

# SARS-CoV-2: il ruolo dell'immunità naturale: una revisione narrativa

Accesso apertoRevisione

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>



da<sup>1,\*</sup>



<sup>2 3</sup>  
, ,



<sup>4 5 6 7</sup>  
, , , ,

<sup>8 10 12 e13</sup>  
, , , ,

1

Scuola di Musicoterapia, Université Européenne Jean Monnet, 35129  
Padova, Italia

2

Ospedale Guzzardi, 97019 Vittoria, Italia

3

Eurocenter Venalinf, 63074 San Benedetto del Tronto, Italia

4

Ricercatore indipendente, 44123 Ferrara, Italia

5

Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitazione, Ospedale Mirandola,  
41037 Mirandola, Italia

6

ARPAV (Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente), 31100 Treviso,  
Italia

7

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Valdese, 10100 Torino, Italia

8

Ricercatore indipendente, 60124 Ancona, Italia

9

Ricercatore indipendente, 42023 Reggio Emilia, Italia

10

Istituto di Medicina Biologica, 20129 Milano, Italia

*add*Mostra elenco completo di affiliazione

\*

Autore a cui deve essere indirizzata la corrispondenza.

Editore accademico: Feng Wang

*J. Clin. Med.* 2022, 11(21), 6272; <https://doi.org/10.3390/jcm11216272>  
(registrazione DOI)

Ricevuto: 25 settembre 2022/Rivisto: 17 ottobre 2022/Acettato: 20 ottobre 2022/Pubblicato: 25 ottobre 2022

(Questo articolo appartiene alla Sezione [Immunologia](#))

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

Contesto: sia l'immunità naturale che l'immunità indotta dal vaccino contro il COVID-19 possono essere utili per ridurre la mortalità/morbilità di questa malattia, ma esistono ancora molte controversie. Obiettivi: Questa revisione narrativa analizza la letteratura riguardante questi due processi immunologici e più specificamente: (a) la durata dell'immunità naturale; (b) immunità cellulare; (c) reattività incrociata; (d) la durata della protezione immunitaria post-vaccinazione; (e) la probabilità di reinfezione

e le sue manifestazioni cliniche nei pazienti guariti; (f) i confronti Soggetti naïve al COVID-19. Materiale e metodi: attraverso più motori di ricerca abbiamo studiato la letteratura COVID-19 relativa agli obiettivi della revisione, pubblicata da aprile 2020 a luglio 2022, compresi anche i precedenti articoli pertinenti agli argomenti indagati. Risultati: sono stati raccolti quasi 900 studi e sono stati inclusi 246 articoli pertinenti. È stato sottolineato che la stragrande maggioranza degli individui dopo aver sofferto di COVID-19 sviluppa un'immunità naturale sia di tipo cellulo-mediato che umorale, che è efficace nel tempo e fornisce protezione sia contro la reinfezione che contro le malattie gravi. L'immunità indotta dal vaccino ha dimostrato di decadere più velocemente dell'immunità naturale. In generale, la gravità dei sintomi della reinfezione è significativamente inferiore rispetto all'infezione primaria, con un minor grado di ricoveri (0,06%) e una mortalità estremamente bassa. Conclusioni: questa ampia revisione narrativa riguardante un vasto numero di articoli ha evidenziato la preziosa protezione indotta dall'immunità naturale dopo il COVID-19, che sembra paragonabile o superiore a quella indotta dalla vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Di conseguenza, la vaccinazione dei soggetti non vaccinati recuperati dal COVID-19 potrebbe non essere indicata. Sono necessarie ulteriori ricerche per: (a) misurare la durata dell'immunità nel tempo; (b) valutare sia gli impatti di Omicron BA.5 sui soggetti vaccinati e guariti che il ruolo dell'immunità ibrida.

*Parole chiave:* [COVID-19](#); [SARS-CoV-2](#); [immunità naturale](#); [immunità cellulare](#); [immunità indotta dal vaccino](#); [immunità ibrida](#); [reattività incrociata](#); [Omicron](#)

## 1. Introduzione

Il COVID-19 è una malattia infettiva che rappresenta una grande sfida per il benessere umano; colpisce direttamente i sistemi sanitari e coinvolge indirettamente la sfera economica, politica e sociale sotto forma di

pandemie [1]. Sia l'immunità naturale [2,3] che l'immunità indotta dal vaccino [4,5] possono essere utili per ridurre la mortalità/morbilità di questa malattia, ma esistono ancora molte controversie sulla migliore strategia per gestire questo complesso problema socio-sanitario.

Attualmente, la ricerca sull'immunità COVID-19 riguarda i vari aspetti dell'immunità naturale e vaccinale (tipo di anticorpo, tipo cellulare), la possibilità di ricadute dopo l'infezione e/o la vaccinazione, la memoria immunologica, la frequenza e la gravità delle reinfezioni, il confronto tra le popolazioni vaccinate e non vaccinate per quanto riguarda il tipo di immunità

La ricerca scientifica sul COVID-19 si è concentrata profondamente sull'immunità effettrice specifica o adattiva, mentre esiste una conoscenza limitata riguardante la modulazione di questa immunità, sia di tipo intrinseco (autolimitante) che di tipo estrinseco (determinato da cellule specializzate del tipo mieloide e linfoide).

