado  $t_{1/2}$  de 114 días ([Fig. 1E](#), línea negra). El análisis de puntos de tiempo emparejados de los títulos de neutralización del PSV dio un estimado  $t_{1/2}$  de 90 días, (IC del 95%: 70 a 125 días; [1F](#)). El porcentaje de sujetos seropositivos para los anticuerpos neutralizantes SARS-CoV-2 (titer  $\geq 20$ ) a 6 a 8 meses PSO fue del 90% (36 de 40). En particular, incluso los títulos de anticuerpos neutralizantes de baja circulación ( $\geq 1:20$ ) se asociaron con un grado sustancial de protección contra covid-19 en primates no humanos ([24](#), [48](#)). Por lo tanto, cantidades modestas de anticuerpos neutralizantes circulantes SARS-CoV-2 son de interés biológico en los seres humanos.

También se evaluaron los títulos de pico SARS-CoV-2 IgA ([Fig. 1, I y J](#)) y RBD IgA ([Fig. 1, K y L](#)). El análisis de puntos de tiempo emparejados del pico IgA titers produjo un estimado  $t_{1/2}$  de 210 días (95% CI 126 a 703 días, [Fig. 1J](#)). El análisis transversal del pico IgA se ajusta a un modelo corto de decaimiento de una fase con una fase de meseta extendida ( $t$  inicial  $t_{1/2}$  de 14 días, [Fig. 1I](#)). Rbd IgA circulante tenía un estimado inicial  $t_{1/2}$  de 27 días, decayendo en  $\sim 90$  días en la mayoría de los casos COVID-19 a niveles indistinguibles de los de controles no infectados ([Fig. 1K](#)), consistente con observaciones 3 meses PSO ([44](#), [49](#)). Mediante análisis de muestras emparejados, rbd IgA de larga duración se hizo en algunos temas, pero a menudo cerca del límite de sensibilidad (LOS) ([Fig. 1L](#)).

## Células de memoria SARS-CoV-2 B

Para identificar células B de memoria específicas del SARS-CoV-2, utilizamos sondas multimerizadas etiquetadas fluorescentemente para detectar células B específicas de espiga, RBD y nucleocapsido ([Fig. 2A](#) e higo. S1). Las células B de memoria de unión a antígenos (definidas como IgD<sup>-</sup> y/o CD27<sup>+</sup>) se distinguieron aún más según los isotipos de superficie Ig: IgM, IgG o IgA ([Fig. 2B](#) e fig. S1).

- [Descargar imagen de alta res](#)
- [Abrir en nueva pestaña](#)
- [Descargar Powerpoint](#)

### 2 Cinética de las respuestas celulares de memoria SARS-CoV-2 B.

(A) Gráficos de citometría de flujo de ejemplo que muestran patrones de tinción de sondas de antígeno SARS-CoV-2 en células de memoria B (ver higo. S1 para gating). Se muestra un donante no expuesto y tres sujetos convalecientes covid-19. Los números indican porcentajes. (B) Estrategias de Gating para definir células B de memoria específicas de picos IgM<sup>+</sup>, IgG<sup>+</sup>, o IgA<sup>+</sup> SARS-CoV-2. Las mismas estrategias de gating se utilizaron para células B específicas de RBD o nucleocapsid. (C) Análisis transversal de la frecuencia (porcentaje de cd19<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup> células B) del total específico de la espiga SARS-CoV-2 (IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup>, o IgA<sup>+</sup>) memoria B. Modelo cinético pseudo-primer orden para la mejor curva de ajuste ( $R = 0,38$ ). (D) Análisis longitudinal de células B de memoria específica de picos SARS-CoV-2. (E) Análisis transversal de células de memoria B específicas de SARS-CoV-2 RBD (IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup> o IgA<sup>+</sup>). Modelo polinomio de segundo orden para la mejor curva de ajuste ( $R = 0,46$ ). (F) Análisis longitudinal de células B de memoria específica de SARS-CoV-2 RBD. (G) Análisis transversal de células de memoria B específicas de nucleocapsidos SARS-CoV-2 (IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup> o IgA<sup>+</sup>). Modelo cinético pseudo-primer orden para la mejor curva de ajuste ( $R = 0,44$ ). (H) Análisis longitudinal de células B de memoria específica de IgG<sup>+</sup> SARS-CoV-2. (I) Análisis transversal de células IgG<sup>+</sup> memoria B específicas del SARS-CoV-2. Modelo cinético pseudo-primer orden para la mejor curva de ajuste ( $R = 0,49$ ). (J) Análisis longitudinal de células IgG<sup>+</sup> memoria B específicas de la espiga SARS-CoV-2. (K) Análisis transversal de células IgA<sup>+</sup> memoria B específicas de la espiga SARS-CoV-2. Modelo polinomio de segundo orden para la mejor curva de ajuste ( $|R| = 0,32$ ). (L) Análisis longitudinal de células IgA<sup>+</sup> memoria B específicas del SARS-CoV-2. (M) Análisis transversal de células IgM<sup>+</sup> memoria B específicas del SARS-CoV-2. Modelo polinomio de segundo orden para la mejor curva de ajuste ( $|R| = 0,41$ ). (N) Análisis longitudinal de células IgM<sup>+</sup> memoria B específicas del SARS-CoV-2. (O) Fracción de células B de memoria específica de antígeno SARS-CoV-2 que pertenecen a isotipos Ig indicados a 1 a 8 meses de PSO. Media  $\pm$  SEM. (P) Análisis transversal de células IgG<sup>+</sup> memoria B específicas de SARS-CoV-2 RBD. Modelo polinomio de segundo orden para la mejor curva de ajuste ( $|R| = 0,51$ ). (Q) Análisis transversal de células IgG<sup>+</sup> memoria B específicas del SARS-CoV-2. Modelo polinomio de segundo orden para la mejor curva de ajuste ( $|R| = 0,51$ ).  $n = 20$  sujetos no expuestos (círculos grises) y  $n = 160$  sujetos COVID-19 ( $n = 197$  puntos de datos, círculos blancos) para el análisis transversal.  $n = 36$  COVID-19 sujetos ( $n = 73$  puntos



de datos, círculos blancos) para el análisis longitudinal. La línea negra punteada indica LOD. La línea verde punteada indica LOS.

El análisis transversal de los sujetos COVID-19 reveló que las frecuencias de las células B de memoria específica de pico SARS-CoV-2 aumentaron durante los primeros ~120 días de PSO y luego se estancaron (modelo pseudo-first-order para la curva de mejor ajuste,  $R = 0.38$ ; mejor ajuste que el modelo polinomio de segundo orden según el criterio de información de Akaike; [2C](#) e higo. S2A). Las frecuencias celulares B de memoria específica de spike aumentaron desde el primer punto de tiempo (36 a 163 días) hasta el segundo punto de tiempo (111 a 240 días) en muestras emparejadas de 24 de 36 donantes rastreados longitudinalmente ([Fig. 2D](#)). Las células B de memoria específicas de spike en sujetos sars-cov-2-no expuestos eran raras (mediana 0,0078%; [2, A y C](#)).

Las células B de memoria específicas de RBD mostraron cinéticas similares a las células B de memoria específicas de picos. Las células B de memoria específicas de RBD eran indetectables en sujetos SARS-CoV-2-unexposed ([Fig. 2E](#) e fig. S2C), como se esperaba. Las células B de memoria específicas de RBD aparecieron tan pronto como 16 días de PSO, y la frecuencia aumentó constantemente en los siguientes 4 a 5 meses ([Fig. 2E](#) e fig. S2, B y C). Veintinueve de los 36 individuos con seguimiento longitudinal tenían frecuencias más altas de células B de memoria específicas de RBD en el punto de tiempo posterior ([Fig. 2F](#)), mostrando de nuevo un aumento en las células B de memoria específicas del SARS-CoV-2 varios meses después de la infección. Alrededor del 10 al 30% de las células B de memoria específica de pico de donantes convalecientes SARS-CoV-2 eran específicas para el dominio RBD ([Fig. 2A](#) e fig. S2B).

También se detectaron células B de memoria específica del SARS-CoV-2 después de la infección sars-cov-2 ([Fig. 2A](#)). Al igual que las células B de memoria específicas de spike y RBD, la frecuencia celular B de memoria específica del nucleocapsido aumentó constantemente durante los primeros ~4 a 5 meses PSO ([Fig. 2, G y H](#), e fig. S2D). La maduración por afinidad de anticuerpos podría explicar potencialmente el aumento de las frecuencias de las células B de memoria específicas del SARS-CoV-2 detectadas por las sondas de antígeno. Sin embargo, la intensidad fluorescente media geométrica (IMF) de la unión de la sonda fue estable con el tiempo (fig. S2, I y J), no soportando una explicación de maduración de afinidad para el aumento de las frecuencias de celda B de memoria.

Representación de isotipos Ig entre la población celular SARS-CoV-2 específica del pico B desplazada con el tiempo ([Fig. 2, I a O](#)). Durante la fase más temprana de la memoria (20 a 60 días PSO), IgM<sup>+</sup> e IgG<sup>+</sup> isotipos fueron representados de manera similar ([Fig. 2O](#)), pero IgM<sup>+</sup> memoria B celdas luego declinó ([Fig. 2, M a O](#)), y IgG<sup>+</sup> memoria específica de pico B células entonces dominadas por 6 meses PSO ([Fig. 2O](#)). IgA<sup>+</sup> células B de memoria específicas de picos fueron detectadas como una pequeña fracción de las células B de memoria total específica de pico (~5%, [Fig. 2O](#)). IgG<sup>+</sup> frecuencia de celda B de memoria específica de pico aumentó, mientras que IgA<sup>+</sup> frecuencia fue baja y estable durante el período de 8 meses ([Fig. 2, I a L](#)). Patrones similares de aumento de la memoria IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup> memoria de corta duración, y IgA<sup>+</sup> memoria estable se observaron para rbd- y nucleocapsid-

específico memoria B células durante el período de 8 meses ([Fig. 2, O a Q](#), ehigo. S2, de E a H).

Hay un conocimiento limitado de la cinética celular B de la memoria después de la infección viral aguda primaria en los seres humanos. Un estudio recientemente publicado sars-cov-2 encontró células B de memoria específicas de RBD de hasta ~ 90 días PSO, con frecuencias crecientes (y una baja frecuencia de IgA<sup>+</sup> células) ([50](#)), consistente con las observaciones reportadas aquí. Para otras enfermedades infecciosas agudas, actualmente no conocemos otros análisis transversales o longitudinales de células B específicas de antígenos por citometría de flujo que cubren una ventana de 6+meses después de la infección, a excepción de cuatro individuos con ébola([51](#))y dos individuos estudiados después de la inmunización por el virus de la fiebre amarilla ([52](#)) (excluimos las vacunas contra la gripe para la comparación aquí, porque las personas tienen numerosas exposiciones y antecedentes inmunológicos complejos a la gripe). En el estudio de la fiebre amarilla, se observaron células B de memoria con cambio de isotipo de corta duración y memoria B de corta duración en los dos individuos. En general, sobre la base de las observaciones aquí, el desarrollo de la memoria celular B al SARS-CoV-2 fue robusto y probablemente de larga duración.

## Células SARS-CoV-2 memory CD8<sup>+</sup> T

Las células CD8<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 se midieron en 169 sujetos COVID-19 utilizando una serie de 23 grupos de péptidos que cubren la totalidad del ORFeome SARS-CoV-2 ([2](#), [5](#)). Los marcos de lectura abiertos (ORF) más comúnmente reconocidos fueron spike, membrana (M), nucleocapsid y ORF3a (CD69<sup>+</sup> CD137<sup>+</sup>; [3A](#) e higo. S3, A y B), en consonancia con nuestro estudio anterior ([2](#)). El porcentaje de sujetos con células CD8<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 circulante detectable a 1 mes PSO (20 a 50 días) fue del 70% (40 de 57, [Fig. 3B](#)). La proporción de sujetos positivos para las células CD8<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 a ≥6 meses PSO fue del 50% (18 de 36). Esto podría subestimar potencialmente lamemoria celular CD8<sup>+</sup> T, ya que los péptidos de 15 mer pueden ser subóptimos para la detección de algunas células CD8<sup>+</sup> T específicas de antígenos ([53](#)); sin embargo, los grupos de epitopos predichos de clase I SARS-CoV-2 de tamaño óptimo también detectaron células CD8<sup>+</sup> T específicas del virus en ~70% de los individuos de 1 a 2 meses de PSO, lo que indica consistencia entre los dos enfoques experimentales ([2](#)).

- [Descargar imagen de alta res](#)
- [Abrir en nueva pestaña](#)
- [Descargar Powerpoint](#)

**3 células CD8<sup>+</sup> T de memoria circulante SARS-CoV-2.**

(A) Parcelas representativas de citometría de flujo del SARS-CoV-2-CD8 específico + Células T (CD69<sup>+</sup> CD137<sup>+</sup>; verhigo. S3 para gating) después de la estimulación durante la noche con piscinas de péptidos S, N, M, ORF3a o nsp3, en comparación con el control

negativo (DMSO). **(B)** Análisis transversal de la frecuencia (porcentaje de células CD8<sup>+</sup> T) del total de células SARS-CoV-2-específicas CD8<sup>+</sup> T. Modelo de ajuste preferido de decaimiento continuo,  $t_{1/2} = 125$  días.  $R = -0,24$ ,  $p = 0,0003$ . **(C)** Análisis longitudinal del total de células CD8<sup>+</sup> T específicas de SARS-CoV-2 en muestras emparejadas. **(D)** Análisis transversal de células CD8<sup>+</sup> T específicas de picos. Modelo preferido de decaimiento lineal,  $t_{1/2} = 225$  días.  $R = -0,18$ ,  $p = 0,007$ . **(E)** Análisis longitudinal de células CD8<sup>+</sup> T específicas de picos en muestras emparejadas. **(F y G)** Distribución de memoria central ( $T_{CM}$ ), memoria efectora ( $T_{EM}$ ) y células de memoria efectora diferenciadas terminalmente ( $T_{EMRA}$ ) entre células CD8<sup>+</sup> T totales específicas de SARS-CoV-2.  $n = 169$  COVID-19 sujetos ( $n = 215$  puntos de datos, círculos blancos) para el análisis transversal.  $n = 37$  COVID-19 sujetos ( $n = 83$  puntos de datos, círculos blancos) para análisis longitudinal. La línea negra punteada indica LOD. La línea verde punteada indica LOS.

Las células CD8<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 disminuyeron con un aparente  $t_{1/2}$  de 125 días en la cohorte completa ([Fig. 3B](#)) y  $t_{1/2}$  190 días entre 29 muestras emparejadas ([Fig. 3C](#)). Las células CD8<sup>+</sup> T de memoria específica de Spike mostraron cinética similar a las células CD8<sup>+</sup> T de memoria específicas del SARS-CoV-2 ( $t_{1/2}$  225 días para la cohorte completa y 185 días entre muestras emparejadas; [3, D y E](#), respectivamente). Los marcadores fenotípicos indicaron que la mayoría de las células CD8<sup>+</sup> T de memoria específica SARS-CoV-2 eran células de memoria efectoras diferenciadas terminalmente ( $T_{EMRA}$ ) ([54](#)), con pequeñas poblaciones de memoria central ( $T_{CM}$ ) y memoria efectora ( $T_{EM}$ ) ([Fig. 3, F y G](#)). En el contexto de la gripe, las células CD8<sup>+</sup>  $T_{EMRA}$  se asociaron con la protección contra enfermedades graves en humanos ([55](#)). La memoria CD8<sup>+</sup> células T vidas medias observadas aquí fueron comparables a los 123 días  $t_{1/2}$  observados para la memoria CD8<sup>+</sup> células T después de la inmunización de la fiebre amarilla ([56](#)). Por lo tanto, la cinética de la célula circulante SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T eran consistentes con lo que se ha reportado para otro virus que causa infecciones agudas en los seres humanos.

## Células CD4<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2

Las células CD4<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 se identificaron en 169 sujetos utilizando la misma serie de 23 grupos de péptidos que cubren el ORFome SARS-CoV-2 ([2, 5](#)). Los ORF más comúnmente reconocidos fueron spike, M, nucleocapsid, ORF3a y nsp3 (CD137<sup>+</sup> OX40<sup>+</sup>; [4A](#) e higo. S4, A y B), en consonancia con nuestro estudio anterior ([2](#)). Las respuestas circulares de células SARS-CoV-2 de memoria CD4<sup>+</sup> T fueron bastante robustas ([Fig. 4B](#)); 42% (24 de 57) de casos de COVID-19 a 1 mes pso tenía >1.0% SARS-CoV-2-específico CD4<sup>+</sup> células T. Las células CD4<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 disminuyeron con un aparente  $t_{1/2}$  de 94 días en la cohorte completa ([Fig. 4B](#)) y 64 días entre 36 muestras emparejadas ([Fig. 4C](#)). El porcentaje de sujetos con células CD4<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 circulante detectable a 1 mes DE PSO (20 a 50 días) fue del 93% (53 sobre 57, [Fig. 4B](#)). La proporción de sujetos positivos para las células CD4<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 a  $\geq 6$  meses PSO fue del 92% (33 de 36).