L'immunità è considerata un processo ben strutturato e calibrato basato su meccanismi e funzioni che si sono evoluti nel corso di milioni di anni [6,7]. Pertanto, la valutazione dell'immunità naturale dovrebbe includere parametri di aggiunta alla determinazione classica del titolo anticorpale. In effetti, la complessità e la multimodalità della reazione immunitaria alla SARS-CoV-2 sono state evidenziate in diversi articoli negli ultimi due anni, sebbene le prove disponibili sulle differenze di base tra l'immunità naturale e quella indotta dal vaccino siano ancora limitate.

Abbiamo analizzato tutti gli aspetti noti sull'immunità naturale contro il COVID-19, tenendo conto dell'evoluzione della letteratura nel corso di questi due anni e mezzo, tenendo conto delle diverse varianti virali apparse nel tempo.

La nostra revisione narrativa riguarda la maggior parte delle questioni nel campo dell'immunità naturale e indotta dal vaccino nel COVID-19, a

partire dalle prove disponibili nella letteratura pubblicata dall'inizio della pandemia fino agli ultimi mesi.

## **2. Obiettivi**

A causa delle diverse incertezze che riguardano le principali differenze cliniche e cellulari/biochimiche tra queste due forme di immunità, la presente revisione narrativa mirava a suscitare l'efficacia dei seguenti tre tipi di immunità all'interno della popolazione generale: (a) immunità naturale, (b) immunità indotta dal vaccino e (c) immunità ibrida (sottotipi vaccinati affetti). In considerazione della necessità di una migliore comprensione delle differenze cliniche e cellulari/biochimiche tra queste tre forme di immunità, la presente revisione narrativa mirava ad analizzare la letteratura pertinente al fine di evidenziare lo sviluppo e la conseguente efficacia di questi tipi di immunità all'interno della popolazione generale.

Più in dettaglio, attraverso questa revisione sono state analizzate alcune questioni specifiche: (a) la durata dell'immunità naturale; (b) il tipo di immunità cellulare; (c) la reattività incrociata da altri coronavirus; (d) la durata della protezione immunitaria post-vaccinazione; (e) la probabilità di reinfezione e le relative manifestazioni cliniche nei soggetti che hanno contratto il COVID dopo la vaccinazione nei soggetti che in precedenza hanno avuto il COVID-19 rispetto ai soggetti naïve al COVID-19.

## **3. Materiale e metodi**

È stata eseguita una ricerca bibliografica per recuperare gli articoli pubblicati riguardanti l'immunità naturale e acquisita (dopo la vaccinazione o dopo un'infezione) per quanto riguarda il COVID-19. Gli articoli e i documenti pertinenti sono stati raccolti da una serie di motori di ricerca scientifici: MEDLINE, Google Scholar, PubMed Central, EMBASE, Cochrane Library, ChemRxiv, MedRxiv, BioRxiv, Preprints, ResearchGate, Chemical Abstract Service.

Le parole COVID-19 e/o SARS-CoV-2 sono state combinate con le seguenti parole chiave: immunità, sistema immunitario, immunità naturale, infezione, leucociti, linfociti, anticorpi, vaccino, vaccinazione, recidiva, recidiva, reinfezione, immunità ibrida, proteina spike, cellule B, cellule T, reazione incrociata, mortalità, epidemiologia, clinica, O

Abbiamo studiato la letteratura disponibile relativa al COVID-19 da aprile 2020 a luglio 2022 e inoltre abbiamo preso in considerazione anche gli articoli pubblicati in precedenza in cui sono stati riportati i concetti di base relativi ai principali argomenti trattati in questa revisione (ad esempio, per quanto riguarda l'immunità naturale e indotta dal vaccino).

Sono stati raccolti e rivisti quasi 900 studi in vitro e in vivo, per lo più sull'uomo; successivamente, abbiamo estrapolato i pertinenti 246 articoli, che costituiscono la letteratura scientifica su cui si basa la nostra revisione narrativa.

## **4. Risultati**

### ***4.1. Durata e tipo di immunità da precedente infezione da SARS-CoV-2***

Gli studi sull'immunità naturale dopo l'infezione da COVID-19 sono iniziati nel 2020 e hanno mostrato un'immunità duratura di durata variabile [8,9,10,11,12]. Già nella prima parte del 2021 la presenza di anticorpi per almeno 8 mesi era chiara [13,14,15]. Due studi condotti fino a settembre 2021 hanno riportato i risultati dell'immunità umorale e cellulare a lungo termine in pazienti affetti da COVID-19 e seguiti per più di 1 anno dopo l'infezione iniziale da SARS-CoV-2, al fine di caratterizzare in dettaglio l'immunità umorale e cellulare a lungo termine. Sia le cellule T specifiche della SARS-CoV-2 che gli anticorpi potrebbero essere rilevati per un periodo superiore a 1 anno dopo l'infezione [16,17]. Entro la fine del 2021, la persistenza degli anticorpi neutralizzanti un anno dopo l'infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo è stata evidenziata anche da altri autori [18].

Fondamentalmente, SARS-CoV-2 presenta 4 proteine strutturali: proteina spike (S), proteina membrana (M), proteina dell'involucro (E) e proteina nucleocapside (N). Per quanto riguarda i dati della letteratura, il ruolo immunogenico più rilevante è stato attribuito alle proteine S e N. La proteina S in particolare sembra essere l'antigene centrale in grado di indurre una reazione immunitaria cellulare/umorale dell'ospite "protettiva". Stimola specificamente la formazione degli anticorpi neutralizzanti (nAbs), che svolgono un ruolo centrale nella patogenicità e nella trasmissibilità del virus.

In un ampio studio epidemiologico [19] 39.086 campioni sono stati raccolti a livello nazionale (USA) ed è stato analizzato il tasso di sieropositività. Questo studio è stato eseguito attraverso l'accesso a un ampio database di dati longitudinali riguardanti i pazienti recuperati da COVID-19. Gli autori hanno dimostrato la presenza di IgG sia anti-S che anti-N nei campioni di sangue, e questo risultato è stato evidente anche 300 giorni dopo l'infezione. Più specificamente, c'era una sieropositività media per la N-proteina nel 68% dei soggetti dopo 293 giorni e un'87% di sieropositività degli anticorpi contro la proteina S a 300 giorni. Inoltre, gli autori hanno dimostrato che i soggetti di età inferiore ai 65 anni avevano una maggiore sieropositività degli anticorpi.

Un altro studio [20] ha dimostrato, in una coorte di 214 pazienti (in forme asintomatiche, da lievi a gravi) guariti dal COVID-19, la presenza di anticorpi neutralizzanti per un periodo di oltre 480 giorni. In questo studio è stato anche dimostrato che l'immunità dipendente dall'anticorpo può considerare anche le varianti del virus attualmente circolanti. In uno studio trasversale su adulti non vaccinati [21], gli anticorpi sono stati rilevati, rispettivamente, nel 99% degli individui che hanno riportato un test COVID-19 positivo, nel 55% dei soggetti che hanno segnalato un probabile contagio COVID-19 senza essere testati e, infine, nell'11% dei soggetti che non hanno segnalato sintomi o segni specifici di infezione da COVID-19. Nello stesso studio sono stati osservati livelli di dominio anti-

retraditore (anti-RBD) dopo un test COVID-19 positivo per una durata di quasi 20 mesi.

Ulteriori pubblicazioni riportano risultati simili riguardanti la tipologia e la durata dell'immunità naturale dopo aver contratto il COVID-19. In particolare, De Giorgi et al. [22] hanno rilevato la presenza di anticorpi IgG neutralizzanti in un campione di 116 individui 11 mesi dopo l'infezione, confermando la presenza di una memoria immunologica. In molte altre pubblicazioni è stata rilevata la presenza di immunità umorale e cellulare specifica per la SARS-CoV-2 nei soggetti convalescenti di COVID-19 [23,24,25,26,27,28]. Di interesse, nel lavoro di Wei et al. [2], un campione randomizzato di 7256 cittadini britannici precedentemente colpiti dal COVID-19 (con un massimo di 12 mesi di follow-up) ha mostrato la presenza di livelli di anticorpi protettivi contro la SARS-CoV-2 dopo circa 1,5-2 anni, poiché hanno dimostrato la presenza di anticorpi IgG della proteina anti-spike con una vita media di Un altro studio si è concentrato sulla tipologia della risposta immunitaria alla SARS-CoV-2 in una popolazione selezionata di 203 pazienti guariti da una malattia asintomatica-a-grave [29]. È stato dimostrato che il 99% dei casi presentava la presenza di anticorpi contro il virus e nel 90% degli individui la presenza di linfociti T CD8 HLA-A2, specificamente diretti contro il virus.

Altri studi, anche se su campioni più piccoli [30,31], hanno dimostrato la presenza di IgG anti-SARS-CoV-2 S-RBD a 14 mesi nei pazienti guariti. Più recentemente, un'interessante meta-analisi ha incluso 54 studi provenienti da 18 paesi per un totale di 12.011.447 individui con un follow-up post-infezione di 8 mesi (media) [32]. Nel complesso, gli autori hanno dimostrato in questi soggetti la presenza di linfociti IgG, CD4+ T e cellule di memoria B nel 90,4% e nell'80,6% dei casi, rispettivamente; inoltre, la prevalenza di una reinfezione è stata dello 0,2%.