- [Descargar imagen de alta res](#)
- [Abrir en nueva pestaña](#)

- [Descargar Powerpoint](#)

#### 4 células CD4<sup>+</sup> T de memoria circulante SARS-CoV-2.

(A) Parcelas representativas de citometría de flujo del SARS-CoV-2-CD4 específico + Células T (CD137<sup>+</sup> OX40<sup>+</sup>; ver higo. S4 para gating) después de la estimulación durante la noche con piscinas de péptidos S, N, M, ORF3a o nsp3, en comparación con el control negativo (DMSO). (B) Análisis transversal de la frecuencia (porcentaje de células CD4<sup>+</sup> T) del total de células SARS-CoV-2-específicas CD4<sup>+</sup> T. Modelo de ajuste preferido de decaimiento continuo,  $t_{1/2} = 94$  días.  $R = -0,29$ ,  $p < 0,0001$ . (C) Análisis longitudinal del total de células CD4<sup>+</sup> T específicas de SARS-CoV-2 en muestras emparejadas de los mismos sujetos. (D) Análisis transversal de células CD4<sup>+</sup> T específicas de picos. Modelo preferido por decaimiento lineal,  $t_{1/2} = 139$  días.  $R = -0,26$ ,  $p < 0,0001$ . (E) Análisis longitudinal de células CD4<sup>+</sup> T específicas de picos en muestras emparejadas de los mismos sujetos. (F y G) Distribución de memoria central ( $T_{CM}$ ), memoria efectora ( $T_{EM}$ ) y células de memoria efectora diferenciadas terminalmente ( $T_{EMRA}$ ) entre las células CD4<sup>+</sup> T totales específicas de SARS-CoV-2. (H e I) Cuantificación de células auxiliares foliculares T circulantes específicas SARS-CoV-2 ( $cT_{FH}$ ) (superficie CD40L<sup>+</sup> OX40<sup>+</sup>, como porcentaje de células CD4<sup>+</sup> T; ver higo. S5 para gating) después de la estimulación durante la noche con (H) pico (S) o (I) MP\_R piscinas de péptidos. (J) PD-1<sup>hi</sup> SARS-CoV-2-específico  $T_{FH}$  a 1 a 2 meses (mo) y 6 mo PSO. (K) CCR6<sup>+</sup> SARS-CoV-2-específico  $cT_{FH}$  en comparación con las células de  $cT_{FH}$  a granel en la sangre. Para (A) a (E),  $n = 169$  sujetos COVID-19 ( $n = 215$  puntos de datos, círculos blancos) para análisis transversal,  $n = 37$  sujetos COVID-19 ( $n = 83$  puntos de datos, círculos blancos) para análisis longitudinal. La línea negra punteada indica el límite de detección. La línea verde punteada indica LOS. Para (H) a (J),  $n = 29$  muestras de sujeto COVID-19 (círculos blancos),  $n = 17$  sujetos COVID-19 a 1 a 2 mo,  $n = 12$  sujetos COVID-19 a 6 mes. La línea negra punteada indica LOD. Estadísticas por (J) Prueba Mann-Whitney U y (K) Wilcoxon prueba de rango firmado. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . ns, no estadísticamente significativo.

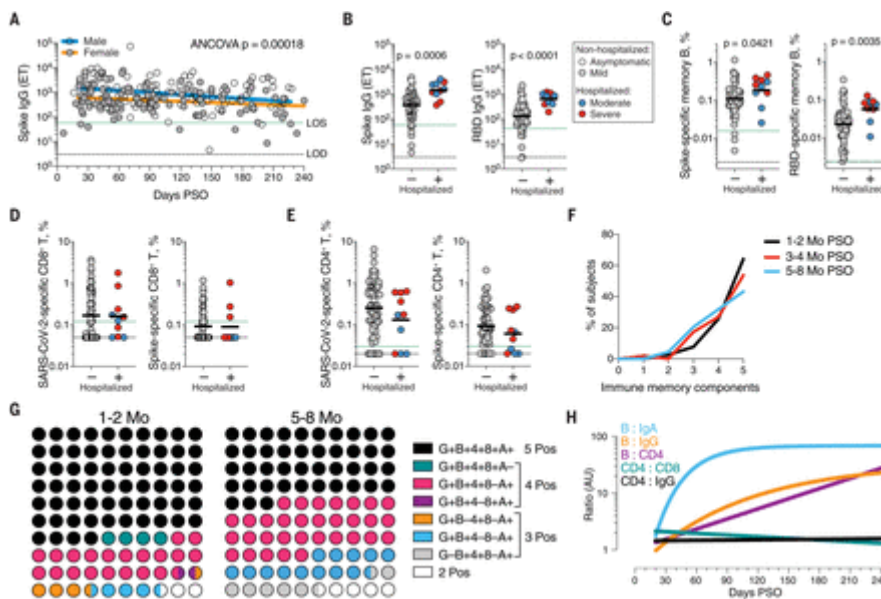
Las células CD4<sup>+</sup> T específicas de spike y M mostraron cinética similar a las células CD4<sup>+</sup> T de memoria específicas del SARS-CoV-2 (cohorte entera  $t_{1/2}$  de 139 días y 153 días, respectivamente; [4, D y E](#), e higo. S4D). Una pluralidad de las células CD4<sup>+</sup> T de memoria SARS-CoV-2 presentes en  $\geq 6$  meses PSO tenía un fenotipo  $T_{CM}$  ([Fig. 4F](#)).

Las células auxiliares foliculares T ( $T_{FH}$ ) son el subconjunto especializado de células CD4<sup>+</sup> T necesarias para la ayuda celular B ([57](#)) y por lo tanto son críticas para la generación de anticuerpos neutralizantes e inmunidad humorística de larga duración en la mayoría de los contextos. Por lo tanto, examinamos las células CD4<sup>+</sup> T de memoria  $T_{FH}$  ( $cT_{FH}$ ) circulantes, con especial interés en las células  $cT_{FH}$  de memoria específicas de pico, debido a la importancia de las respuestas de anticuerpos contra el pico. También se midieron las células  $cT_{FH}$  de memoria específicas para los epítomos predichos en el resto del genoma del SARS-CoV-2, utilizando el megapool MP\_R. Se detectaron células  $cT_{FH}$  de memoria específicas para pico SARS-CoV-2 y MP\_R en la mayoría de los casos covid-19 en puntos de tiempo temprano (16 de 17; [4, H y yo](#), e higo. S5, de la A a la D). La memoria  $cT_{FH}$  parecía ser estable, con casi todos los sujetos positivos para las células  $cT_{FH}$  de pico y memoria MP\_R a 6 meses de PSO (11 de 12 y 10 de 12, respectivamente; [4, H y yo](#)). Las células  $cT_{FH}$  activadas recientemente son PD-1<sup>hi</sup> ([57](#)). Consistente con la conversión de células  $cT_{FH}$  de memoria en reposo, el porcentaje de MEMORIA específica  $cT_{FH}$  PD-1<sup>hi</sup> SARS-CoV-

2-cayó con el tiempo (**Fig. 4J**). Las células CR6<sup>+</sup> SARS-CoV-2-específicas de cT<sub>FH</sub> se han asociado con la reducción de la gravedad de la enfermedad COVID-19 (**5**) y se ha informado que son una fracción importante de las células<sub>CTFH</sub> específicas de pico en algunos estudios (**5**, **50**, **58**). Aquí confirmamos que una fracción significativa de las células<sub>CTFH</sub> de memoria cT específicas de picos y MP\_R eran CCR6<sup>+</sup>. También observamos aumentos en la memoria CCR6<sup>+</sup> cT<sub>FH</sub> con el tiempo ( $p = 0.001$  y  $p = 0.014$  a  $\geq 6$  meses PSO en comparación con a granel cT<sub>FH</sub>, **Fig. 4K**). En general, se observó una memoria<sub>FH</sub> cT sustancial después de la infección por SARS-CoV-2, con una durabilidad  $\geq 6$  meses pso.

## Relaciones de memoria inmune

Se consideró la memoria inmune al SRAS-CoV-2, incluidas las relaciones entre los compartimentos de la memoria inmune. Los machos tenían mayor pico IgG [análisis de covarianza (ANCOVA)  $p = 0.00018$ , **Fig. 5A**] y RBD y nucleocapsid IgG (ANCOVA  $p = 0.00077$  y  $p = 0.018$ ; fig. S6, A y B), en consonancia con otros estudios (**46**, **47**). Pico más alto IgG también se observó en los hombres cuando sólo se consideraron casos no ipitalizados (ANCOVA  $p = 0.00025$ , higo. S6C). Por el contrario, no se observaron diferencias en los títulos de neutralización IgA o PSV (fig. S6, D a F), y no se detectaron diferencias en la célula B de memoria SARS-CoV-2, memoria CD8<sup>+</sup> célula T, o frecuencias de celda CD4<sup>+</sup> T de memoria entre machos y hembras (fig. S6, G a K).



- [Descargar imagen de alta res](#)
- [Abrir en nueva pestaña](#)
- [Descargar Powerpoint](#)

### 5 Relaciones de memoria inmune.

(A) Relación entre género y pico IgG titers con el tiempo. Machos: Modelo preferido por decaimiento lineal,  $t_{1/2} = 110$  días; IC del 95%: 65 a 349 días,  $R = -0,27$ ,  $p = 0,0046$ . Hembras: modelo preferido de decaimiento lineal,  $t_{1/2} = 159$  días; IC del 95%: 88 a 846 días,  $R = -0,22$ ,  $p = 0,016$ . ANCOVA  $p = 0,00018$ . Prueba de homogeneidad

de regresiones  $F = 1,51$ ,  $p = 0,22$ . **(B a E)** Memoria inmune a más de 120 días PSO en COVID-19 sujetos no hospitalizados y hospitalizados. Los colores de los símbolos representan la gravedad máxima de la enfermedad (blanco: asintomático, gris: leve, azul: moderado, rojo: grave.) Para sujetos con varios puntos de tiempo de muestra, solo se utilizó el punto de tiempo final para estos análisis. **(B)** IgG específico de Spike (izquierda) y IgG específico de RBD (derecha) titers de unión.  $n = 64$  (no hospitalizado),  $n = 10$  (hospitalizado). Pruebas Mann-Whitney U. **(C)** Frecuencia de las células B de memoria específicas de spike (izquierda) y RBD (derecha) a más de 120 días PSO.  $n = 66$  (no hospitalizado),  $n = 10$  (hospitalizado). Pruebas Mann-Whitney U. **(D)** Frecuencia del total de células SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T (izquierda) y CD8<sup>+</sup> T específicas de spike (derecha).  $p = 0,72$  para el SARS-2-CoV-específico total,  $p = 0,60$  para las pruebas de Mann-Whitney U específicas de picos.  $n = 72$  (no hospitalizado),  $n = 10$  (hospitalizado). **(E)** Frecuencia del total de células SARS-CoV-2-specific CD4<sup>+</sup> T (izquierda) y CD4<sup>+</sup> T específicas de spike (derecha).  $p = 0,23$  para el sars-cov-2-específico total,  $p = 0,24$  para las pruebas de Mann-Whitney U específicas de picos. **(F)** Memoria inmune a SARS-CoV-2 durante la fase temprana (1 a 2 mo, línea negra), fase media (3 a 4 mo, línea roja) o fase tardía (5 a 8 mo, línea azul). Para cada individuo, se asignó una puntuación de 1 para cada respuesta por encima de LOS para RBD IgG, pico IgA, células B de memoria específicas de RBD, células CD4 + T específicas de SARS-CoV-2, y células CD8<sup>+</sup> T específicas de SARS-CoV-2, dando un total máximo de cinco componentes de la memoria inmune SARS-CoV-2. Sólo se incluyeron en el análisis los sujetos convalecientes COVID-19 con los cinco parámetros inmunológicos analizados.  $n = 78$  (1 a 2 mo),  $n = 52$  (3 a 4 mo),  $n = 44$  (5 a 8 mes). **(G)** Gráficas de puntos porcentuales que muestran frecuencias (normalizadas al 100%) de sujetos con componentes de memoria inmune indicados como se describe en (B) durante la fase temprana (1 a 2 mo) o tardía (5 a 8 mo). G, IgG específico de RBD; B, células B de memoria específicas de RBD; 4, células CD4 + T específicas de SARS-CoV-2; 8, SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T; Un IgA específico de spike.  $n = 78$  (1 a 2 mo),  $n = 44$  (5 a 8 mo). **(H)** Relaciones entre compartimentos de memoria inmune en sujetos COVID-19 a lo largo del tiempo, como proporciones (curvas completas y datos mostrados en higo. S10, de B a F). AU, unidades arbitrarias, escaladas de higo. S10, de B a F; B:IgA, relación de células B de memoria específica de RBD con anticuerpos IgA de pico; B:IgG, relación celular B de memoria específica de RBD con anticuerpos RBD IgG; B:CD4, relación de celda B de memoria específica de RBD con células CD4 + T específicas de SARS-CoV-2; CD4:CD8, SARS-CoV-2-specific CD4<sup>+</sup> T relación de células A a las células SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T; CD4:IgG, SARS-CoV-2-specific CD4<sup>+</sup> T relación de células A RBD IgG.

Se examinó la memoria inmune en busca de asociaciones entre la magnitud de la memoria y la gravedad de la enfermedad COVID-19. El número de casos de COVID-19 hospitalizados previamente ( $n = 13$ ) opciones de análisis limitadas. Sin embargo, los casos estaban bien distribuidos entre hombres y mujeres (Tabla 1), los datos de un gran número de casos no hospitalizados estaban disponibles para la comparación, y los análisis en los Figs. 1 a 4 demostraron que la memoria inmune era relativamente estable en el período de tiempo analizado. Por lo tanto, podríamos simplificar el análisis de la gravedad de la enfermedad agrupando todas las muestras de más de 120 días de PSO [limitando también los datos a una sola muestra por sujeto (higos. S7 a S9); la mayoría de los sujetos previamente hospitalizados fueron muestreados en dos puntos de tiempo, fig. S7A] y luego comparar sujetos no hospitalizados y hospitalizados. Los

títulos de Pincho y RBD IgG en casos hospitalizados fueron superiores a los de los casos no hospitalizados ([Fig. 5B](#)), en consonancia con otros estudios ([46](#), [47](#)). Las frecuencias celulares B de memoria específicas de Spike y RBD también fueron más altas en casos hospitalizados (~1,7 veces y ~2,5 veces, respectivamente; [5C](#) e [fig. S8](#)). Por el contrario, las frecuencias de las células CD8<sup>+</sup> T de memoria no fueron más altas en los casos hospitalizados en comparación con los casos no hospitalizados ([Fig. 5D](#) e [fig. S9](#)), y las frecuencias celulares CD4<sup>+</sup> T de memoria disminuyeron en los casos hospitalizados en comparación con los casos no hospitalizados ([Fig. 5E](#) e [fig. S9](#)). Por lo tanto, aunque nuestras conclusiones están limitadas por el número de sujetos hospitalizados, el aumento de los títulos de IgG fue consistente en tres estudios independientes, y se observaron células B de memoria entre los casos hospitalizados aquí (no medidos en otros estudios), lo que indica que ambos compartimentos de inmunidad humorística a largo plazo al SRAS-CoV-2 son más altos en individuos que experimentaron un curso de enfermedad COVID-19 más grave. La memoria celular T no siguió el mismo patrón, consistente con las indicaciones de que los casos hospitalizados de COVID-19 pueden estar asociados con respuestas celulares T más pobres en la fase aguda ([5](#), [59](#)). Además, estos datos muestran que, aunque la gravedad del género y la enfermedad COVID-19 contribuyen a las diferencias en la memoria inmune con el SRAS-CoV-2, ninguno de los dos factores podría explicar la mayor parte de la heterogeneidad en la memoria inmune a este virus.

Muy pocos conjuntos de datos publicados comparan anticuerpos específicos de antígeno, células B, células CD8<sup>+</sup> T, y memoria celular CD4<sup>+</sup> T con una infección viral aguda en los mismos individuos. Por lo tanto, hicimos uso de este conjunto de datos combinado para examinar las interrelaciones entre compartimentos de memoria inmune. Nos centramos en RBD IgG, células B de memoria RBD, IgA de pico, células CD8<sup>+</sup> T específicas de SARS-CoV-2 y células CD4<sup>+</sup> T específicas de SARS-CoV-2, debido a sus funciones potenciales putativas en la inmunidad protectora. La mayoría (64%) de los casos covid-19 fueron positivos para los cinco de estos compartimentos de memoria inmune a 1 a 2 meses PSO ([Fig. 5, F y G](#)), con las respuestas incompletas que reflejan en gran medida a individuos sin memoria celular CD8<sup>+</sup> T detectable y /o respuestas IgA pobres ([Fig. 5G](#)). A los 5 a 8 meses después de la infección por COVID-19, la proporción de individuos positivos para los cinco de estos compartimentos de memoria inmune había disminuido al 43%; sin embargo, el 95% de los individuos seguían siendo positivos para al menos tres de cada cinco respuestas de memoria inmune SARS-CoV-2 ([Fig. 5G](#)). La memoria inmune a los 5 a 8 meses PSO representaba contribuciones de diferentes compartimentos de memoria inmune en diferentes individuos ([Fig. 5G](#)). Se obtuvieron resultados similares si RBD IgG fue reemplazado por anticuerpos neutralizantes ([fig. S10A](#)). En general, estos hallazgos vuelven a resaltar la heterogeneidad de la memoria inmune, con diferentes patrones de memoria inmune en diferentes individuos.

Las interrelaciones entre los componentes de la memoria se examinaron a continuación mediante la evaluación de las relaciones entre los compartimentos de memoria inmunes a lo largo del tiempo. La relación entre la memoria celular SARS-CoV-2 CD4<sup>+</sup> T y la memoria celular SARS-CoV-2 CD8<sup>+</sup> T fue en gran medida estable con el tiempo ([Fig. 5H](#) e [fig. S10B](#)). Dado que las mediciones serológicas son las mediciones más simples de la memoria inmune a escala poblacional, examinamos qué tan bien estas mediciones serológicas pueden servir como marcadores sustitutos de otros

componentes de la memoria inmune SARS-CoV-2 con el tiempo. La relación entre las células igG rbd circulantes y B de memoria específica de RBD cambió ~20 veces en el intervalo de tiempo estudiado ( $R = 0.60$ , [Fig. 5H](#) e fig. S10C). La relación cambiante entre las células igA de pico circulante y las células B de memoria específicas de RBD era aún mayor ( $R = 0,55$ , [Fig. 5H](#) e fig. S10D). La relación entre RBD IgG y SARS-CoV-2 CD4<sup>+</sup> T memoria celular fue relativamente plana en el intervalo de tiempo estudiado ([Fig. 5H](#)); sin embargo, la variación abarcó un rango ~1000-fold (fig. S10E). Por lo tanto, el poder predictivo del RBD IgG circulante para evaluar la memoria celular T era pobre debido a la heterogeneidad entre individuos ( $R = 0.046$ ). En resumen, aunque la heterogeneidad de las respuestas inmunes es una característica definitoria del COVID-19, la memoria inmune al SRAS-CoV-2 se desarrolla en casi todos los sujetos, con relaciones complejas entre los compartimentos de memoria inmune individuales.

## Observaciones finales

En este estudio, nuestro objetivo era llenar los vacíos en nuestra comprensión básica de la memoria inmune después de COVID-19. Esto requirió medición simultánea de anticuerpos circulantes, células de memoria B, células CD8<sup>+</sup> T y células CD4<sup>+</sup> T específicas para el SARS-CoV-2, en un grupo de sujetos con una gama completa de enfermedades, y distribuidas desde cortos momentos después de la infección hasta 8 meses después. Al estudiar estos múltiples compartimentos de inmunidad adaptativa de una manera integrada, observamos que cada componente de la memoria inmune SARS-CoV-2 presentaba cinética distinta.

El pico de titers IgG fue duradero, con caídas modestas en los títulos de 6 a 8 meses pso a nivel de población. Rbd IgG y SARS-CoV-2 PSV-neutralizando los títulos de anticuerpos eran potencialmente igualmente estables, consistentes con el dominio RBD de pico siendo el objetivo de anticuerpo neutralizante dominante. Recopilamos datos en dos puntos de tiempo para la mayoría de los individuos longitudinales aquí. Es bien reconocido que la magnitud de la respuesta de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es altamente heterogénea entre los individuos. Observamos que las respuestas heterogéneas de anticuerpos iniciales no se derrumbaron en una memoria de anticuerpos circulante homogénea; más bien, la heterogeneidad es también una característica central de la memoria inmune a este virus. En el caso de los anticuerpos, las respuestas abarcaron un rango ~200 veces. Además, esta heterogeneidad significa que se requerirán estudios longitudinales a largo plazo para definir con precisión la cinética de anticuerpos al SARS-CoV-2. Estamos informando de los modelos estadísticos más simples que explican los datos. Estos ajustes de curva no desmienten la cinética más compleja, como la cinética superpuesta, pero esos modelos requerirían un muestreo longitudinal mucho más denso en futuros estudios. Biológicamente, los anticuerpos IgG que tienen una vida media de ~21 días, y la magnitud de la respuesta de anticuerpos con el tiempo, reflejan anticuerpos producidos primero por células plasmáticas de corta duración y luego células plasmáticas de larga duración, con maduración de afinidad que también afecta la magnitud aparente en ensayos de unión convencionales y ensayos de neutralización. En general, con 5 a 8 meses de PSO, casi todos los individuos fueron positivos para el pico SARS-CoV-2 y RBD IgG.



En particular, se detectaron células B de memoria específicas para la proteína de pico o RBD en casi todos los casos de COVID-19, sin vida media aparente a los 5 a 8 meses después de la infección. Otros estudios de células B de memoria RBD reportan hallazgos similares (50, 60). Se ha observado que la memoria de las células B a algunas otras infecciones es de larga duración, incluyendo más de 60 años después de la vacunación contra la viruela (61), o más de 90 años después de la infección por la gripe (62). Las vidas medias de células T de memoria observadas durante más de 6 meses pso en esta cohorte (~ 125 a 225 días para CD8<sup>+</sup> y ~ 94 a 153 días para las células CD4<sup>+</sup> T) fueron comparables a los 123 días  $t_{1/2}$  observados para la memoria CD8<sup>+</sup> células T después de la inmunización contra la fiebre amarilla (56). Memoria celular SARS-CoV-2 T a los 6 meses también se ha divulgado en otro estudio (63). En particular, la durabilidad de una fracción de la memoria cd8<sup>+</sup> células T específicas del virus de la fiebre amarilla poseía un estimado  $t_{1/2}$  de 485 días por etiquetado de deuterio (56). Utilizando diferentes enfoques, los estudios determinaron que la durabilidad a largo plazo de las células CD4<sup>+</sup> T de memoria a la viruela, durante un período de muchos años, era una estimación de  $t_{1/2}$  de ~ 10 años (61, 64), que también es consistente con la detección reciente de células T específicas de SARS-CoV 17 años después de la infección inicial (65). Estos datos sugieren que la memoria celular T podría alcanzar una meseta más estable, o fase de decaimiento más lenta, más allá de los primeros 8 meses después de la infección.

Aunque la memoria inmune es la fuente de inmunidad protectora a largo plazo, las conclusiones directas sobre la inmunidad protectora no se pueden hacer sobre la base de anticuerpos circulantes SARS-CoV-2 cuantificantes, células de memoria B, células CD8<sup>+</sup> T y células CD4<sup>+</sup> T, porque los mecanismos de inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 o COVID-19 no están definidos en humanos. No obstante, se pueden hacer algunas interpretaciones razonables. Los anticuerpos son el único componente de la memoria inmune que puede proporcionar inmunidad verdaderamente esterilizadora. Estudios de inmunización en primates no humanos han indicado que los títulos de neutralización circulantes de ~200 pueden proporcionar inmunidad esterilizadora contra un desafío URT de dosis relativamente altas (66), y los títulos neutralizantes de ~3400 pueden proporcionar inmunidad esterilizante contra un desafío URT de dosis muy alta (67), aunque las comparaciones directas no son posibles porque los ensayos de anticuerpos neutralizantes no han sido estandarizados (3). Las conclusiones también se ven limitadas por la limitada cantidad global de datos sobre la inmunidad protectora al SRAS-CoV-2.

Más allá de esterilizar la inmunidad, las respuestas inmunes que limitan el SARS-CoV-2 a la URT y la cavidad oral minimizarían la gravedad de la enfermedad COVID-19 a la de un "resfriado común" o enfermedad asintomática. Este resultado es el objetivo principal de los ensayos clínicos actuales de la vacuna COVID-19 (3, 68). Tal resultado podría ser potencialmente mediado por una mezcla de memoria CD4<sup>+</sup> células T, memoria CD8<sup>+</sup> células T, y células de memoria B específicas para anticuerpos neutralizantes anamnesicos productores de RBD, basados en mecanismos de acción en modelos de ratón de otras infecciones virales (69–71). En las infecciones humanas de COVID-19, las células CD4 + T específicas del SARS-CoV-2 y las células CD8<sup>+</sup> T se asocian con menos gravedad de la enfermedad COVID-19 durante una infección continua del SARS-CoV-2 (5). La seroconversión rápida se asoció con cargas virales sustancialmente reducidas en enfermedades agudas durante 14 días(29). Ambas asociaciones son

consistentes con la hipótesis de que las células T de memoria SARS-CoV-2 y las células B serían capaces de limitar sustancialmente la diseminación del SARS-CoV-2 y/o la carga viral acumulativa, lo que resultaría en una reducción de la gravedad de la enfermedad covid-19. La probabilidad de tales resultados también está estrechamente ligada a la cinética de la infección, ya que las respuestas de las células B y T de la memoria pueden tardar de 3 a 5 días en responder con éxito a una infección. Como se señaló anteriormente, dado el curso relativamente lento de COVID-19 grave en los seres humanos, los compartimentos de memoria inmune en reposo pueden contribuir potencialmente de maneras significativas a la inmunidad protectora contra la neumonía o COVID-19 secundario grave. La presencia de titers de anticuerpos neutralizantes subesterilizantes en el momento de la exposición SARS-CoV-2 afectaría el tamaño de la infección inicial, y puede contribuir adicionalmente a limitar la gravedad del COVID-19, sobre la base de observaciones de inmunidad protectora para otras infecciones virales respiratorias humanas(37, 72–74)y observaciones de vacunas SARS-CoV-2 en primates no humanos (48, 67, 75).

El estudio actual tiene algunas limitaciones. Se necesitarían datos longitudinales para cada sujeto, con al menos tres puntos de tiempo por sujeto, para una comprensión más precisa de la cinética de la durabilidad de los anticuerpos específicos del SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos transversales actuales describen bien la dinámica de las células B de memoria SARS-CoV-2, la célula CD8<sup>+</sup> T y la célula CD4<sup>+</sup> T durante 8 meses pso. Este estudio no fue suficientemente impulsado para controlar muchas variables simultáneamente. Además, aquí se evaluó la memoria circulante; es posible que la memoria inmune URT local sea un componente mínimo, moderado o grande de la memoria inmune después de una infección primaria con SARS-CoV-2. Esto está por determinar.

Los informes de casos individuales muestran que se están produciendo reinfecciones con SARS-CoV-2 (76, 77). Sin embargo, un estudio de 2800 personas no encontró reinfecciones sintomáticas en una ventana de ~118 días(78),y un estudio de 1246 personas no observó reinfecciones sintomáticas durante 6 meses (79). Observamos la heterogeneidad en la magnitud de las respuestas inmunes adaptativas al SRAS-CoV-2 que persisten en la fase de memoria inmune. Por lo tanto, es posible que una fracción de la población infectada por el SRAS-CoV-2 con baja memoria inmune se vuelva susceptible a la reinfección relativamente pronto. Aunque la gravedad del género y la enfermedad contribuyen a la heterogeneidad de la memoria inmune notificada aquí, la fuente de gran parte de la heterogeneidad en la memoria inmune al SRAS-CoV-2 es desconocida y vale la pena un examen posterior. Tal vez la heterogeneidad deriva de una baja carga viral acumulativa o un pequeño inóculo inicial en algunos individuos. Sin embargo, nuestros datos muestran que la memoria inmune en al menos tres compartimentos inmunológicos era medible en ~95% de los sujetos 5 a 8 meses PSO, lo que indica que la inmunidad duradera contra la enfermedad secundaria COVID-19 es una posibilidad en la mayoría de los individuos.

## **Materiales y métodos**

## Sujetos humanos

Las Juntas de Revisión Institucional de la Universidad de California, San Diego (UCSD; 200236X) y el Instituto la Jolla de Inmunología (LJI; VD-214) aprobó los protocolos utilizados para la recolección de sangre para sujetos con COVID-19 que donaron en todos los sitios que no sean el Monte Sinaí. La Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai IRB aprobó las muestras recogidas en esta institución en la ciudad de Nueva York (IRB-16-00791). Todos los sujetos humanos fueron evaluados para la capacidad de toma de decisiones médicas utilizando una evaluación estandarizada y aprobada y voluntariamente dieron su consentimiento informado antes de inscribirse en el estudio. Los criterios de inclusión del estudio incluyeron un diagnóstico de COVID-19 o sospecha de COVID-19, edad de 18 años o más, y disposición y capacidad para proporcionar consentimiento informado. Aunque no es un criterio de inclusión estricto, se solicitó a los sujetos pruebas positivas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el SARS-CoV-2 antes de la participación. Un total de 145 casos fueron confirmados como positivos por sars-cov-2 mediante pruebas basadas en PCR ([cuadro 1](#)). Dos sujetos dieron negativo por SARS-CoV-2 PCR ([Tabla 1](#)). El resto no se probaron o no tuvieron los resultados de las pruebas disponibles para su revisión ([Cuadro 1](#)). Los sujetos que tenían antecedentes médicos y/o síntomas consistentes con COVID-19, pero carecían de pruebas positivas basadas en PCR para el SARS-CoV-2 y posteriormente tenían pruebas serológicas negativas basadas en laboratorio para el SRAS-CoV-2, fueron excluidos; es decir, todos los casos de COVID-19 en este estudio fueron confirmados casos por SARS-CoV-2 PCR o SARS-CoV-2 serodiagnóstico, o ambos. Los adultos de todas las razas, etnias, edades y géneros eran elegibles para participar. Los criterios de exclusión del estudio incluían la falta de voluntad de participación, la falta de capacidad para proporcionar consentimiento informado o una contraindicación médica a la donación de sangre (por ejemplo, anemia grave). Las muestras de sujetos en LJI se obtuvieron de individuos en California y al menos otros siete estados.

Los métodos de recolección y procesamiento de sangre en LJI se realizaron como se describió anteriormente ([5](#)). Brevemente, sangre entera se recogió a través de la flebotomía en tubos separadores séricos de citrato ácido (ACD) (SST) o ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) y procesado para células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), aislamiento sérico y plasma. La mayoría de los donantes fueron examinados para detectar síntomas antes de programar las extracciones de sangre y tuvieron que estar libres de síntomas y aproximadamente de 3 a 4 semanas fuera desde el inicio de los síntomas en el momento de la extracción inicial de sangre en ucsd o LJI, respectivamente. Las muestras fueron codificadas y luego desidentificadas antes del análisis. Otros esfuerzos para mantener la confidencialidad de los participantes incluyeron las muestras de etiquetado con números de identificación codificados. En el [cuadro 1](#) se ofrece una visión general de las características de los temas con COVID-19.

La gravedad de la enfermedad COVID-19 se anotó de 0 a 10 utilizando un sistema de puntuación numérica basado en la escala ordinal nih ([5](#), [80](#)). Se aplicó un descriptor categórico basado en este sistema de puntuación: "asintomático" para una puntuación de 1, "leve" para una puntuación de 2 a 3, "moderado" para una puntuación de 4 a 5, y "severo" para una puntuación de 6 o más. Los sujetos con una puntuación numérica de

4 o más requirieron hospitalización (incluyendo ingreso para observación) para el manejo de COVID-19. Sólo uno de los 13 sujetos hospitalizados es compartido del estudio anterior de COVID-19 agudo(5). Los días pso se determinaron en función de la diferencia entre la fecha de la recolección de sangre y la fecha de los primeros síntomas notificados consistentes con COVID-19. Para sujetos asintomáticos, el día de las primeras pruebas positivas basadas en PCR SARS-CoV-2 se utilizó en lugar de la fecha de los primeros síntomas reportados de COVID-19.

### **Proteínas recombinantes**

La proteína de pico estabilizada [2P (81)] y la RBD se expresaron en células HEK293F. Brevemente, el ADN que expresa proteína de pico estabilizado y RBD fueron subclorados en vectores separados de phCMV y transfectados en células HEK293F a una proporción de 1 mg de ADN a 1 litro de células. Las células fueron cultivadas a 37°C en una incubadora de agitadores establecida en 125 rpm, 80% de humedad y 8% de CO<sub>2</sub>. Cuando la viabilidad celular cayó por debajo del 80% (normalmente de 4 a 5 días), los medios fueron cosechados y centrifugados para eliminar las células. El reactivo biobloqueo se añadió a los medios sobrenadantes para eliminar cualquier exceso de biotina. A continuación, el medio se filtró a través de un filtro de 0,22-µm para eliminar los agregados biobloqueados. Las proteínas se purificaron utilizando columnas Streptrap HP 5 ml (Cytiva) utilizando Tris de 100 mM, NaCl de 100 mM como búfer de lavado y Tris de 100 mM, NaCl de 100 mM, 2,5 mM d-Desthiobiotina como búfer de elución. Las fracciones elutadas para las proteínas de espiga se concentraron en filtros Amicon de 100 kDa y los RBD se concentraron en filtros de 10 kDa. Las muestras se purificaron aún más utilizando columnas S6increase para las variantes de pico y la columna S200increase para el RBD.

### **SARS-CoV-2 ELISAs**

Los ELISAs SARS-CoV-2 se realizaron como se describió anteriormente (2, 5, 82). Brevemente, las placas de medio área de Corning 96-well (ThermoFisher 3690) fueron recubiertas con 1 µg/ml de antígeno durante la noche a 4°C. Los antígenos incluían proteína RBD SARS-CoV-2 recombinante, proteína de pico recombinante, y proteína nucleocapsid recombinante (GenScript Z03488) [antígenos nucleocapsidos recombinantes también fueron probados de Sino Biological (40588-V07E) e Invivogen (his-sars2-n) y dieron resultados comparables a GenScript nucleocapsid]. Al día siguiente, las placas fueron bloqueadas con un 3% de leche en solución salina amortiguada por fosfato (PBS) que contenía 0,05% de interpolación-20 durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El plasma se inactivó térmicamente a 56°C durante 30 a 60 min. El plasma se diluyó en un 1% de leche que contenía un 0,05% de interpolación-20 en PBS a partir de una dilución de 1:3, seguido de diluciones en serie por tres e incubado durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Las placas fueron lavadas cinco veces con 0.05% PBS-Tween-20. Los anticuerpos secundarios se diluyeron en un 1% de leche que contenía 0,05% de interpolación-20 en PBS. Para IgG, el anticuerpo anticuloso IgG peroxidase producido en cabra (Sigma A6029) se utilizó a una dilución de 1:5.000. Para IgA, el anticuerpo antic humano IgA rábano picante peroxidasa (Hybridoma Reagent Laboratory HP6123-HRP) se utilizó a una dilución de 1:1,000. El ANTI-IgA monoclonal HP6123 se utilizó debido a su especificidad validada

por los CDC y la OMS para las IgA1 e IgA2 humanas y la falta de reactividad cruzada con isotipos no IgA (83).