Altri studi hanno dimostrato che la formazione e la persistenza delle



cellule di memoria anti-SARS-CoV-2 B e delle plasmacellule intramidollari (che sono responsabili della protezione immunitaria umorale) è stata rilevata in pazienti convalescenti che rimangono stabili per più di 8 mesi dopo la guarigione [33]. È stato anche documentato che ci sono mutazioni nel compartimento delle cellule della memoria B, che continuano ad evolversi nei 12 mesi post-infezione [34]. Inoltre, le stesse mutazioni hanno dimostrato di sostenere una protezione duratura da parte delle cellule di memoria, mantenendo i centri germinali sempre attivi. La presenza di antigeni persistenti è stata dimostrata anche in altre località, come l'intestino [33]. Questo risultato specifico è legato alla costante evoluzione degli anticorpi nei centri germinali, che viene mantenuta nel tempo e che rafforza la memoria immunitaria. Studi recenti hanno anche documentato la presenza di IgA sulla superficie della mucosa nasofaringea che sembrano avere la capacità di neutralizzare l'infezione nelle vie aeree superiori per diversi mesi [34,35] (Figura 1).

**Figura 1.** L' infezione naturale porta a una maggiore produzione di IgA rispetto alla vaccinazione. L'IgA è prodotto nelle mucose attraverso l'attivazione e la maturazione dei linfociti B e di conseguenza dei plasmacellule in soggetti naturalmente infettati da SARS-CoV-2. D'altra parte, la vaccinazione provoca solo minimamente la produzione di IgA nelle mucose.

Uno studio retrospettivo molto recente e ampio ha analizzato l'intera popolazione svedese, dimostrando la presenza di anticorpi naturali e di immunità cellulare in grado di proteggere dal ricovero in ospedale dopo circa 20 mesi. In effetti, l'immunità naturale è stata associata a un rischio inferiore del 95% di reinfezione da SARS-CoV-2 e un rischio inferiore dell'87% di ospedalizzazione COVID-19 rispetto ai soggetti non infetti in precedenza, fino a 20 mesi [36]. Per prevenire una reinfezione nella coorte di immunità naturale durante il follow-up, 767 individui dovevano essere vaccinati con due dosi. Nello stesso studio, la vaccinazione ha dimostrato di ridurre il rischio di contrarre il COVID-19 e

l'ospedalizzazione fino a 9 mesi, sebbene le differenze nei numeri assoluti, specialmente per quanto riguarda il tasso di ospedalizzazione, fossero piccole.

Altri dati hanno suggerito che più del 90% dei sieroconvertitori rende rilevabili risposte anticorpali neutralizzanti. Inoltre, è stato dimostrato che questi titoli rimangono relativamente stabili per diversi mesi dopo l'infezione da COVID-19 [37,38,39]. Uno studio precedente sull'infezione da SARS-CoV ha già mostrato la presenza di cellule T specifiche per il coronavirus della SARS in tre individui recuperati dalla SARS a 9 e 11 anni di follow-up. È stato anche dimostrato che tutte le risposte delle cellule di memoria T rilevate hanno preso di mira le proteine strutturali SARS-CoV. Inoltre, si è scoperto che queste risposte persistono fino a 11 anni dopo l'infezione [24].

In generale, la valutazione della risposta immunitaria si è concentrata prevalentemente sulle cellule circolanti. Recentemente, alcuni ricercatori hanno evidenziato un ruolo attivo e cruciale delle popolazioni cellulari presenti in alcuni organi e tessuti, come polmoni e linfonodi, nel coordinare la persistenza della memoria immunitaria tra il compartimento cellulare e umorale contro la SARS-CoV-2. Questa immunità basata sulle cellule ha anche dimostrato di avere un ruolo preventivo all'interno della protezione site-specifica dalle infezioni future [40].

Per quanto riguarda l'immunità basata sulle cellule COVID-19, rimangono ancora alcune incertezze. Tuttavia, la possibilità di un'attivazione molto precoce ed efficace dell'immunità cellulare associata a una risoluzione completa dell'infezione, così precoce da non suscitare alcuna risposta sierologica misurabile, è stata anche ipotizzata per SARS-CoV-2 [41]. Questo problema sarà evidenziato e discusso nella prossima sezione.

## **4.2. Immunità cellulare**

Oltre all'immunità anticorpale, l'immunità cellulare è fondamentale in

qualsiasi malattia infettiva. Infatti, mentre gli anticorpi circolanti decadono nel tempo, l'immunità cellulare viene solitamente mantenuta attiva più a lungo per produrre anticorpi quando necessario per lo stesso agente patogeno.

Nella valutazione della funzione immunitaria nel COVID-19 a lungo termine, la presenza degli anticorpi neutralizzanti è stata identificata come fonte primaria di protezione; al contrario, il ruolo della risposta cellulare, sia dopo la vaccinazione che l'infezione naturale, è stato inizialmente trascurato [42]. Come per le nozioni di base dell'immunologia, la risposta delle cellule immunitarie alle infezioni virali svolge notoriamente un ruolo cruciale nel limitare la progressione clinica e nella protezione contro le infezioni successive [43,44,45,46,47,48] che si applica anche all'infezione da SARS-CoV-2. Infatti, simile a molte altre infezioni virali, il COVID-19 è stato controllato in modo efficiente nella maggior parte degli individui infetti attraverso l'attivazione coordinata delle componenti innate e adattive del sistema immunitario.