Se trazaron títulos de punto final para cada muestra, utilizando datos restados en segundo plano. Se utilizaron controles negativos y positivos para estandarizar cada ensayo y normalizarse en todos los experimentos. Se creó un estándar de control positivo mediante la agrupación de plasma de seis donantes convalecientes de COVID-19 para normalizar entre experimentos. El límite de detección (LOD) se definió como 1:3 para IgG, 1:10 para IgA. El límite de sensibilidad (LOS) para los individuos infectados por el SRAS-CoV-2 se estableció sobre la base de sujetos no infectados, utilizando plasma de donantes sanos normales nunca expuestos al SARS-CoV-2. Para análisis transversales, el modelado para la mejor curva de ajuste (por ejemplo, decaimiento de una fase frente a regresión lineal simple) se realizó utilizando Graph Pad Prism 8.0. El mejor ajuste de curva se definió mediante una prueba F de suma extra de cuadrados, seleccionando el modelo más simple a menos que  $P < 0.05$  (84). En todos los casos se evaluaron la decaimiento continuo (regresión lineal), la decaimiento unidirección o la descomposición bidásica de los datos de registro, con el modelo estadístico mejor ajustado elegido sobre la base de la prueba F; en varios casos, también se consideró un ajuste de ecuación cuadrática. Para calcular el  $t_{1/2}$ , se utilizaron datos transformados en el registro<sub>2</sub>. Utilizando la mejor curva de ajuste, se utilizó un ajuste no lineal de decaimiento de una fase o una regresión lineal simple (decaimiento continuo). Para regresiones lineales simples, la  $R$  de Pearson se calculó para la correlación mediante datos transformados en el registro<sub>2</sub>. Para el ajuste no lineal de decaimiento de una fase, se informó de  $R$ . Para las muestras longitudinales, se realizó una regresión lineal simple, con  $t_{1/2}$  calculado a partir de datos transformados en el registro<sub>2</sub> para cada par. Para los análisis de género, el modelado y el  $t_{1/2}$  se realizaron de forma similar a los análisis transversales; ANCOVA (VassarStats o GraphPad Prism 8.4) se realizó entre conjuntos de datos masculinos y femeninos. Anova  $p$ -valores de los medios ajustados se notificaron y se consideraron significativos si la prueba de homogeneidad de las regresiones no era significativa.

### **Neutralizar los ensayos de anticuerpos**

The pseudovirus-neutralizing antibody assay was performed as previously described (5). Briefly, Vero cells were seeded in 96-well plates to produce a monolayer at the time of infection. Pretitrated amounts of rVSV-SARS-Cov-2 [pCMV3-SARS-CoV-2 spike SARS-CoV-2-pseudotyped VSV-ΔG-GFP (green fluorescent protein) were generated by transfecting HEK293T cells, ATCC CRL-3216] were incubated with serially diluted human plasma at 37°C for 1 hour before addition to confluent Vero cell monolayers (ATCC CCL-81) in 96-well plates. Cells were incubated for 12 to 16 hours at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>. A continuación, las células se fijaron en paraformaldehído al 4%, se tiñeron con 1 µg / ml de Hoechst y se obtuvieron imágenes usando un generador de imágenes CellInsight CX5 para cuantificar el número total de células que expresan GFP. La infección se normalizó al número medio de células infectadas con rVSV-SARS-CoV-2 incubadas con plasma humano normal. El LOD se estableció en <1:20 sobre la base de muestras de plasma de una serie de sujetos de control no expuestos. Las señales negativas se establecieron en 1:19. Neutralización de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria

media) Los títulos se calcularon utilizando regresión de un sitio Fit LogIC50 en GraphPad Prism 8.0.

### **Detección de células B de memoria específicas de antígeno**

Para detectar células B específicas de SARS-CoV-2, se multimerizaron individualmente antígenos proteicos biotinilados con estreptavidina marcada con fluorescencia a 4 ° C durante 1 hora. El pico de SARS-CoV-2 de longitud completa (estabilizado con 2P, marcado con doble Strep) y el RBD se generaron internamente. La biotinilación se realizó utilizando un kit de reacción estándar de biotina-proteína ligasa (Avidity, nº de catálogo Bir500A) siguiendo el protocolo estándar del fabricante y se dializó durante la noche frente a PBS. La espiga biotinilada se mezcló con estreptavidina BV421 (BioLegend, nº de catálogo 405225) y estreptavidina Alexa Fluor 647 (Thermo Fisher Scientific, nº de catálogo S21374) en una relación de 20: 1 (relación molar ~ 6: 1). Se mezcló RBD biotinilado con estreptavidina ficoeritrina (PE) / Cyanine7 (BioLegend, nº de catálogo 405206) en una relación 2,2: 1 (relación molar ~ 4: 1). Nucleocápside de longitud completa del SARS-CoV-2 biotinilado (marcado con Avi- e His; Sino Biological, catálogo no. 40588-V27B-B) se multimerizó usando estreptavidina PE (BioLegend, nº de catálogo 405204) y estreptavidina BV711 (BioLegend, nº de catálogo 405241) en una relación de 5,5: 1 (relación molar ~ 6: 1). Se usó estreptavidina PE / cianina5.5 (Thermo Fisher Scientific, nº de catálogo SA1018) como sonda señuelo para eliminar las células B de unión a estreptavidina inespecíficas del SARS-CoV-2. Las sondas de antígeno preparadas individualmente como anteriormente se mezclaron luego en Brilliant Buffer (BD Bioscience, nº de catálogo 566349) que contenía d-biotina libre 5 µM (Avidity, nº de catálogo Bir500A). La d-biotina libre aseguró una reactividad cruzada mínima de las sondas de antígeno. Como 10 5 (Thermo Fisher Scientific, nº de catálogo SA1018) se utilizó como sonda señuelo para eliminar las células B que se unen a estreptavidina inespecíficas del SARS-CoV-2. Las sondas de antígeno preparadas individualmente como anteriormente se mezclaron luego en Brilliant Buffer (BD Bioscience, nº de catálogo 566349) que contenía d-biotina libre 5 µM (Avidity, nº de catálogo Bir500A). La d-biotina libre aseguró una reactividad cruzada mínima de las sondas de antígeno. Como 10 5 (Thermo Fisher Scientific, nº de catálogo SA1018) se utilizó como sonda señuelo para eliminar las células B que se unen a estreptavidina inespecíficas del SARS-CoV-2. Las sondas de antígeno preparadas individualmente como anteriormente se mezclaron luego en Brilliant Buffer (BD Bioscience, nº de catálogo 566349) que contenía d-biotina libre 5 µM (Avidity, nº de catálogo Bir500A). La d-biotina libre aseguró una reactividad cruzada mínima de las sondas de antígeno. Como 10Se prepararon 7 muestras de PBMC previamente congeladas en placas de 96 pocillos con fondo en U y se tiñeron con 50 µl de cóctel de sonda de antígeno que contenía 100 ng de pico por sonda (total 200 ng), 27,5 ng de RBD, 40 ng de nucleocápsida por sonda (total 80 ng) y 20 ng de estreptavidina PE / Cyanine5.5 a 4 ° C durante 1 hora para garantizar la máxima calidad de tinción antes de realizar la tinción de la superficie con anticuerpos como se indica en la tabla S1 en Brilliant Buffer a 4 ° C durante 30 min. Las células muertas se tiñeron usando el kit de tinción azul fijable LIVE / DEAD (Thermo Fisher Scientific, nº de catálogo L34962) en DPBS a 4°C durante 30 min. Aproximadamente el 80% de las células B de memoria específica de antígeno (IgD<sup>-</sup> y / o CD27<sup>+</sup>) detectadas con este método eran IgM<sup>+</sup>, IgG<sup>+</sup> o IgM<sup>-</sup> IgG<sup>-</sup> IgA<sup>+</sup>, que eran comparables a las células B de memoria inespecíficas. Sobre

la base de estas observaciones, llegamos a la conclusión de que las sondas de antígeno no afectaron sustancialmente a la calidad de la tinción de inmunoglobulina de superficie. Se adquirieron muestras de PBMC teñidas en Cytex Aurora y se analizaron usando FlowJo10.7.1 (BD Bioscience).

La frecuencia de células B de memoria específicas de antígeno se expresó como porcentaje del total de células B (CD19<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup> CD38<sup>int/-</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD14<sup>-</sup>, CD16<sup>-</sup>, CD56<sup>-</sup>, LIVE / DEAD<sup>-</sup>, linfocitos), o como número por 10<sup>6</sup> PBMC (VIVAS / MUERTAS<sup>-</sup> células). El LOD se estableció sobre la base de la mediana + 2 × desviación estándar (DE) de [1 / (número de células B totales registradas)] o la mediana + 2 × DE de [10<sup>6</sup> / (número de PBMC registrados)]. LOS se estableció como la mediana + 2 × DE de los resultados en donantes no expuestos. El análisis de fenotipo de células B específicas de antígeno se realizó solo en sujetos con al menos 10 células detectadas en la puerta de células B de memoria específica de antígeno respectiva. En cada experimento, se incluyeron PBMC de un control positivo conocido (sujeto convaleciente de COVID-19) y sujetos no expuestos para asegurar una sensibilidad y especificidad consistentes del ensayo. Para cada conjunto de datos, se consideraron polinomios de segundo orden, regresión lineal simple y modelos cinéticos de pseudoprimer orden. Se determinó que el modelo con un valor de criterio de información de Akaike más bajo se ajustaba mejor y se visualizaba mejor.

### **Ensayo de células T de marcadores inducidos por activación (AIM)**

Las células T CD4<sup>+</sup> específicas de antígeno se midieron como un porcentaje de células T AIM<sup>+</sup> (OX40<sup>+</sup> CD137<sup>+</sup>) CD4<sup>+</sup> y (CD69<sup>+</sup> CD137<sup>+</sup>) CD8<sup>+</sup> después de la estimulación de PBMC con megapools de péptidos (MP) superpuestos que abarcan todo el SARS-CoV-2 ORFeome, como se describió anteriormente ( 2 ). Las células se cultivaron durante 24 horas en presencia de MP específicos de SARS-CoV-2 (1 µg / ml) o 5 µg / ml de fitohemaglutinina (PHA, Roche) en placas de 96 pocillos con fondo en U a 1 × 10<sup>6</sup> PBMC por bien. La estimulación con una cantidad equimolar de dimetilsulfóxido (DMSO) se realizó como control negativo. PHA y estimulación con un CD4 combinado<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cytomegalovirus epitope MP (CMV, 1 µg/ml) se incluyeron como controles positivos. Cualquier muestra con una señal PHA baja fue excluida como control de calidad.

Las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas de antígeno se midieron como datos de fondo (DMSO) - datos restados, con un nivel mínimo de DMSO establecido en 0,005%. Todos los ORF positivos (> 0,02% para CD4<sup>+</sup>, > 0,05% para CD8<sup>+</sup>) se agregaron luego en una suma combinada de células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> específicas del SARS-CoV-2. El umbral de positividad para las respuestas de células T CD4<sup>+</sup> específicas de antígeno (0,03%) y las respuestas de células T CD8<sup>+</sup> específicas de antígeno (0,12%) se calculó utilizando la desviación estándar doble media de todos los controles negativos medidos (> 150). El panel de anticuerpos utilizado en el (OX40<sup>+</sup> CD137<sup>+</sup>) CD4<sup>+</sup>T y (CD69<sup>+</sup> CD137<sup>+</sup>) CD8<sup>+</sup> La tinción AIM de las células T se muestra en la tabla S2. Se realizó un análisis de consistencia para múltiples mediciones de ensayos de células T AIM por dos operadores diferentes. Antes de fusionar, comparamos la inmunodominancia de la proteína, las respuestas totales de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas del SARS-CoV-2 y los cálculos de la vida media entre los dos grupos de datos experimentales. En los

análisis longitudinales, los cálculos de la vida media excluyeron cualquier muestra que fuera negativa en ambos puntos de tiempo (porque no se pudo calcular la vida media), aunque todos los datos se incluyeron en los gráficos.

Para los ensayos AIM de celda CD40L+OX40 + CD4<sup>+</sup> T de superficie, los experimentos se realizaron como se describió anteriormente (5), con las siguientes modificaciones. Las células se cultivaban en RPMI completa que contenía un 5% de suero AB humano (Gemini Bioproducts), β-mercaptoetanol, penicilina/estreptomicina, piruvato sódico (NaPy) y aminoácidos no esenciales. Antes de la adición de péptidos MPs, las células fueron bloqueadas a 37°C durante 15 min con 0,5 µg/ml de anti-CD40 mAb (Miltenyi Biotec). Se realizó una estimulación con una cantidad equimolar de DMSO para determinar la resta de fondo, y se utilizó la activación de enterotoxina estafilococa B (SEB) a 1 µg/ml como control de calidad (positivo). LoD para cT<sub>FH</sub> específico de antígeno entre las células CD4<sup>+</sup> T se basó en el LOD para células CD4<sup>+</sup> T específicas de antígeno (descritas anteriormente) multiplicadas por el promedio % cT<sub>FH</sub> en las células T CD4 a granel entre muestras de control. Se utilizó un umbral de inclusión de diez eventos después de que se utilizara la puerta cT<sub>FH</sub> CXCR5<sup>+</sup> para los cálculos PD-1<sup>hi</sup> y CCR6<sup>+</sup>, y las pruebas estadísticas no paramétricas y firmadas de Wilcoxon de Mann-Whitney y Wilcoxon se aplicaron para las respectivas comparaciones.

## Materiales suplementarios

[science.sciencemag.org/content/371/6529/eabf4063/suppl/DC1](https://science.sciencemag.org/content/371/6529/eabf4063/suppl/DC1)

Higos. S1 a S10

Tablas S1 y S2

Lista de verificación de reproducibilidad de MDAR

Archivo de datos S1

[Ver/solicitar un protocolo para este documento desde Bio-protocol.](#)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Se trata de un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [licencia Creative Commons Attribution](#), que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que la obra original se cite correctamente.

## Referencias y notas

1. [↵](#)

1. D. S. Stephens,
2. M. J. McElrath



, COVID-19 y el Camino a la Inmunidad. JAMA **324**, 1279-1281 (2020).  
doi:10.1001/jama.2020.16656pmid:32915201

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

2. [↵](#)

1. A. Grifoni,
2. D. Weiskopf,
3. S. I. Ramírez,
4. J. Matthew,
5. J.M. Dan,
6. C. R. Moderbacher,
7. S. A. Rawlings,
8. A. Sutherland,
9. L. Premkumar,
10. R. S. Así que,
11. D. Marrama,
12. A.M. de Silva,
13. A. Frazier,
14. A. F. Carlin,
15. J. A. Greenbaum,
16. B. Peters,
17. F. Krammer,
18. D.M. Smith,
19. S. Crotty,
20. A. Siete

, Objetivos de las respuestas de las células T al coronavirus SARS-CoV-2 en seres humanos con enfermedad COVID-19 y individuos no expuestos. Celular **181**, 1489–1501.e15 (2020). doi:10.1016/j.cell.2020.05.015pmid:32473127

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

3. [↵](#)

1. F. Krammer

, vacunas SARS-CoV-2 en desarrollo. Naturaleza **586**, 516–527 (2020).  
doi:10.1038/s41586-020-2798-3pmid:32967006

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

4. [↵](#)

1. M. S. Suthar,

2. M. G. Zimmerman,
3. R.C. Kauffman,
4. G. Mantus,
5. S. L. Linderman,
6. W. H. Hudson,
7. A. Vanderheiden,
8. L. Nyhoff,
9. C. W. Davis,
10. O. Adekunle,
11. M. Affer,
12. M. Sherman,
13. S. Reynolds,
14. H. P. Verkerke,
15. D. N. Alter,
16. J. Guarner,
17. J. Bryksin,
18. .C Horwath,
19. C.M. Arthur,
20. N. Saakadze,
21. G. H. Smith,
22. S. Edupuganti,
23. E.M. Scherer,
24. K. Hellmeister,
25. A. Cheng,
26. J. A. Morales,
27. A. S. Neish,
28. S. R. Stowell,
29. F. Frank,
30. E. Ortlund,
31. E. J. Anderson,
32. V. D. Menachery,
33. N. Roupael,
34. A. K. Mehta,
35. D. S. Stephens,

36. R. Ahmed,
37. J. D. Roback,
38. J. Wrammert

, Generación rápida de respuestas neutralizantes de anticuerpos en pacientes con COVID-19. *Celular Representante Med.* **1**, 100040 (2020).

doi:10.1016/j.xcrm.2020.100040pmid:32835303

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

5. [↵](#)

1. C. Rydyznski Moderbacher,
2. S. I. Ramírez,
3. J.M. Dan,
4. A. Grifoni,
5. .M Hastie,
6. D. Weiskopf,
7. S. Belanger,
8. R. K. Abbott,
9. C. Kim,
10. J. Choi,
11. Y. Kato,
12. E. G. Crotty,
13. C. Kim,
14. S. A. Rawlings,
15. J. Matthew,
16. L.P.V. Tse,
17. A. Frazier,
18. R. Baric,
19. B. Peters,
20. J. Greenbaum,
21. E. Zafiros Ollmann,
22. D.M. Smith,
23. A. Siete,
24. S. Crotty

, Inmunidad adaptativa específica de antígeno al SRAS-CoV-2 en COVID-19 agudo y asociaciones con la edad y la gravedad de la enfermedad. *Celular* **183**, 996–1012.e19 (2020). doi:10.1016/j.cell.2020.09.038pmid:33010815

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

6.

1. R. Zhou,
2. K. K.-W. éste
3. Y.-C. Wong,
4. L. Liu,
5. B. Zhou,
6. X. Li,
7. H. Huang,
8. Y. Mo,
9. T.-Y. Luk,
10. T. T.-K. Lau
11. P. Yeung,
12. W.-M. Chan,
13. A. K.-L. Wu
14. K.-C. Pulmón,
15. O. T.-Y. Tsang,
16. W.-S. Leung,
17. I. F.-N. Colgado
18. K.-Y. Yuen,
19. Z. Chen

, La infección aguda por SARS-CoV-2 afecta las respuestas de células dendríticas y células T. Inmunidad **53**, 864–877.e5 (2020).

doi:10.1016/j.immuni.2020.07.026pmid:32791036

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

7. [↵](#)

1. M. Liao,
2. Y. Liu,
3. J. Yuan,
4. Y. Wen,
5. G. Xu,
6. J. Zhao,
7. L. Cheng,
8. J. Li,
9. X. Wang,
10. F. Wang,

11. L. Liu,
12. I. Amit,
13. S. Zhang,
14. Z. Zhang

, Paisaje unicelular de células inmunes broncoalveolares en pacientes con COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 842–844 (2020). doi:10.1038/s41591-020-0901-9pmid:32398875

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

8. [↵](#)

1. A. G. Laing,
2. A. Lorenc,
3. I. Del Molino Del Barrio,
4. A. Das,
5. M. Fish,
6. L. Monin,
7. M. Muñoz-Ruiz,
8. D. R. McKenzie,
9. T. S. Hayday,
10. I. Francos-Quijorna,
11. S. Kamdar,
12. M. Joseph,
13. D. Davies,
14. R. Davis,
15. R. Jennings,
16. I. Zlatareva,
17. P. Vantourout,
18. Y. Wu,
19. V. Sufrir,
20. F. Cano,
21. M. Greco,
22. E. Theodoridis,
23. J. D. Freedman,
24. S. Gee,
25. J. N. E. Chan,
26. S. Ryan,

27. E. Bugallo-Blanco,
28. P. Peterson,
29. K. Kisand,
30. L. Haljasmogi,
31. L. Chadli,
32. Padre Moingeon,
33. L. Martínez,
34. B. Merrick,
35. K. Bisnauthsing,
36. K. Brooks,
37. M. A. A. Ibrahim,
38. J. Mason,
39. F. López Gómez,
40. K. Babalola,
41. S. Abdul-Jawad,
42. J. Cason,
43. C. Mant,
44. J. Seow,
45. C. Graham,
46. Puertas K. J.,
47. F. Di Rosa,
48. J. Edgeworth,
49. M. Shankar-Hari,
50. A.C Hayday

, Una firma inmune dinámica COVID-19 incluye asociaciones con mal pronóstico. *Nat. Med.* **26**, 1623–1635 (2020). doi:10.1038/s41591-020-1038-6  
pmid:32807934

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

9.

1. D. Blanco-Melo,
2. B. E. Nilsson-Payant,
3. W.-C. Liu,
4. S. Uhl,
5. D. Hoagland,
6. R. Miller,

7. T. X. Jordan,
8. K. Oishi,
9. Señor Panis,
10. D. Sachs,
11. T. T. Wang,
12. R. E. Schwartz,
13. J.K. Lim,
14. R. A. Albrecht,
15. B. R. tenOever

, La respuesta desequilibrada del anfitrión al SARS-CoV-2 impulsa el desarrollo de COVID-19. *Celular* **181**, 1036–1045.e9 (2020).  
doi:10.1016/j.cell.2020.04.026pmid:32416070

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

10.

1. P. S. Arunachalam,
2. F. Wimmers,
3. C.K.P. Mok,
4. R. A. P.M Perera,
5. M. Scott,
6. T. Hagan,
7. N. Sigal,
8. Y. Feng,
9. L. Bristow,
10. O. Tak-Yin Tsang,
11. D. Wagh,
12. J. Coller,
13. K. L. Pellegrini,
14. D. Kazmin,
15. G. Alaaeddine,
16. W. S. Leung,
17. J.M.C. Chan,
18. T. S. H. Chik,
19. C. Y.C. Choi,
20. C. Huerta,
21. M. Paine McCullough,

22. H. Lv,
23. E. Anderson,
24. S. Edupuganti,
25. A. A. Upadhyay,
26. S. E. Bosinger,
27. H. T. Maecker,
28. P. Khatri,
29. N. Roupael,
30. Señor Peiris,
31. B. Pulendran

, Evaluación biológica de sistemas de inmunidad a la infección leve frente a grave COVID-19 en seres humanos. *Ciencia* **369**, 1210-1220 (2020).  
doi:10.1126/science.abc6261pmid:32788292

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

11.

1. P. Bastardo,
2. Rosen.B,
3. P. Zhang,
4. E. Michailidis,
5. H.-H. Hoffmann,
6. Y. Zhang,
7. K. Dorgham,
8. P. Philippot,
9. J. Rosain,
10. V. Beziat,
11. J. Manry,
12. E. Shaw,
13. L. Haljasmogi,
14. P. Peterson,
15. L. Lorenzo,
16. L. Bizien,
17. S. Trouillet-Assant,
18. K. Dobbs,
19. A. A. de Jesús,
20. R. Belot,



21. R. Costas,
22. E. Catherinot,
23. Y. Tandjaoui-Lambiotte,
24. J. Le Pen,
25. G. Kerner,
26. B. Bigio,
27. Y. Seeleuthner,
28. R. Yang,
29. R. Bolze,
30. A. N. Spaan,
31. A.M Delmonte,
32. Señor S. Abers,
33. A. Ayuda,
34. G. Casari,
35. V. Lampason,
36. L. Piamontesa,
37. F. Ciceri,
38. K. Bilguvar,
39. R. P. Lifton,
40. Mr. Vasse,
41. D.M. Smadja,
42. Señor Migaud,
43. J. Hadjadj,
44. B. Terrier,
45. D. Duffy,
46. L. Quintana-Murci,
47. D. van de Beek,
48. L. Roussel,
49. D.C Vinh,
50. S. G. Tangye,
51. F. Haerynck,
52. D. Dalmau,
53. J. Martinez-Picado,
54. P. Brodin,

55. Sr.C. Nussenzweig,
56. S. Bebe-Dupuis,
57. C. Rodríguez-Gallego,
58. G. Vogt,
59. T. H. Mogensen,
60. A. J. Oler,
61. J. Gu,
62. P. D. Burbelo,
63. J. I. Cohen,
64. A. Blondie,
65. L. R. Bettini,
66. Señor D'Angio,
67. P. Bonfanti,
68. P. Rossignol,
69. J. Mayaux,
70. F. Rieux-Laucat,
71. E. S. Husebye,
72. F. Fusco,
73. M. V. Ursini,
74. L. Imberti,
75. A. Sottini,
76. S. Paghera,
77. E. Quiros-Roldán,
78. C. Rossi,
79. R. Castagnoli,
80. D. Montaña,
81. A. Licari,
82. G. L. Marseglia,
83. X. Duval,
84. J. Ghosn,
85. J. S. Tsang,
86. R. Goldbach-Mansky,
87. K. Kisand,
88. M. S. Lionakis,

89. A. Puel,
90. S. Y. Zhang,
91. S.M. Holanda,
92. G. Gorochov,
93. E. Jouanguy,
94. C.M. Rice,
95. A. Cobat,
96. L. D. Notarangelo,
97. L. Abel,
98. H. C. Su,
99. J. L. Casanova; Laboratorio HGID; NIAID-USUHS Respuesta Inmune al Grupo COVID; Médicos covid; MÉDICOS COVID-STORM; Imagine Grupo COVID; Grupo francés de estudio de cohortes COVID; Consorcio Milieu Intérieur; Cohorte de Contacto cov; Ámsterdam UMC Covid-19 Biobank; Esfuerzo genético humano covid

, Autoanticuerpos contra IFN tipo I en pacientes con COVID-19 potencialmente mortales. *Ciencia* **370**, eabd4585 (2020).

doi:10.1126/science.abd4585pmid:32972996

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

## 12. [↵](#)

1. P. Zhang,
2. P. Bastardo,
3. Z. Liu,
4. J. Le Pen,
5. M. Moncada-Vélez,
6. J. Chen,
7. M. Ogishi,
8. I. K.D. Sabli,
9. S. Hodeib,
10. C. Korol,
11. J. Rosain,
12. K. Bilguvar,
13. J. Ye,
14. R. Bolze,
15. B. Bigio,
16. R. Yang,

17. A. A. Arias,
18. P. Zhou,
19. Y. Zhang,
20. F. Onodi,
21. S. Korniotis,
22. L. Karpf,
23. P. Philippot,
24. M. Chbihi,
25. L. Bonnet-Madin,
26. K. Dorgham,
27. N. Smith,
28. W.M Schneider,
29. B. S. Razooky,
30. H.-H. Hoffmann,
31. E. Michailidis,
32. L. Moens,
33. J. E. Han,
34. L. Lorenzo,
35. L. Bizien,
36. P. Meade,
37. A.-L. Neehus,
38. A.C. Ugurbil,
39. A. Corneau,
40. G. Kerner,
41. P. Zhang,
42. F. Rapaport,
43. Y. Seeleuthner,
44. J. Manry,
45. C. Masson,
46. Y. Schmitt,
47. A. Schlüter,
48. T. El Voyer,
49. T. Khan,
50. J. Li,

51. J. Fellay,
52. L. Roussel,
53. M. Shahrooei,
54. Sr. F. Alosaimi,
55. D. Mansouri,
56. H. Al-Saud,
57. F. Al-Mulla,
58. F. Almourfi,
59. S. Z. Al-Muhsen,
60. F. Alsohime,
61. S. Al Turki,
62. R. Hasanato,
63. D. van de Beek,
64. A. Blondie,
65. L. R. Bettini,
66. Señor D'Angio',
67. P. Bonfanti,
68. L. Imberti,
69. A. Sottini,
70. S. Paghera,
71. E. Quiros-Roldán,
72. C. Rossi,
73. A. J. Oler,
74. M. F. Tompkins,
75. C. Alba,
76. I. Vandernoot,
77. J. Goffard,
78. G. Smits,
79. I. Migeotte,
80. F. Haerynck,
81. P. Soler-Palacin,
82. A. Martin-Nalda,
83. R. Colobran,
84. P.-E. Morange,

85. P. Keles,
86. F. Çölkesen,
87. T. Ozcelik,
88. K. K. Yasar,
89. S. Senoglu,
90. S. N. Karabela,
91. C. Rodríguez-Gallego,
92. G. Novelli,
93. S. Hraiech,
94. Y. Tandjaoui-Lambiotte,
95. X. Duval,
96. C. Laouéan,
97. A. L. Nieve,
98. C. L. Dalgard,
99. J. D. Milner,
100. D.C Vinh,
101. T. H. Mogensen,
102. N. Marr,
103. A. N. Spaan,
104. B. Bebida,
105. S. Bebe-Dupuis,
106. J. Bustamante,
107. A. Puel,
108. Sr. J. Ciancanelli,
109. I. Meyts,
110. T. Maniatis,
111. V. Soumelis,
112. A. Amara,
113. M. Nussenzweig,
114. A. García-Sastre,
115. F. Krammer,
116. A. Pujol,
117. D. Duffy,
118. R. P. Lifton,

119. S. Y. Zhang,
120. G. Gorochov,
121. V. Beziat,
122. E. Jouanguy,
123. V. Sancho-Shimizu,
124. C.M. Rice,
125. L. Abel,
126. L. D. Notarangelo,
127. A. Cobat,
128. H. C. Su,
129. J. L. Casanova; MÉDICOS COVID-STORM; Médicos covid; Imagine Grupo COVID; Grupo francés de estudio de cohortes COVID; Cohorte de Contacto cov; Ámsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Esfuerzo Genético Humano; Grupo de Inmunidad COVID NIAID-USUHS/TAGC

, Errores innatos de inmunidad IFN tipo I en pacientes con COVID-19 potencialmente mortales. *Ciencia* **370**, eabd4570 (2020).

doi:10.1126/science.abd4570pmid:32972995

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

13. [↩](#)

1. D.M. Del Valle,
2. S. Kim-Schulze,
3. H.-H. Huang,
4. N.D. Beckmann,
5. S. Nirenberg,
6. B. Wang,
7. Y. Lavin,
8. T. H. Swartz,
9. D. Madduri,
10. R. Stock,
11. T. U. Marron,
12. H. Xie,
13. M. Patel,
14. K. Tuballes,
15. O. Van Oekelen,
16. A. Rahman,
17. P. Kovatch,

18. J. A. Aberg,
19. E. Schadt,
20. S. Jagannath,
21. M. Mazumdar,
22. A. W. Charney,
23. A. Firpo-Betancourt,
24. D. R. Mendou,
25. J. Jhang,
26. D. Reich,
27. K. Sigel,
28. C. Cordon-Cardo,
29. M. Feldmann,
30. S. Parekh,
31. Señor Merad,
32. S. Gnjatic

, Una firma inflamatoria de citoquinas predice la gravedad y supervivencia del COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 1636–1643 (2020). doi:10.1038/s41591-020-1051-9  
pmid:32839624

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

14.

1. L. Kuri-Cervantes,
2. M.B. Pampena,
3. W. Meng,
4. A.M. Rosenfeld,
5. C.A.G. Ittner,
6. A. R. Weisman,
7. R. S. Agyekum,
8. D. Mathew,
9. A. E. Baxter,
10. L. A. Vella,
11. O. Kuthuru,
12. S. A. Apostolidis,
13. L. Bershaw,
14. J. Dougherty,
15. A. R. Greenplate,



16. A. Pattekar,
17. J. Kim,
18. N. Han,
19. S. Gouma,
20. M. E. Weirick,
21. C. P. Arévalo,
22. M. J. Bolton,
23. .C Goodwin,
24. E.M. Anderson,
25. S. E. Hensley,
26. T. K. Jones,
27. N. S. Mangalmurti,
28. E. T. Luning Prak,
29. E. J. Wherry,
30. N. J. Meyer,
31. M. R. Betts

, Mapeo exhaustivo de perturbaciones inmunes asociadas con COVID-19 grave. Tijera. **5**, eabd7114 (2020).

doi:10.1126/sciimmunol.abd7114pmid:32669287

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

15.

1. S. Li,
2. L. Jiang,
3. X. Li,
4. F. Lin,
5. Y. Wang,
6. B. Eso,
7. T. Jiang,
8. W. Un
9. S. Liu,
10. H. Liu,
11. P. Xu,
12. L. Zhao,
13. L. Zhang,
14. J. Él,

15. H. Wang,
16. J. Kang,
17. Y. Li,
18. L. Huang,
19. C. Zhu,
20. S. Zhao,
21. J. Lu,
22. J. Ji,
23. J. Zhao

, Investigación clínica y patológica de pacientes con COVID-19 grave. JCI Insight **5**, (2020). doi:10.1172/jci.insight.138070pmid:32427582  
[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

16.

1. C. Radermecker,
2. N. Detrembler,
3. J. Guiot,
4. E. Cavalier,
5. M. Henket,
6. C. d'Emal,
7. C. Vanwinge,
8. D. Cataldo,
9. C. Oury,
10. P. Delvenne,
11. T. Marichal

, Las trampas extracelulares neutrófilos se infiltran en las vías respiratorias pulmonares, los compartimentos intersticiales y vasculares en covid-19 grave. J. Exp. Med. **217**, e20201012 (2020). doi:10.1084/jem.20201012pmid:32926097  
[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

17.

1. B. Schurink,
2. E. Rose,
3. T. Radonic,
4. E. Barbacoa,
5. C. S.C. Bouman,
6. H. H. de Boer,

7. G. J. de Bree,
8. E.B Bulle,
9. E.M. Aronica,
10. S. Florquin,
11. J. Fronczek,
12. R. Heunks.M,
13. Mr. D. de Jong,
14. L. Guo,
15. A. du Long,
16. R. Lucha,
17. P.C. G. Miller,
18. E. A. Sobrinos-Borst,
19. .M Niessen,
20. C. J.M. van Noesel,
21. J. J. T. H. Roelofs,
22. E. J. Snijder,
23. E.C. Soer,
24. J. Verheij,
25. A. P. J. Vlaar,
26. W. usted
27. N. N. van der Wel,
28. A.C. van der Wal,
29. P. van der Valk,
30. M. Bugiani

, Presencia viral e inmunopatología en pacientes con COVID-19 letal: Un estudio prospectivo de cohorte de autopsia. *Lancet Microbe* **1**, e290–e299 (2020).

doi:10.1016/S2666-5247(20)30144-0pmid:33015653

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

18. [↩](#)

1. M. Ayuda,
2. K. Busman-Sahay,
3. S. J. Vidal,
4. Z. Maliga,
5. S. Bondoc,
6. C. Starke,

7. M. Terry,
8. C. A. Jacobson,
9. L. Wrijil,
10. S. Ducado,
11. O. R. Brook,
12. A. D. Miller,
13. Sr. Porto,
14. K. L. Pellegrini,
15. M. Pino,
16. T. N. Hoang,
17. A. Chandrashekar,
18. S. Patel,
19. K. Stephenson,
20. S. E. Bosinger,
21. H. Andersen,
22. M. G. Lewis,
23. J. L. Hecht,
24. P. K. Sorger,
25. A. J. Martinot,
26. J.D. Estos,
27. D. H. Barouch

, Enfermedad vascular y trombosis en sars-cov-2-infectado Rhesus Macaques. *Cellular* **183**, 1354–1366.e13 (2020).  
doi:10.1016/j.cell.2020.10.005pmid:33065030  
[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

19. [↵](#)

1. N. Baumgarth,
2. J. Nikolich-Augich,
3. F. E.-H. Lee
4. D. Bhattacharya

, Respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2: Vamos a ceñirnos a conocidos conocidos. *J. Inmunol.* **205**, 2342–2350 (2020).  
doi:10.4049/jimmunol.2000839pmid:32887754  
[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

20. [↵](#)

1. A. Wajnberg,
2. F. Mandato,
3. A. Firpo,
4. D. R. Altman,
5. M. J. Bailey,
6. Sr. Mansour,
7. M. McMahon,
8. P. Meade,
9. D. R. Mendou,
10. K. Muellers,
11. D. Stadlbauer,
12. K. Stone,
13. S. Strohmeier,
14. V. Simon,
15. J. Aberg,
16. D. L. Reich,
17. F. Krammer,
18. C. Cordón-Cardo

, Los anticuerpos neutralizantes robustos contra la infección por SARS-CoV-2 persisten durante meses. *Ciencia* **370**, 1227–1230 (2020).

doi:10.1126/science.abd7728pmid:33115920

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

21. [↵](#)

1. A. Sariol,
2. S. Perlman

, Lecciones para la inmunidad COVID-19 de otras infecciones por coronavirus. *Inmunidad* **53**, 248–263 (2020).

doi:10.1016/j.immuni.2020.07.005pmid:32717182

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

22. [↵](#)

1. K. Subbarao

, SARS-CoV-2: Una nueva canción recuerda una vieja melodía. *Cell Host Microbe* **27**, 692–694 (2020). doi:10.1016/j.chom.2020.04.019pmid:32407706

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

23.