Durante le onde epidemiche SARS-CoV-2 che precedono le varianti Omicron, è stata riscontrata una compromissione della funzione Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) nei casi più gravi, che è stata documentata come mediata dall'aumento della produzione di autoanticorpi diretti contro IFN- $\alpha$  [49]. Al contrario, gli individui che erano leggermente sintomatici sono stati in grado di sviluppare rapidamente sia una risposta anticorpo virus-specifica che una risposta a cellule T, come riportato in diversi studi scientifici [50,51,52,53,54,55].

La durata del follow-up per quanto riguarda la durata dell'immunità dopo l'infezione da SARS-CoV-2 sta diventando sempre più lunga: la presenza di linfociti T CD4+ e CD8+ è stata confermata nel tempo nei soggetti che si stanno riprendendo dalla SARS-CoV-2 fino a 18 mesi dopo l'infezione, come riportato in alcune recenti pubblicazioni [56,57,58]. È interessante notare che nessuna differenza statisticamente significativa tra l'efficacia

della risposta immunitaria all'infezione naturale o alla stimolazione ibrida (vaccinazione + infezione naturale) è stata documentata dopo circa 20 mesi [36]. Questa scoperta conferma la valida protezione antivirale messa in atto dal nostro sistema immunitario nel tempo, dopo l'infezione da SARS-CoV-2. In questi pazienti la memoria circolante dei leucociti T CD8+ comprende anche cellule con un fenotipo di memoria simile a quello delle cellule staminali, con polifunzionalità e capacità di proliferazione sostenute. Di conseguenza, è probabile che queste cellule immunitarie svolgano un ruolo cruciale nel sostenere una risposta anamnestica [62].

Alcuni studi si sono concentrati sulla possibile differenza tra immunità umorale e cellulare nel COVID-19. È stato osservato che il titolo anticorpale diminuisce più rapidamente nel tempo rispetto alla concentrazione di cellule T e il livello di IgG non è stato trovato associato alla scomparsa delle cellule B specifiche della SARS-CoV-2 [33,63,64,65]. Ancora più importante, è stato documentato che le cellule B spike-specifiche sono state rilevate per periodi di tempo più lunghi anche in pazienti anziani con livelli di anticorpi neutralizzanti in rapido declino [66]. Il valore di mantenere una risposta immunitaria nel tempo nel COVID-19 è stato ripetutamente evidenziato, che è considerato ancora più benefico in quanto le difese immunologiche si sono dimostrate efficaci anche contro diverse varianti virali, comprese quelle Omicron, che, come dimostrato, mostrano un'importante attività di evacuazione immunitaria per i vaccini attualmente disponibili [67,68,69]. Con riferimento a questa condizione immunitaria duratura, un recente studio ha suggerito che le cellule T possono colpire diverse regioni della proteina Spike, comprese quelle che non sono coinvolte in mutazioni maggiori. Inoltre, queste mutazioni sembrano diminuire l'azione neutralizzante degli anticorpi prodotti in risposta alla vaccinazione [70,71].

Tra le varie popolazioni di linfociti T coinvolte nella risposta immunitaria in questa infezione, i linfociti CD4 sembrano svolgere un ruolo importante; quindi la conservazione dell'immunità mediata dalle cellule T CD4 contro

la SARS-CoV-2 è fondamentale per ridurre la gravità della malattia, come dimostrato dall'importanza di una rapida risposta alle cellule T nella prevenzione del COVID-19 grave [51,72,73]

Recentemente, uno studio ha misurato l'efficacia della funzione immunitaria dei linfociti T CD4+ contro la Sars-CoV-2. I risultati correlati indicano che un controllo precoce efficiente della malattia prevede anche un'immunità adattiva favorevole a lungo termine [75].

Inoltre, una forma duratura di immunità alle cellule B viene mantenuta anche se i livelli di anticorpi circolanti diminuiscono nel tempo [66].

### **4.3. Reattività incrociata**

Oltre all'immunità naturale che segue l'infezione virale primaria e protegge da possibili ricadute, il fenomeno della reattività incrociata tende a verificarsi quando il sistema immunitario identifica le proteine in due diversi agenti come simili, reagendo così contro entrambi. Il fenomeno della reattività crociata dell'immunità delle cellule T era già noto in passato per altre infezioni acute [76]. Per quanto riguarda l'influenza H1N1, la reattività incrociata è stata dimostrata da coloro che avevano già contratto il virus di origine suina [43]. Allo stesso tempo, i linfociti T CD8+ neutralizzanti sono stati trovati in pazienti che avevano avuto un'infezione da H1N1 e che sono stati successivamente protetti dagli episodi influenzali sintomatici [44].

Un altro studio ha scoperto che i linfociti T CD4 dei precedenti virus influenzali erano in grado di mitigare altre infezioni virali [45]. Invece, i vaccini antinfluenzali non hanno permesso lo sviluppo di reattività crociata verso il virus H1N1 [77]. Fondamentalmente, la reattività incrociata sembra essere un fenomeno esclusivo che si verifica all'interno dell'immunità naturale. Questa caratteristica è stata trovata anche nei sopravvissuti all'influenza spagnola, che 90 anni dopo avevano ancora cellule B circolanti in grado di produrre anticorpi. In questo caso, è stata dimostrata

una reattività crociata contro le agglutinine virali dell'influenza suina degli anni '30 [78]. La reattività dei linfociti T contro la SARS-CoV-2, che era presente nel 20-50% delle persone senza esposizione documentata al virus, è stata studiata in anticipo nel 2020 [79,80].