1. W. Deng,

2. L. Bao,
3. J. Liu,
4. C. Xiao,
5. J. Liu,
6. J. Xue,
7. P. Lv,
8. F. Qi,
9. H. Gao,
10. P. Yu,
11. Y. Xu,
12. Sí. ese
13. F. Eso,
14. Z. Xiang,
15. H. Yu,
16. S. Gong,
17. M. Liu,
18. G. Wang,
19. S. Wang,
20. Z. Song,
21. Y. Liu,
22. W. Zhao,
23. Y. Han,
24. L. Zhao,
25. X. Liu,
26. P. Wei,
27. C. Qin

, La exposición primaria al SRAS-CoV-2 protege contra la reinfección en los macacos rhesus. *Ciencia* **369**, 818-823 (2020).

doi:10.1126/science.abc5343pmid:32616673

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

24. [↩](#)

1. P. Gao,
2. L. Bao,
3. H. Mao,
4. L. Wang,

5. K. Xu,
6. M. Yang,
7. Y. Li,
8. L. Zhu,
9. N. Wang,
10. Z. Lv,
11. H. Gao,
12. X. Dar,
13. B. Can,
14. Y. Hu,
15. J. Liu,
16. F. Cai,
17. D. Jiang,
18. Y. Yin,
19. C. Qin,
20. J. Li,
21. X. Gong,
22. X. Lou,
23. W. Shi,
24. D. Wu,
25. H. Zhang,
26. L. Zhu,
27. W. Deng,
28. Y. Li,
29. J. Lu,
30. C. Li,
31. X. Wang,
32. W. Yin,
33. Y. Zhang,
34. C. Qin

, Desarrollo de una vacuna inactivada candidata a SARS-CoV-2. *Ciencia* **369**, 77-81 (2020). doi:10.1126/science.abc1932pmid:32376603

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

25. [↩](#)

1. A. Chandrashekar,

2. J. Liu,
3. A. J. Martinot,
4. K. McMahan,
5. N.B. Mercado,
6. Peter L.
7. L. H. Tostanoski,
8. J. Yu,
9. Z. Maliga,
10. M. Nekorchuk,
11. K. Busman-Sahay,
12. M. Terry,
13. Wrijil.M,
14. S. Ducado,
15. D. R. Martínez,
16. C. Atyeo,
17. S. Fischinger,
18. J. S. Burke,
19. Sr. D. Slein,
20. L. Pessaint,
21. A. Van Ry,
22. J. Invernadero,
23. T. Taylor,
24. K. Blade,
25. R. Cook,
26. B. Finneyfrock,
27. R. Brown,
28. E. Teow,
29. J. Velasco,
30. R. Zahn,
31. F. Wegmann,
32. P. Abbink,
33. E. A. Bond,
34. G. Dagotto,
35. Sr. S. Gebre,



36. X. ÉI,
37. C. Jacob-Dolan,
38. N. Kordana,
39. Z. Li,
40. M. A. Lifton,
41. S. H. Mahrokhian,
42. L.F. Maxfield,
43. R. Nityanandam,
44. J. P. Nkolola,
45. A. G. Schmidt,
46. A. D. Miller,
47. R. S. Baric,
48. G. Edad,
49. P. K. Sorger,
50. J.D. Estos,
51. H. Andersen,
52. M. G. Lewis,
53. D. H. Barouch

, La infección por SARS-CoV-2 protege contra el rechallenge en los macacos rhesus. *Ciencia* **369**, 812-817 (2020).

doi:10.1126/science.abc4776pmid:32434946

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

26. [↩](#)

1. S. J. Zost,
2. P. Gilchuk,
3. Caso J.B.
4. E. Binshtein,
5. R. E. Chen,
6. J. P. Nkolola,
7. A. Schäfer,
8. J. X. Reidy,
9. A. Trivette,
10. R. S. Nargi,
11. R. E. Sutton,
12. N. Suryadevara,

13. D. R. Martínez,
14. L. E. Williamson,
15. E.C. Chen,
16. T. Jones,
17. S. Día,
18. L. Myers,
19. A. O. Hassan,
20. N.M. Kafai,
21. E. S. Winkler,
22. J.M. Fox,
23. S. Shrihari,
24. B. K. Mueller,
25. J. Meiler,
26. A. Chandrashekar,
27. N.B. Mercado,
28. J. J. Steinhardt,
29. K. Ren,
30. Y.-M. Loo,
31. N. L. Kallewaard,
32. B. T. McCune,
33. S. P. Keeler,
34. M. J. Holtzman,
35. D. H. Barouch,
36. L. E. Gralinski,
37. R. S. Baric,
38. L.B. Thackray,
39. M. S. Diamond,
40. R. H. Carnahan,
41. J. E. Crowe Jr.

, ., Anticuerpos humanos potentemente neutralizantes y protectores contra el SARS-CoV-2. *Naturaleza* **584**, 443-449 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2548-6pmid:32668443

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

27. [↩](#)

1. T. F. Rogers,

2. F. Zhao,
3. D. Huang,
4. N. Beutler,
5. R. Quemaduras,
6. W. T. él
7. O. Limbo,
8. C. Smith,
9. G. Song,
10. J. Woehl,
11. L. Yang,
12. R. K. Abbott,
13. S. Callaghan,
14. E. García,
15. J. Hurtado,
16. M. Parren,
17. L. Peng,
18. S. Ramírez,
19. J. Ricketts,
20. Sr. J. Ricciardi,
21. S. A. Rawlings,
22. N.C. Wu,
23. M. Yuan,
24. D.M. Smith,
25. D. Nemazee,
26. J. R. Teijaro,
27. J. E. Voss,
28. I. A. Wilson,
29. R. Andrabi,
30. B. Briney,
31. E. Landais,
32. D. Muchos,
33. J. G. Jardine,
34. D. R. Burton

, Aislamiento de potentes anticuerpos neutralizantes SARS-CoV-2 y protección contra enfermedades en un modelo animal pequeño. *Ciencia* **369**, 956-963 (2020). doi:10.1126/science.abc7520pmid:32540903

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

28. [↵](#)

1. A. Baum,
2. D. Ajithdoss,
3. R. Copin,
4. A. Zhou,
5. K. Lanza,
6. N. Negron,
7. Sr. Ni,
8. Y. Wei,
9. K. Mohammadi,
10. B. Musser,
11. G. S. Atwal,
12. R. Oyejide,
13. R. Goez-Gazi,
14. J. Dutton,
15. E. Clemmons,
16. Grapas, H.M.
17. C. Bartley,
18. B. Klaffke,
19. K. Alfson,
20. M. Gazi,
21. O. González,
22. E. Dick Jr.,
23. R. Carrión Jr.,
24. L. Pessaint,
25. Sr. Porto,
26. R. Cook,
27. R. Brown,
28. V. Ali,
29. J. Invernadero,
30. T. Taylor,

31. H. Andersen,
32. M. G. Lewis,
33. N. Stahl,
34. A. J. Murphy,
35. G. D. Yancopoulos,
36. C. A. Kyratsous

, los anticuerpos REGN-COV2 previenen y tratan la infección por SARS-CoV-2 en macacos y hámsters rhesus. *Ciencia* **370**, 1110–1115 (2020).

doi:10.1126/science.abe2402pmid:33037066

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

29. ↵

1. D.M. Reino del Vino,
2. S. Sivapalasingam,
3. T. Norton,
4. S. Ali,
5. H. Gao,
6. R. Bhore,
7. B. J. Musser,
8. Y. Soo,
9. D. Rofail,
10. J. En
11. C. Perry,
12. C. Señor,
13. R. Hosain,
14. A. Mahmood,
15. J. D. Davis,
16. K.C Turner,
17. A. T. Hooper,
18. J. D. Hamilton,
19. A. Baum,
20. C. A. Kyratsous,
21. Y. Kim,
22. R. Cook,
23. W. Kampman,
24. A. Kohli,

25. Y. Sachdeva,
26. X. Agarrador,
27. B. Smith,
28. T. DiCioccio,
29. N. Stahl,
30. L. Lipsich,
31. N. Braunstein,
32. G. Herman,
33. G. D. Yancopoulos; Investigadores de juicio

, REGN-COV2, un cóctel neutralizante de anticuerpos, en ambulatorios con Covid-19. N. Engl. J. Med. NEJMoa2035002 (2020). doi:10.1056/NEJMoa2035002pmid:33332778

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

30. [↵](#)

Lilly anuncia pruebas de datos conceptuales para neutralizar anticuerpos LY-CoV555 en el entorno ambulatorio COVID-19 | Eli Lilly y compañía; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-proof-concept-data-neutralizing-antibody-ly>.

31. [↵](#)

1. D.M. Altmann,
2. R. J. Boyton

, INMUNIDAD CELULAR SARS-CoV-2 T: Especificidad, función, durabilidad y papel en la protección. Tijera. **5**, eabd6160 (2020). doi:10.1126/sciimmunol.abd6160pmid:32680954

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

32. [↵](#)

1. P. Van Damme,
2. K. Van Herck

, Una revisión de la protección a largo plazo después de la vacunación contra la hepatitis A y B. Medicina de viaje. Dis. **5**, 79–84 (2007).

doi:10.1016/j.tmaid.2006.04.004pmid:17298912

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

33. [↵](#)

1. M.M. Rosado,
2. M. Scarsella,
3. E. Pandolfi,

4. S. Cascioli,
5. E. Giorda,
6. P. Chionne,
7. E. Madonnas,
8. F. Gesualdo,
9. M. Romano,
10. C.M. Ausiello,
11. M. Rapicetta,
12. A. R. Zanetti,
13. R. Tozzi,
14. R. Carsetti

, Las células B de memoria conmutada mantienen una memoria específica independientemente de los anticuerpos séricos: El ejemplo de hepatitis B. *Inmunol.* **41**, 1800–1808 (2011). doi:10.1002/eji.201041187pmid:21469123  
[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

34. [↵](#)

1. F. Zhou,
2. T. Yu,
3. R. De
4. G. Fan,
5. Y. Liu,
6. Z. Liu,
7. J. Xiang,
8. Y. Wang,
9. B. Canción,
10. X. Gu,
11. L. Guan,
12. Y. Wei,
13. H. Li,
14. X. Wu,
15. J. Xu,
16. S.a. tú
17. Y. Zhang,
18. H. Chen,
19. B. Alto

, Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China: Un estudio de cohorte retrospectiva. *Lancet* **395**, 1054-1062 (2020). doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3pmid:32171076

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

35. [↵](#)

1. W. A. Orenstein,

2. R. Ahmed

, En pocas palabras: La vacunación salva vidas. **114**,4031-4033 (2017).

[Texto completo GRATISGoogle Académico](#)

36.

1. P. Piot,

2. H. J. Larson,

3. K. L. O'Brien,

4. J. N'kengasong,

5. E. de,

6. S. Sembrar,

7. B. Kampmann

, Inmunización: Progreso vital, agenda inacabada. *Naturaleza* **575**, 119–129 (2019). doi:10.1038/s41586-019-1656-7pmid:31695203

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

37. [↵](#)

S. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit, *Vacunas de Plotkin* (Elsevier, ed. 7, 2018).

38. [↵](#)

1. F. Sallusto,

2. A. Lanzavecchia,

3. K. Araki,

4. R. Ahmed

, Desde vacunas hasta memoria y espalda. *Inmunidad* **33**, 451–463 (2010). doi:10.1016/j.immuni.2010.10.008pmid:21029957

[CrossRefPubMedWeb de ScienceGoogle Scholar](#)

39.

1. S. Crotty,

2. R. Ahmed



, Memoria inmunológica en humanos. *Semin. Inmunol.* **16**, 197–203 (2004).  
doi:10.1016/j.smim.2004.02.008pmid:15130504

[CrossRefPubMedWeb de ScienceGoogle Scholar](#)

40. [↵](#)

1. F. Weisel,
2. M. Shlomchik

, Memoria B Células de ratones y humanos. *Annu. Inmunol.* **35**, 255–284  
(2017). doi:10.1146/annurev-immunol-041015-055531pmid:28142324

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

41. [↵](#)

1. S.M. Kissler,
2. C. Tedijanto,
3. E. Goldstein,
4. Y. H. Grad,
5. M. Lipsitch

, Proyectándose la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 a través del  
período pospandémico. *Ciencia* **368**, 860-868 (2020).

doi:10.1126/science.abb5793pmid:32291278

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

42. [↵](#)

1. C.M. Saad-Roy,
2. C. E. Wagner,
3. R. E. Baker,
4. S. E. Morris,
5. J. Farrar,
6. A. L. Graham,
7. S. A. Levin,
8. Sr. J. Mina,
9. C. J. E. Metcalf,
10. B. T. Grenfell

, Historia de la vida inmune, vacunación y la dinámica del SARS-CoV-2 durante  
los próximos 5 años. *Ciencia* **370**, 811–818 (2020).

doi:10.1126/science.abd7343pmid:32958581

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

43. [↵](#)

1. P.-X. Largo,

2. X.-J. Tang,
3. Q.-L. Shi,
4. P. Li,
5. H.-J. Deng,
6. J. Yuan,
7. J.-L. Él,
8. W. Xu,
9. Y. Zhang,
10. F.-J. Lv,
11. K. Su,
12. F. Zhang,
13. J. Gong,
14. B. Wu,
15. X.-M. Liu,
16. J.-J. Li,
17. J.-F. Qiu,
18. J. Chen,
19. A.-L. Huang

, Evaluación clínica e inmunológica de infecciones asintomáticas sars-cov-2. *Nat. Med.* **26**, 1200–1204 (2020). doi:10.1038/s41591-020-0965-6  
pmid:32555424

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

44. [↵](#)

1. D. F. Gudbjartsson,
2. G. L. Norddahl,
3. P. Melsted,
4. K. Gunnarsdottir,
5. H. Holm,
6. E. Eythorsson,
7. A. O. Arnthorsson,
8. D. Helgason,
9. K. Bjarnadottir,
10. R. F. Ingvarsson,
11. B. Thorsteinsdottir,
12. S. Kristjansdottir,

13. K. Birgisdottir,
14. A.M Kristinsdottir,
15. M. I. Sigurdsson,
16. G. A. Arnadottir,
17. E. V. Ivarsdottir,
18. M. Andresdottir,
19. F. Jonsson,
20. A.B. Agustsdottir,
21. J. Berglund,
22. B. Eirisdottir,
23. R. Fridriksdottir,
24. E. E. Gardarsdottir,
25. M. Gottfredsson,
26. O. S. Gretarsdottir,
27. S. Gudmundsdottir,
28. K. R. Gudmundsson,
29. T. R. Gunnarsdottir,
30. A. Gylfason,
31. A. Helgason,
32. B. O. Jensson,
33. A. Jonasdottir,
34. H. Jonsson,
35. T. Kristjansson,
36. K. G. Kristinsson,
37. D. N. Magnusdottir,
38. O. T. Magnusson,
39. .B Olafsdottir,
40. S. Rognvaldsson,
41. L. le Roux,
42. G. Sigmundsdottir,
43. A. Sigurdsson,
44. G. Sveinbjornsson,
45. K. E. Sveinsdottir,
46. M. Sveinsdottir,

47. E. A. Thorarensen,
48. B. Thorbjornsson,
49. M. Thordardottir,
50. J. Saemundsdottir,
51. S. H. Kristjansson,
52. K. S. Josefsdottir,
53. G. Masson,
54. G. Georgsson,
55. M. Kristjansson,
56. A. Moller,
57. R. Palsson,
58. T. Gudnason,
59. U. Thorsteinsdottir,
60. I. Jonsdottir,
61. P. Sulem,
62. K. Stefansson

, Respuesta inmune humorística al SARS-CoV-2 en Islandia. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1724–1734 (2020). doi:10.1056/NEJMoa2026116pmid:32871063

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

45. [↵](#)

1. A. Wajnberg,
2. F. Mandato,
3. A. Firpo,
4. D. R. Altman,
5. M. J. Bailey,
6. Sr. Mansour,
7. M. McMahon,
8. P. Meade,
9. D. R. Mendou,
10. K. Muellers,
11. D. Stadlbauer,
12. K. Stone,
13. S. Strohmeier,
14. V. Simon,
15. J. Aberg,

16. D. L. Reich,
17. F. Krammer,
18. C. Cordón-Cardo

, Los anticuerpos neutralizantes robustos contra la infección por SARS-CoV-2 persisten durante meses. *Ciencia* **370**, 1227–1230 (2020).

doi:10.1126/science.abd7728pmid:33115920

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

46. [↩](#)

1. L. Piccoli,
2. Parque Y.-J.,
3. M. A. Tortorici,
4. N. Czudnochowski,
5. A.C. Paredes,
6. M. Beltramello,
7. C. Silacci-Fregni,
8. D. Pinto,
9. L. E. Rosen,
10. J. E. Bowen,
11. O. J. Acton,
12. S. Jaconi,
13. B. Guarino,
14. A. Minola,
15. F. Zatta,
16. N. Sprugasci,
17. J. Bassi,
18. A. Peter,
19. A. De Marco,
20. J.C. Nix,
21. F. Mele,
22. S. Jovic,
23. B. F. Rodríguez,
24. S. V. Gupta,
25. F. Jin,
26. G. Piumatti,
27. G. Lo Presti,

28. A. F. Pellanda,
29. M. Biggiogero,
30. M. Tarkowski,
31. M. S. Pizzuto,
32. E. Cameroni,
33. C. Havenar-Daughton,
34. M. Smithey,
35. D. Hong,
36. V. Lepori,
37. E. Albanese,
38. A. Ceschi,
39. E. Bernasconi,
40. L. Elzi,
41. P. Ferrari,
42. C. Garzoni,
43. A. Riva,
44. G. Snell,
45. F. Sallusto,
46. K. Fink,
47. H. W. Virgen,
48. A. Lanzavecchia,
49. D. Corti,
50. D. Veesler

, Mapeo de sitios neutralizantes e inmunodominantes en el dominio de unión a receptores de pico SARS-CoV-2 mediante serología de alta resolución guiada por estructura. *Celular* **183**, 1024–1042.e21 (2020).

doi:10.1016/j.cell.2020.09.037pmid:32991844

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

47. [↵](#)

1. D. F. Robbiani,
2. C. Gaebler,
3. F. Muecksch,
4. J.C.C. Lorenzi,
5. Z. Wang,
6. A. Cho,

7. M. Agudelo,
8. C. O. Barnes,
9. A. Gazumyan,
10. S. Finkin,
11. T. Hägglöf,
12. T. Y. Oliveira,
13. C. Viant,
14. A. Hurley,
15. H.-H. Hoffmann,
16. K. G. Millard,
17. R. G. Kost,
18. M. Cebolla,
19. K. Gordon,
20. F. Bianchini,
21. S. T. Chen,
22. V. Ramos,
23. R. Patel,
24. J. Dizon,
25. I. Shimeliovich,
26. P. Mendoza,
27. H. Hartweger,
28. L. Nogueira,
29. M. Pack,
30. J. Horowitz,
31. F. Schmidt,
32. Y. Weisblum,
33. E. Michailidis,
34. A. W. Ashbrook,
35. E. Waltari,
36. J. E. Little,
37. K. E. Huey-Tubman,
38. N. Koranda,
39. P. R. Hoffman,
40. A. P. West Jr.,

41. C.M. Rice,
42. T. Hatzioannou,
43. P. J. Bjorkman,
44. P. D. Bieniasz,
45. M. Caskey,
46. Sr.C. Nussenzweig

, Respuestas convergentes de anticuerpos al SRAS-CoV-2 en individuos convalecientes. *Naturaleza* **584**, 437-442 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2456-9pmid:32555388

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

48. [↵](#)

1. J. Yu,
2. L. H. Tostanoski,
3. Peter L.
4. N.B. Mercado,
5. K. McMahan,
6. S. H. Mahrokhian,
7. J. P. Nkolola,
8. J. Liu,
9. Z. Li,
10. A. Chandrashekar,
11. D. R. Martínez,
12. C. Loos,
13. C. Atyeo,
14. S. Fischinger,
15. J. S. Burke,
16. Sr. D. Slein,
17. Y. Chen,
18. A. Zuiani,
19. F. J. N. Lelis,
20. Sr. Travers,
21. S. Habibi,
22. L. Pessaint,
23. A. Van Ry,
24. K. Blade,



25. R. Brown,
26. R. Cook,
27. B. Finneyfrock,
28. R. Dodson,
29. E. Teow,
30. J. Velasco,
31. R. Zahn,
32. F. Wegmann,
33. E. A. Bond,
34. G. Dagotto,
35. Sr. S. Gebre,
36. X. Él,
37. C. Jacob-Dolan,
38. M. Kirilova,
39. N. Kordana,
40. Z. Lin,
41. L.F. Maxfield,
42. F. Nampanya,
43. R. Nityanandam,
44. J. D. Ventura,
45. H. Wan,
46. Y. Cai,
47. B. Chen,
48. A. G. Schmidt,
49. D. R. Wesemann,
50. R. S. Baric,
51. G. Edad,
52. H. Andersen,
53. M. G. Lewis,
54. D. H. Barouch

, Protección de la vacuna contra el ADN contra el SRAS-CoV-2 en macacos rhesus. *Ciencia* **369**, 806-811 (2020).

doi:10.1126/science.abc6284pmid:32434945

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

1. B. Isho,
2. K. T. Abe,
3. M. Zuo,
4. A. J. Jamal,
5. B. Rathod,
6. J. H. Wang,
7. Z. Li,
8. G. Chao,
9. O. L. Rojas,
10. Y. M. Bang,
11. A. Pu,
12. N. Christie-Holmes,
13. C. Gervais,
14. D. Ceccarelli,
15. P. Samavarchi-Teherán,
16. F. Guvenc,
17. P. Budyłowski,
18. A. Li,
19. A. Paterson,
20. F. Y. Yue,
21. El .M. Marin,
22. L. Caldwell,
23. J. L. Wrana,
24. K. Colwill,
25. F. Sicheri,
26. S. Mubareka,
27. S. D. Gray-Owen,
28. S. J. Drews,
29. W. L. Siqueira,
30. M. Barrios-Rodiles,
31. M. Ostrowski,
32. J.M. Rini,
33. Y. Durocher,
34. A. J. McGeer,

35. J. L. Gommerman,

36. A.-C. Gingras

, Persistencia de las respuestas de anticuerpos séricos y saliva a los antígenos de pico SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. Tijera. **5**, eabe5511 (2020). doi:10.1126/sciimmunol.abe5511pmid:33033173

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

50. [↵](#)

1. L.B. Rodda,

2. J. Netland,

3. L. Shehata,

4. K.B. Pruner,

5. P. A. Moravia,

6. C. D. Thouvenel,

7. K. K. Takehara,

8. J. Eggenberger,

9. E. A. Hemann,

10. H. R. Waterman,

11. Señor L. Fahning,

12. Y. Chen,

13. M. Hale,

14. J. Rathe,

15. C. Stokes,

16. S. Wrenn,

17. B. Fiala,

18. L. Carter,

19. J. A. Hamerman,

20. N. P. King,

21. M. Gale Jr.,

22. D. J. Campbell,

23. D. J. Rawlings,

24. M. Pimienta

, La memoria inmune funcional específica del SARS-CoV-2 persiste después de un COVID-19 leve. Celda S0092-8674(20)31565-8

(2020). doi:10.1016/j.cell.2020.11.029pmid:33296701

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

51. [↵](#)

1. C. W. Davis,
2. K. J. L. Jackson,
3. A. K. McElroy,
4. P. Halfmann,
5. J. Huang,
6. C. Chennareddy,
7. A. E. Piper,
8. Y. Leung,
9. C. G. Albariño,
10. I. Crozier,
11. A. H. Ellebedy,
12. J. Sidney,
13. A. Siete,
14. T. Yu,
15. S.C. A. Nielsen,
16. A. J. Goff,
17. C. F. Spiropoulou,
18. E. O. Saphire,
19. G. Cavet,
20. Y. Kawaoka,
21. A. K. Mehta,
22. P. J. Glass,
23. S. D. Boyd,
24. R. Ahmed

, Análisis longitudinal de la respuesta de las células B humanas a la infección por el virus del Ebola. *Celular* **177**, 1566–1582.e17 (2019).

doi:10.1016/j.cell.2019.04.036pmid:31104840

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

52. [↵](#)

1. A. Z. Wec,
2. D. Haslwanter,
3. Y. N. Abdiche,
4. L. Shehata,
5. N. Pedreño-Lopez,
6. C. L. Moyer,

7. Z. A. Bornholdt,
8. A. Lilov,
9. J. H. Nett,
10. R.K. Jangra,
11. M. Brown,
12. D. I. Watkins,
13. C. Ahlm,
14. M. N. Forsell,
15. F. A. Rey,
16. G. Barba-Spaeth,
17. K. Chandran,
18. L.M. Walker

, Dinámica longitudinal de la respuesta de las células B humanas a la vacuna 17D de fiebre amarilla. Proc. Natl.

Acad.@abc\_saludMADRID10.1073/pnas.1921388117pmid:32152119

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

53. [↵](#)

1. Sr. F. Kotturi,
2. B. Peters,
3. F. Buendía-Laysa Jr.,
4. J. Sidney,
5. C. Oseroff,
6. J. Bones,
7. H. Grey,
8. M. J. Buchmeier,
9. A. Siete

, La respuesta de las células T CD8+ al virus de la colemeningitis locítica implica el antígeno L: Descubrir nuevos trucos para un virus antiguo. J. Virol. **81**, 4928-4940 (2007). doi:10.1128/JVI.02632-06pmid:17329346

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

54. [↵](#)

1. J. Neidleman,
2. X. Crear,
3. J. Frouard,
4. G. Xie,

5. G. Gill,
6. E. S. Stein,
7. M. McGregor,
8. T. Mamá,
9. A. F. George,
10. A. Kusters,
11. W.C. Greene,
12. J. Vásquez,
13. E. Ghosn,
14. S. Lee,
15. N. R. Roan

, Las células T específicas de SARS-CoV-2 exhiben características fenotípicas de la función auxiliar, falta de diferenciación terminal y alto potencial de proliferación. *Cellular Representative Med.* **1**, 100081 (2020).

doi:10.1016/j.xcrm.2020.100081pmid:32839763

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

55. [↵](#)

1. S. Sridhar,
2. S. Beg,
3. A. Bermingham,
4. K. Hoschler,
5. W. Adamson,
6. W. Carman,
7. T. Frijol,
8. W. Barclay,
9. J. J. Deeks,
10. A. Lalvani

, Correlacionamientos inmunes celulares de la protección contra la gripe pandémica sintomática. *Nat. Med.* **19**, 1305–1312 (2013).

doi:10.1038/nm.3350pmid:24056771

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

56. [↵](#)

1. R. S. Akondy,
2. M. Fitch,
3. S. Edupuganti,
4. S. Yang,

5. H. T. Kissick,
6. K. W. Li,
7. B. A. Youngblood,
8. H. A. Abdelsamed,
9. D. J. McGuire,
10. K. W. Cohen,
11. G. Alexe,
12. S. Nagar,
13. M.M. McCausland,
14. S. Gupta,
15. P. Tata,
16. W. N. Haining,
17. M. J. McElrath,
18. Dr. Zhang,
19. B. Él,
20. W. J. Greenleaf,
21. J. J. Goronzy,
22. M. J. Mulligan,
23. M. Hellerstein,
24. R. Ahmed

, Origen y diferenciación de la memoria humana CD8 células T después de la vacunación. *Naturaleza* **552**, 362–367 (2017).

doi:10.1038/nature24633pmid:29236685

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

57. [↵](#)

1. S. Crotty

, Biología celular auxiliar folicular T: Una década de descubrimiento y enfermedades. *Inmunidad* **50**, 1132–1148 (2019).

doi:10.1016/j.immuni.2019.04.011pmid:31117010

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

58. [↵](#)

1. J. A. Juno,
2. H.-X. Tan,
3. W. S. Lee,
4. A. Reynaldi,

5. H. G. Kelly,
6. K. Wragg,
7. R. Esterbauer,
8. H. E. Kent,
9. C. J. Batten,
10. F. L. Mordant,
11. N. A. Gherardin,
12. P. Pymm,
13. Sr. H. Dietrich,
14. N. E. Scott,
15. W.-H. Tham,
16. D. I. Godfrey,
17. K. Subbarao,
18. M. P. Davenport,
19. S. J. Kent,
20. A. K. Wheatley

, Respuestas de células T foliculares humorales y circulatorias en pacientes recuperados con COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 1428–1434 (2020).

doi:10.1038/s41591-020-0995-0pmid:32661393

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

59. [↵](#)

A. T. Tan, M. Linster, C. W. Tan, N. L. Bert, W. N. Chia, K. Kunasegaran, Y. Zhuang, C. Y. L. Tham, A. Chia, G. J. Smith, B. Young, S. Kalimuddin, J. G. H. Low, D. Lye, L.-F. Wang, A. Bertoletti, Inducción temprana de células T específicas del SRAS-CoV-2 asociadas con el aclaramiento viral rápido y la enfermedad leve en pacientes con COVID-19. *bioRxiv* 2020.10.15.341958 [Preimpresión]. 16 de octubre de 2020.

<https://doi.org/10.1101/2020.10.15.341958>doi:10.1101/2020.10.15.341958

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

60. [↵](#)

1. C. Gaebler,
2. Z. Wang,
3. J.C.C. Lorenzi,
4. F. Muecksch,
5. S. Finkin,
6. Señor Tokuyama,



7. M. Ladinsky,
8. A. Cho,
9. M. Jankovic,
10. D. Schaefer-Babajew,
11. T. Y. Oliveira,
12. M. Cebolla,
13. C. Viant,
14. C. O. Barnes,
15. A. Hurley,
16. M. Turroja,
17. K. Gordon,
18. K. G. Millard,
19. V. Ramos,
20. F. Schmidt,
21. Y. Weisblum,
22. D. Jha,
23. M. Tankelevich,
24. J. Yee,
25. I. Shimeliovich,
26. D. F. Robbiani,
27. Z. Zhao,
28. A. Gazumyan,
29. T. Hatziioannou,
30. P. J. Bjorkman,
31. S. Mehandru,
32. P. D. Bieniasz,
33. M. Caskey,
34. Sr.C. Nussenzweig

, Evolución de la inmunidad de anticuerpos al SARS-CoV-2. bioRxiv  
2020.11.03.367391 (2020). doi:10.1101/2020.11.03.367391pmid:33173867  
[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

61. [↩](#)

1. S. Crotty,
2. P. Felgner,
3. H. Davies,

4. J. Glidewell,
5. L. Villarreal,
6. R. Ahmed

, Vanguardia: Memoria celular B a largo plazo en humanos después de la vacunación contra la viruela. *J. Inmunol.* **171**, 4969-4973 (2003).

doi:10.4049/jimmunol.171.10.4969pmid:14607890

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

62. [↵](#)

1. X. Yu,
2. T. Tsibane,
3. P. A. McGraw,
4. Casa F.S.,
5. C. J. Keefer,
6. Sr. D. Hicar,
7. .M Tumpey,
8. C. Pappas,
9. L.A. Perrone,
10. O. Martínez,
11. J. Stevens,
12. I. A. Wilson,
13. P. V. Aguilar,
14. E. L. Altschuler,
15. C. F. Basler,
16. J. E. Crowe Jr.

, , Anticuerpos neutralizantes derivados de las células B de supervivientes de la pandemia de gripe de 1918. *Naturaleza* **455**, 532–536 (2008).

doi:10.1038/nature07231pmid:18716625

[CrossRefPubMedWeb de ScienceGoogle Scholar](#)

63. [↵](#)

J. Zuo, A. Dowell, H. Pearce, K. Verma, H. Long, J. Begum, F. Aiano, Z. Amin-Chowdhury, B. Hallis, L. Stapley, R. Borrow, E. Linley, S. Ahmad, B. Parker, A. Horsley, G. Amirthalingam, K. Brown, M. Ramsay, S. Ladhani, P. Moss, Robust SARS-CoV-2-specific T-cell immunity se mantiene a los 6 meses siguientes a la infección primaria. *bioRxiv* 2020.11.01.362319 [Preimpresión].

doi:10.1101/2020.11.01.362319

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

64. ↵

1. E. Hammarlund,
2. M. W. Lewis,
3. S. G. Hansen,
4. L. I. Strelow,
5. J. A. Nelson,
6. G. J. Sexton,
7. J.M. Hanifin,
8. M. K. Slifka

, Duración de la inmunidad antiviral después de la vacunación contra la viruela. *Nat. Med.* **9**, 1131–1137 (2003). doi:10.1038/nm917pmid:12925846  
[CrossRefPubMedWeb de ScienceGoogle Scholar](#)

65. ↵

1. N. El Bert,
2. A. T. Tan,
3. K. Kunasegaran,
4. C. Y. L. Tham,
5. M. Hafezi,
6. A. Chía,
7. M. H. Y. Chng,
8. M. Lin,
9. N. Tan,
10. M. Linster,
11. W. N. Chia,
12. M. I.-C. Chen
13. L.-F. Wang,
14. E. E. Ooi,
15. S. Kalimuddin,
16. P. A. Tambyah,
17. J. G.-H. Bajo
18. Y.-J. Tan,
19. A. Bertoletti

, inmunidad específica de células T SARS-CoV-2 en casos de COVID-19 y SARS, y controles no infectados. *Naturaleza* **584**, 457–462 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2550-zpmid:3266844

66. [↵](#)

1. N.B. Mercado,
2. R. Zahn,
3. F. Wegmann,
4. C. Loos,
5. A. Chandrashekar,
6. J. Yu,
7. J. Liu,
8. Peter L.
9. K. McMahan,
10. L. H. Tostanoski,
11. X. Él,
12. D. R. Martínez,
13. L. Rutten,
14. R. Bosque,
15. D. van Manen,
16. J. Vellinga,
17. J. Custers,
18. J. P. Langedijk,
19. T. Kwaks,
20. Sr. J. G. Bakkers,
21. D. Zuijdgeest,
22. S. K. Rosendahl Huber,
23. C. Atyeo,
24. S. Fischinger,
25. J. S. Burke,
26. J. Feldman,
27. B.M. Hauser,
28. .M Caradonna,
29. E. A. Bond,
30. G. Dagotto,
31. Sr. S. Gebre,
32. E. Hoffman,

33. C. Jacob-Dolan,
34. M. Kirilova,
35. Z. Li,
36. Z. Lin,
37. S. H. Mahrokhian,
38. L.F. Maxfield,
39. F. Nampanya,
40. R. Nityanandam,
41. J. P. Nkolola,
42. S. Patel,
43. J. D. Ventura,
44. K. Verrington,
45. H. Wan,
46. L. Pessaint,
47. A. Van Ry,
48. K. Blade,
49. A. Strasbaugh,
50. M. Cabus,
51. R. Brown,
52. R. Cook,
53. S. Zouantchangadou,
54. E. Teow,
55. H. Andersen,
56. M. G. Lewis,
57. Y. Cai,
58. B. Chen,
59. A. G. Schmidt,
60. R. K. Reeves,
61. R. S. Baric,
62. D. A. Lauffenburger,
63. G. Edad,
64. P. Stoffels,
65. M. Mammen,
66. J. Van Hoof,

67. H. Schuitemaker,

68. D. H. Barouch

, La vacuna Ad26 de un solo disparo protege contra el SARS-CoV-2 en macacos rhesus. *Naturaleza* **586**, 583-588 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2607-zpmid:32731257

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

67. [↵](#)

1. K. S. Corbett,
2. B. Flynn,
3. K. E. Foulds,
4. J. R. Francica,
5. S. Boyoglu-Barnum,
6. A. P. Werner,
7. B. Plano,
8. S. O'Connell,
9. K. W. Bock,
10. Mr. Minai,
11. B.M. Nagata,
12. H. Andersen,
13. D. R. Martínez,
14. A. T. Noe,
15. N. Douek,
16. M.M. Donaldson,
17. N. N. Nji,
18. G. S. Alvarado,
19. D. K. Edwards,
20. D. R. Flebbe,
21. E. Cordero,
22. N. A. Doria-Rose,
23. B.C. Lin,
24. M. K. Más fuerte,
25. S. O'Dell,
26. S. D. Schmidt,
27. E. Phung,
28. L.A. Chang,

29. C. Yap,
30. J.M. Todd,
31. L. Pessaint,
32. A. Van Ry,
33. S. Browne,
34. J. Invernadero,
35. T. Putman-Taylor,
36. A. Strasbaugh,
37. T.-A. Campbell,
38. R. Cook,
39. R. Dodson,
40. K. Steingrebe,
41. W. Shi,
42. Y. Zhang,
43. A.M. Abiona,
44. L. Wang,
45. A. Pegu,
46. E. S. Yang,
47. K. Leung,
48. T. Zhou,
49. I.-T. Teng,
50. R. Widge,
51. I. Gordon,
52. L. Novik,
53. R. A. Gillespie,
54. R. J. Loomis,
55. J. I. Moliva,
56. G. Stewart-Jones,
57. S. Himansu,
58. W.-P. Kong,
59. .C Nason,
60. K.M Morabito,
61. T. J. Ruckwardt,
62. J. E. Ledgerwood,

63. M. R. Gaudinski,
64. P. D. Kwong,
65. J. R. Mascola,
66. A. Carfi,
67. M. G. Lewis,
68. R. S. Baric,
69. A. McDermott,
70. I. N. Moore,
71. N. J. Sullivan,
72. Señor Roederer,
73. R. A. Seder,
74. B. S. Graham

, Evaluación de la vacuna mRNA-1273 contra el SRAS-CoV-2 en primates no humanos. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1544–1555 (2020).

doi:10.1056/NEJMoa2024671pmid:32722908

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

68. [↵](#)

1. L. Corey,
2. J. R. Mascola,
3. A. S. Fauci,
4. F. S. Collins

, Un enfoque estratégico de la vacuna COVID-19 I+D. *Ciencia* **368**, 948-950 (2020).