Un altro studio ha rilevato le cellule T CD4 reattive SARS-CoV-2 nel 40-60% degli individui che non erano esposti al virus, suggerendo il riconoscimento di cellule T cross-reattive tra i coronavirus freddi circolanti e SARS-CoV-2 [81]. Inoltre, la reattività crociata è stata dimostrata anche a seguito di precedenti infezioni da beta-coronavirus [82] e l'immunità cellulare dei linfociti T da altri coronavirus è stata studiata anche da diversi gruppi di ricerca [41,71,82,83,84]. La figura 2 mostra i possibili diversi meccanismi alla base dell'immunità di reattività incrociata suscitata attraverso i linfociti T.

**Figura 2.** Reattività incrociata delle cellule T (immunità eterologo adattativa mediata dalle cellule T). **(A)**. Ogni sfera colorata rappresenta una specifica cellula T che è diretta a un antigene corrispondente presentato sul MHC. **(B)**. Una o più cellule T possono sviluppare (o potrebbero già esistere) una reattività incrociata ad altri antigeni.

È stata dimostrata in modo simile un'impronta immunologica di precedenti infezioni stagionali da coronavirus che possono potenzialmente modulare il profilo anticorpale all'infezione da SARS-CoV-2 [85]. Infine, è stata riscontrata anche una reattività crociata dei linfociti T a partire dal citomegalovirus (CMV) e dai virus influenzali [86,87]. Sembra che la reattività incrociata sia un fenomeno che è equamente distribuito tra diversi generi ed età, sebbene sia più comune nei bambini [88], e inoltre questa memoria immunologica benefica è stata trovata di rilevanza clinica in termini di mitigazione dell'infezione da SARS-CoV-2 [89].

In effetti, questa condizione immunologica era già stata ipotizzata per i pazienti COVID-19 nel 2020, quando era chiaro che sarebbero state necessarie ulteriori indagini [90,91]. Da questo punto di vista, un importante studio [92] ha dimostrato che l'attività immunitaria stimolata

da altri coronavirus (HCoV) è associata a risposte immunitarie più elevate alla SARS-CoV-2, indicando una stimolazione incrociata. Soprattutto, è stato riferito che l'immunità all'HCoV influenza la gravità della malattia, poiché i pazienti con elevata reattività all'HCoV avevano meno probabilità di richiedere il ricovero in ospedale. Oltre all'immunità cellulare dei linfociti T, è stata dimostrata anche una certa immunità basata su anticorpi contro la SARS-CoV-2 derivante dalle cellule B in soggetti precedentemente infettati da diversi coronavirus [10,93,94].

Infine, sono stati trovati anticorpi cross-reattivi di tipo IgG e IgA anche in pazienti con COVID-19 lieve. Nello studio, IgG e IgA a HCoV sono significativamente più alti negli individui asintomatici rispetto a quelli sintomatici sieropositivi. Pertanto, è stato ipotizzato che gli anticorpi preesistenti di HCoV cross-reattivi potrebbero avere un effetto protettivo contro l'infezione da SARS-CoV-2 e la malattia COVID-19 [95]. In questo studio, le IgG e le IgA derivate da HCoV sono state trovate significativamente più elevate negli individui sieropositivi asintomatici rispetto a quelli sintomatici. Pertanto, è stato ipotizzato che gli anticorpi preesistenti a incrociati anticorpi HCoV cross-reattivi potrebbero avere un effetto protettivo contro l'infezione da SARS-CoV-2 e la malattia COVID-19. La figura 3 mostra la complessa interazione tra diversi elementi del sistema immunitario che sono coinvolti nella risposta cellulare/umorale ai patogeni selvatici e nella reinfezione di patogeni omologhi o varianti (ad esempio, SARS-CoV-2).

**Figura 3.** L'immunità umorale produce naturalmente cellule di memoria B e anticorpi che riconoscono anche le varianti virali. Le plasmacellule a lunga durata nel midollo osseo secernono anticorpi altamente selezionati, specifici e correlati alla prima forma selezionata. Sono specifici per l'agente patogeno riscontrato (rappresentato in rosso) e sono contro l'infezione relativa. I patogeni varianti (ad esempio, altri virus) possono trovare "buchi" in questa barriera; tuttavia possono incontrare una seconda barriera composta da cellule di memoria B che sono state meno selezionate. Ciò accade perché le cellule B della memoria

mantengono una gamma più ampia di affinità e adattabilità antigeniche. I linfociti della memoria B sono attivati dalle diverse varianti; in questo caso, si differenziano in plasmacellule di lunga durata o tornano ai centri germinali (GC) per ricostituire il pool di cellule B della memoria.

È stato ampiamente determinato che batteri come *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp., sono gli agenti patogeni aggiuntivi più frequentemente rilevati nei pazienti COVID-19 [96,97]. Questa potenziale infezione incrociata secondaria tra SARS-CoV-2 e batteri del tratto respiratorio può indurre una naturale immunità di reattività incrociata, e questo pone la necessità di trattare meglio questi pazienti, utilizzando anche antibiotici e probiotici su misura quando necessario [98,99].