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

69. [↵](#)

1. J. Zhao,
2. J. Zhao,
3. A. K. Mangalam,
4. R. Channappanavar,
5. C. Grasa,
6. D. K. Meyerholz,
7. S. Agnihothram,
8. R. S. Baric,
9. C. S. David,
10. S. Perlman



, Memoria de las vías respiratorias CD4<sup>+</sup> Células T Median inmunidad protectora contra coronavirus respiratorios emergentes. *Inmunidad* **44**, 1379–1391 (2016). doi:10.1016/j.immuni.2016.05.006pmid:27287409

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

70.

1. W. E. Purtha,
2. T. F. Tedder,
3. S. Johnson,
4. D. Bhattacharya,
5. Diamante M. S.

, Las células de memoria B, pero no las células plasmáticas de larga duración, poseen especificidades de antígeno para mutantes de escape virales. *J. Exp. Med.* **208**, 2599–2606 (2011). doi:10.1084/jem.20110740pmid:22162833

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

71. [↵](#)

1. D. Masopust,
2. A. G. Soerens

, Células T residentes en tejidos y otros leucocitos residentes. *Annu. Immunol.* **37**, 521-546 (2019). doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053214pmid:30726153

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

72. [↵](#)

1. H.C. Whittle,
2. P. Aaby,
3. B. Samb,
4. H. Jensen,
5. J. Bennett,
6. F. Simondon

, Efecto de la infección subclínica en el mantenimiento de la inmunidad contra el sarampión en niños vacunados en África Occidental. *Lancet* **353**, 98-102 (1999). doi:10.1016/S0140-6736(98)02364-2pmid:10023894

[CrossRefPubMedWeb de ScienceGoogle Scholar](#)

73.

1. S. A. Plotkin

, Vacunas: Correlacionar la inmunidad inducida por la vacuna. *Clin. Infecta. Dis.* **47**, 401–409 (2008). doi:10.1086/589862pmid:18558875

[CrossRefPubMedWeb de ScienceGoogle Scholar](#)

74. ↵

1. N. Burdin,
2. L. K. Handy,
3. S. A. Plotkin

, ¿Qué tiene de malo la inmunidad a la vacuna contra la tos ferina? El problema de la disminución de la eficacia de las vacunas contra la tos ferina. Presa de primavera fría. *Perspect. Biol.* **9**, a029454 (2017).

doi:10.1101/cshperspect.a029454pmid:28289064

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

75. ↵

1. N. de Doremalen,
2. T. Lambe,
3. A. Spencer,
4. S. Belij-Rammerstorfer,
5. J. N. Purushotham,
6. Puerto J. R.,
7. V. A. Avanzado,
8. T. Bushmaker,
9. A. Flaxman,
10. M. Ulaszewska,
11. F. Feldmann,
12. E. R. todo
13. H. Sharpe,
14. J. Schulz,
15. M. Holbrook,
16. A. Okumura,
17. K. Meade-White,
18. L. Pérez-Pérez,
19. N. J. Edwards,
20. D. Wright,
21. C. Bissett,
22. C. Gilbride,
23. B. N. Williamson,
24. R. Rosenke,
25. D. Largo,

26. A. Ishwarbhai,
27. R. Kailath,
28. L. Rose,
29. S. Morris,
30. C. Poderes,
31. J. Lovaglio,
32. P. W. Hanley,
33. D. Scott,
34. G. Sábado,
35. E. de Wit,
36. S.C. Gilbert,
37. V. J. Munster

, La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 previene la neumonía sars-cov-2 en los macacos rhesus. *Naturaleza* **586**, 578-582 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2608-ypmid:32731258

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

76. [↵](#)

1. R. L. Tillett,
2. J. R. Sevinsky,
3. P. D. Hartley,
4. H. Kerwin,
5. N. Crawford,
6. A. Gorzalski,
7. C. Laverdure,
8. S.C Verma,
9. C.C. Rossetto,
10. D. Jackson,
11. M. J. Farrell,
12. S. Van Hooser,
13. M. Pandori

, Evidencia genómica para la reinfección con SARS-CoV-2: Un caso de estudio. *Infecta a Lancet. Dis.* **21**, 52–58 (2021). doi:10.1016/S1473-3099(20)30764-7pmid:33058797

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

77. [↵](#)

1. K. K.-W. éste
2. I. F.-N. Colgado
3. J. D. Ip,
4. A. W.-H. Chu
5. W.-M. Chan,
6. R. Ahí,
7. C. H.-Y. Fong
8. S. Yuan,
9. H.-W. Tsoi,
10. A.C.-K. Ng
11. L.I. Lee
12. P. Wan,
13. E. Tso,
14. W.-K. Esto,
15. D. Tsang,
16. K.-H. Chan,
17. J.-D. Huang,
18. K.-H. Kok,
19. V.C.-C. Cheng
20. K.-Y. Yuen

, reinfección COVID-19 por una cepa de SARS-coronavirus-2 es filogenéticamente distinta confirmada por la secuenciación del genoma completo. Clin. Infecta. Dis. ciaa1275 (2020). doi:10.1093/cid/ciaa1275pmid:32840608

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

78. [↵](#)

D. Wyllie, R. Mulchandani, H. E. Jones, S. Taylor-Phillips, T. Brooks, A. Charlett, A. E. Ades, EDSAB-Home Investigators, A. Makin, I. Oliver, P. Moore, J. Boyes, A. Hormis, N. Todd, I. Reckless, SARS-CoV-2 números de células T sensibles se asocian con la protección de COVID-19: Un estudio prospectivo de cohortes en keyworkers. *medRxiv* 2020.11.02.20222778 [Preimpresión]. 4 de noviembre de 2020. doi:10.1101/2020.11.02.2022778

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

79. [↵](#)

S. F. Lumley, D. O'Donnell, N. E. Stoesser, P.C. Matthews, A. Howarth, S.B. Hatch, B. D. Marsden, S. Cox, T. James, F. Warren, L. J. Peck, T. G. Ritter, Z. de

Toledo, L. Warren, D. Axten, R. J. Cornall, E. Y. Jones, D. I. Stuart, G. Sreaton, D. Ebner, S. Hoosdally, M. Chand, O. U. H. S. T. Group, D. W. Crook, A.M. O'Donnell, C. P. Conlon, K.B. Pouwels, A. S. Walker, T. E. Peto, S. Hopkins, T.M. Walker, K. Jeffery, D. W. Eyre, Anticuerpos para el SARS-CoV-2 están asociados con la protección contra la reinfección. *medRxiv* 2020.11.18.20234369 [Preimpresión]. 19 de noviembre de 2020. doi:10.1101/2020.11.18.20234369

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

80. [↩](#)

1. J. H. Beigel,
2. K.M. Tomashek,
3. L. E. Dodd,
4. A. K. Mehta,
5. B. S. Zingman,
6. A.C Kalil,
7. E. Hohmann,
8. H. Y. Chu,
9. A. Luetkemeyer,
10. S. Kline,
11. D. López de Castilla,
12. R. W. Finberg,
13. K. Dierberg,
14. V. Tapson,
15. L. Hsieh,
16. T. F. Patterson,
17. R. Paredes,
18. D.A. Sweeney,
19. W. R. Corto,
20. G. Touloumi,
21. D.C. Lye,
22. N. Ohmagari,
23. M.-D. Oh,
24. G. M. Ruiz-Palacios,
25. T. Benfield,
26. G. Fätkenheuer,
27. M. G. Kortepeter,

28. R. L. Atmar,
29. C.B. Creech,
30. J. Lundgren,
31. A. G. Babiker,
32. S. Pett,
33. J. D. Neaton,
34. T. H. Burgess,
35. T. Bonnett,
36. M. Verde,
37. M. Makowski,
38. A. Osinusi,
39. S. Nayak,
40. H.C. Lane; Miembros del Grupo de Estudio ACTT-1

, Remdesivir para el tratamiento de Covid-19 - Informe final. N. Engl. J. Med. **383**, 1813–1826 (2020). doi:10.1056/NEJMoa2007764pmid:32445440

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

81. [↵](#)

1. D. Wrapp,
2. N. Wang,
3. K. S. Corbett,
4. J. A. Goldsmith,
5. C.-L. Hsieh,
6. O. Abiona,
7. B. S. Graham,
8. J. S. McLellan

, Estructura Cryo-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. Ciencia **367**, 1260–1263 (2020).

doi:10.1126/science.abb2507pmid:32075877

[Abstract/GRATIS Texto CompletoGoogle Académico](#)

82. [↵](#)

1. F. Mandato,
2. D. Stadlbauer,
3. S. Strohmeier,
4. T. H. O. Nguyen,
5. V. Chromikova,

6. M. McMahon,
7. K. Jiang,
8. G. A. Arunkumar,
9. D. Jurczynszak,
10. J. Polanco,
11. M. Bermúdez-González,
12. G. Kleiner,
13. T. Aydillo,
14. L. Miorin,
15. D. S. Fierer,
16. L. A. Lugo,
17. .M Kojic,
18. J. Stoeber,
19. S. T. H. Liu,
20. C. Cunningham-Rundles,
21. P. L. Felgner,
22. T. Moran,
23. A. García-Sastre,
24. D. Caplivski,
25. A.C. Cheng,
26. K. Kedzierska,
27. O. Vapalahti,
28. .M Hepojoki,
29. V. Simon,
30. F. Krammer

, Un ensayo serológico para detectar la seroconversión SARS-CoV-2 en humanos. *Nat. Med.* **26**, 1033–1036 (2020). doi:10.1038/s41591-020-0913-5  
pmid:32398876

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

83. [↵](#)

1. J. Mestecky,
2. R. G. Hamilton,
3. C. G.M Magnusson,
4. R. Jefferis,
5. J. P. Vaerman,

6. M. Goodall,
7. G. G. de Lange,
8. I. Diversión,
9. P. Aucouturier,
10. J. Radl,
11. C. Cambiaso,
12. C. Silvain,
13. J. L. Preud'homme,
14. K. Kusama,
15. G.M Carlone,
16. J. Biewenga,
17. K. Kobayashi,
18. F. Skvaril,
19. C.B. Reimer

, Evaluación de anticuerpos monoclonales con especificidad para IgA humano, subclases IgA y alotipos y componentes secretos. Resultados de un estudio colaborativo del IUIS/OMS. *J. Inmunol. Métodos* **193**, 103–148 (1996).

doi:10.1016/0022-1759(95)00289-8pmid:8699027

[Becario CrossRefPubMedGoogle](#)

84. [↩](#)

GraphPad, GraphPad Prism 8 Curve Fitting Guide

(2020); [www.graphpad.com/guides/prism/8/curve-fitting/index.htm](http://www.graphpad.com/guides/prism/8/curve-fitting/index.htm).

**Reconocimientos:** Agradecemos al Núcleo Clínico LJI, específicamente a G. Levi y B. Schwan por la inscripción saludable de donantes y la adquisición de muestras de sangre. Agradecemos a C. Moderbacher por su contribución en el análisis de datos. También estamos agradecidos a la Iniciativa de Virología Personalizada del Monte Sinaí por compartir muestras bancarias de participantes del estudio con COVID-19. Estamos agradecidos a A. Wajnberg por las referencias de los participantes del estudio y a la Iniciativa de Virología Personalizada (G. Kleiner, L.C.F. Mulder, M. Saksena, K. Srivastava, C. Gleason, C.M. Bermúdez-González, K. Beach, K. Russo, L. Sominsky, E. Ferreri, R. Chernet, L. Eaker, A. Salimbangon, D. Jurczynszak, H. Alshammary, W. Méndez, A. Amoako, S. Fabre, S. Suthakaran, M. Awawda, E. Hirsch, A. Shin) por compartir muestras bancarias de los participantes del estudio con COVID-19. **Financiación:** Este trabajo fue financiado por el NIH NIAID bajo los premios AI142742 (Centros Cooperativos de Inmunología Humana) (A.S., S.C.), contrato de NIH N° 75N9301900065 (D.W., A.S.), U01 AI141995-03 (A.S., P.B.) y U01 CA260541-01 (D.W). Este trabajo fue apoyado además en parte por LJI Institutional Funds, la Fundación John y Mary Tu (D.S.), el premio NIAID under K08 AI135078 (J.M.D.), UCSD T32s AI007036 y la División de Enfermedades Infecciosas AI007384 (S.I.R., S.A.R.), y la Fundación Bill y Melinda Gates INV-006133 del Acelerador terapéutico, Mastercard,



Wellcome, contribuciones filantrópicas privadas (K.M.H., E.O.S., S.C.), y un FastGrant de Emergent Ventures en ayuda de la investigación COVID-19. Este trabajo fue parcialmente apoyado por los Centros de Excelencia NIAID para la Investigación y Vigilancia de la Gripe (CEIRS) contrato HHSN27220140008C (F.K., para la generación de reactivos), el contrato de los Centros colaborativos de innovación en vacunas antigripales (CIVIC) 75N93019C00051, la fundación JPB (F.K., V.S.), la Cohen Foundation (V.S., F.K.) y el Open Philanthropy Project (nº 2020-215611; F.K., V.S.), así como por otras donaciones filantrópicas. También agradecemos a todos los COVID-19 y sujetos humanos sanos que hicieron posible esta investigación a través de sus generosas donaciones de sangre. **Contribuciones del autor:** Conceptualización, S.C., A.S., y D.W.; Investigación, J.M.D., J.M., Y.K., K.M.H., E.D.Y., C.E.F., A.G., S.H., y C.N.; Análisis Formal, J.M.D., J.M., Y.K., K.M.H., C.E.F., S.H., B.P., D.W., A.S., y S.C.; Reclutamiento de Pacientes y Muestras, S.I.R., A.F., S.A.R., F.K., V.S., D.M.S., y D.W.; Recursos materiales, F.K., V.S., V.R., E.O.S., D.W., A.S. y S.C.; Curación de datos, Y.K., J.M.D., J.M., y S.H.; Redacción, Y.K., J.M.D., J.M., S.I.R., D.W., A.S., y S.C.; Supervisión, D.W., A.S., y S.C., Administración de Proyectos, A.F. **Intereses en competencia:** A.S. es consultor de Gritstone, Flow Pharma, Merck, Epitogénesis, Gilead y Avalia. S.C. es consultor de Avalia. L.J.I. ha solicitado protección por patente para diversos aspectos del epítipo de células T y el trabajo de diseño de vacunas. Mount Sinai ha licenciado ensayos serológicos a entidades comerciales y ha solicitado protección por patente para ensayos serológicos. D.S., F.A., V.S., y F.K. figuran como inventores en la solicitud de patente pendiente (F.K., V.S.) y las vacunas SARS-CoV-2 basadas en el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) que nombran a F.K. como inventor. Todos los demás autores no declaran conflicto de intereses. **Disponibilidad de datos y materiales:** Todos los datos se proporcionan en los materiales complementarios. Las piscinas de epítopos utilizadas en este documento se pondrá a disposición de la comunidad científica previa solicitud y ejecución de un acuerdo de transferencia de material. Esta obra está autorizada bajo una licencia Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0), que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que la obra original se cite correctamente. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Esta licencia no se aplica a figuras/fotos/ilustraciones u otro contenido incluido en el artículo que se acredita a un tercero; obtener la autorización del titular de los derechos antes de utilizar dicho material.

### Artículos recomendados de TrendMD

1. [Rápida generación de memoria celular B duradera a proteínas de pico y nucleocapsidos SARS-CoV-2 en COVID-19 y convalecencia](#)

Gemma E. Hartley et al., Sci Immunol, 2020

2. [Definir las características y la duración de las respuestas de anticuerpos a la infección por SARS-CoV-2 asociada con la gravedad y el resultado de la enfermedad](#)

Katharina Röltgen et al., Sci Immunol, 2020

3. [Lecciones de inmunidad antiviral](#)

Jennifer L. Hope et al., Ciencia, 2021

4. [La cinética de células T y anticuerpos delinea péptidos SARS-CoV-2 mediando respuestas inmunes a largo plazo en individuos convalecientes COVID-19](#)

Tatjana Bilich et al., Sci Transl Med

5. [Epitopos selectivos y reactivos de células SARS-CoV-2 T en humanos no expuestos](#)

Jose Mateus et al., Ciencia, 2020

1. [COVID-19 y el camino a la inmunidad](#)