#### ***4.4. La durata della protezione immunitaria post-vaccination***

L'immunità contro la variante Delta della SARS-CoV-2 diminuisce in tutte le fasce d'età pochi mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del vaccino: circa 2/3 dei casi gravi di COVID-19 sono stati segnalati in individui che avevano ricevuto due dosi del vaccino Pfizer in uno studio che è stato eseguito in Israele durante il periodo di vaccinazione iniziale [100]. Inoltre, le prove della protezione a lungo termine dei vaccini nelle persone di età inferiore ai 16 anni contro le molteplici varianti del COVID-19 sono ancora più limitate [101].

È stata anche segnalata una mancanza di protezione vaccinale in circa l'8% delle persone vaccinate senza risposta [102]. Attualmente, non è nota la protezione aggiuntiva indotta dal vaccino sulle persone precedentemente infette. Tuttavia, è stato documentato che dopo la vaccinazione, l'efficacia contro l'infezione raggiunge il suo picco nel primo mese dopo la seconda dose e poi diminuisce gradualmente e raggiunge circa il 20% nei mesi da 5 a 7 dopo la seconda dose; allo stesso tempo, la protezione contro l'ospedalizzazione e la morte persiste a un livello solido per 6 mesi dopo la seconda dose [5]. Il declino dell'efficacia del vaccino



sembra essere maggiore negli anziani, cioè quelli di età pari o superiore a 65 anni [103].

I titoli anticorpali decadono relativamente rapidamente dopo la somministrazione di due dosi del vaccino. Tali diminuzioni sono più veloci delle riduzioni della protezione indotta dalle malattie gravi [96]. L'efficacia contro l'infezione sintomatica da COVID-19 tra 842.974 individui vaccinati ha dimostrato di decadimento e tende a scomparire rapidamente dopo circa 6-7 mesi, forse diventando anche negativa per intervalli di tempo più lunghi [36]. La generazione in corso di nuove varianti, derivante dalla pressione selettiva esercitata dal vaccino sul virus, è stata riportata da alcuni autori come possibile spiegazione per questa efficacia a breve termine della vaccinazione [104.105]. Inoltre, è noto che i vaccini inducono una risposta immunitaria di picco-proteina mirata, e infatti la maggior parte delle mutazioni virali colpisce solo questa proteina, il che può inoltre spiegare la breve durata dell'azione protettiva dei vaccini.

Più recentemente è stato dimostrato che la vaccinazione nei soggetti guariti può avere poco o nessun significato epidemiologico [106.107]. Al fine di indagare più a fondo su questo problema, dal 21 giugno 2021 le autorità tedesche hanno raccolto dati sul tasso di casi sintomatici di COVID-19 tra i pazienti completamente vaccinati. Questa percentuale era sempre più alta ed è stata calcolata come 58,9% il 27 ottobre 2021. Queste cifre hanno fondamentalmente fornito alcune prove sulla crescente rilevanza dei vaccinati come possibile fonte di trasmissione. Oltre ai dati tedeschi, altri autori hanno evidenziato che le persone completamente vaccinate diffondono ugualmente l'infezione da SARS-CoV-2 [108], mostrando cariche virali simili a individui non vaccinati. Allo stesso modo, la relativa necessità di ulteriori controlli della diffusione dell'infezione nelle persone vaccinate e non vaccinate è stata proposta da diversi autori [109.110].

Anche le infezioni che si verificano dopo due vaccinazioni e hanno un picco di carica virale simile a quello degli individui non vaccinati sono state segnalate con la variante Delta [111]. È stata suggerita una grande

attenzione alla popolazione vaccinata come possibile e pertinente fonte di trasmissione, al fine di migliorare le misure relative al controllo della sanità pubblica [112].

#### ***4.5. Probabilità di reinfezione nei soggetti recuperati e sue manifestazioni cliniche***

Diversi studi hanno valutato la possibile efficacia dell'immunità naturale nella prevenzione delle ricadute COVID-19. Rispetto ai casi di infezione primaria, un soggetto recuperato ha una probabilità molto più bassa di essere re-infettato [113]. Sono stati descritti alcuni elementi chiave all'interno del problema della re-infezione: la probabilità di reinfezione, la durata dell'immunità naturale, la gravità della malattia in caso di ricaduta (ospedalizzazioni e decessi) e la concentrazione di anticorpi.

Una serie di variabili può interferire oggettivamente con i risultati degli studi che hanno esaminato questa materia di re-infezione, come: la dimensione del campione analizzato, la durata dello studio, la metodologia di analisi e la raccolta dei dati. All'inizio del 2020, due unità di assistenza con sede nel Regno Unito hanno sperimentato un secondo focolaio di COVID-19, con 29/209 (13,9%) casi SARS-CoV-2 RT-PCR-positivi. In quelli con precedente esposizione alla SARS-CoV-2, 1/88 (1,1%) individui sono diventati PCR-positivi rispetto al 22/73 (30,1%) con stato sieronegativo confermato. Un altro studio ha dimostrato che dopo quattro mesi la protezione offerta dalla precedente infezione contro la reinfezione era del 96,2% utilizzando rapporti di rischio dal confronto delle proporzioni, mentre il tasso di protezione era del 96,1% utilizzando un modello di regressione logistica [114]. Esperienze simili hanno confermato tassi di recidiva nei soggetti precedentemente infetti che variavano tra 0% [115], 0,11% [116.117], circa 0,3% [118.119] e 1% [120].

Un altro studio condotto in una popolazione selezionata del Regno Unito ha mostrato rapporti di rischio aggiustati per la reinfezione con un test anticorpale positivo rispetto a quello negativo di 0,13 e 0,39, rispettivamente. Da notare che 11 dei 12 partecipanti re-infetti erano

sintomatici. Inoltre, gli stessi autori hanno dimostrato che i titoli anticorpali per spike e nucleocapside erano comparabili nei casi PCR-positivi e PCR-negativi [121]. Un altro studio condotto sugli operatori sanitari in Brasile ha indicato un tasso relativamente alto di reinfezione che era strettamente correlato con le risposte anticorpali più basse, ma nella maggior parte dei casi i dati non distinguevano formalmente tra reinfezione e riemergere di un serbatoio di infezione cronica. Più specificamente, questo studio brasiliano è stato eseguito su un piccolo campione (33 pazienti) e il rischio di reinfezione è stato stimato intorno al 7% [122]. Un altro studio molto più grande [123] ha trovato un tasso di reinfezione significativamente più alto, pari al 10% dei casi analizzati; tuttavia, in caso di reinfezione, la carica virale è stata trovata circa 10 volte inferiore a quella dell'infezione primaria. I 3076 partecipanti sono stati esaminati per un periodo di 6 settimane, il che rappresenta un follow-up molto breve, e i soggetti guariti erano in piccolo numero.

Un tasso di reinfezione molto più basso (0,7%) è stato trovato al contrario da Kojima et al. [124] (0,7%). Un problema rilevante in questi studi riguardante il tasso di re-infezione è rappresentato dai possibili casi falsi positivi tra le nuove infezioni, infatti il riemergere dell'infezione primaria può essere ricondotto al virus rimanente all'interno del sistema digestivo [125]. I dati principali e le caratteristiche degli studi sopra citati sono riassunti nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Sintesi degli studi inclusi e dei risultati primari sul rischio di reinfezione.

L'immunità naturale sembra essere meno robusta contro le nuove varianti; a questo proposito, secondo un'indagine epidemiologica basata su New York [126], il picco delle ricadute ha dimostrato di dipendere dalla diffusione della variante Omicron. Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di un'alta quantità di anticorpi sviluppata a seguito dell'infezione primaria garantisce una maggiore copertura dal rischio di reinfezione [123.125.127]. Alti livelli di anticorpi sembrano anche garantire tassi di

ospedalizzazione più bassi [128]. È interessante notare che anche i soggetti che hanno contratto l'infezione in forma asintomatica possono produrre grandi quantità di anticorpi [129].

Nel complesso, ci sono prove crescenti [130.137] riguardanti la minore gravità dei sintomi in caso di reinfezione, rispetto all'infezione primaria, con un minor grado di ricoveri e quasi nessun decesso correlato. Ad esempio, tra 7173 soggetti precedentemente guariti dall'infezione, sono stati evidenziati 24 casi di reinfezione, di cui 4 hanno richiesto il ricovero in ospedale (0,06%) e solo un soggetto è morto [119]. Uno studio recente, pubblicato da Crawford e coll. in *The Lancet* [131], analizza i casi di recidiva in una popolazione pediatrica; il tasso di reinfezione più basso è stato riscontrato nei bambini di età inferiore ai 5 anni, cioè in quella fascia di età in cui la vaccinazione non era fundamentalmente praticata. Questo risultato è confermato dall'assenza di casi di recidiva nei minori durante il periodo marzo 2020-maggio 2021 [119]. Poiché nessuno dei minori è stato vaccinato in quel momento, l'immunità naturale post-COVID-19 ha probabilmente svolto un ruolo fondamentale. Lo studio di Crawford è di una certa importanza in quanto presentava un lungo tempo di follow-up (515 giorni) e ha dimostrato un rischio molto basso di reinfezione, dallo 0,18% nei bambini sotto i 5 anni, fino allo 0,73% in età superiore ai 16 anni, nella popolazione indagata.

Di interesse, i dati riportati sopra sono paragonabili a quelli del rapporto ISS [Istituto Superiore della Sanità, l'Istituto Superiore Italiano di Sanità] [138.139]. Una recente revisione sistematica [140] ha raccolto e analizzato 11 studi di coorte pubblicati durante il 2020 e il 2021 e riguardanti 615.777 soggetti infetti da COVID-19, con un follow-up di più di 10 mesi. Da questa revisione completa si possono evidenziare i seguenti risultati: (a) la reinfezione è un evento relativamente raro (probabilità di reinfezione tra lo 0% e l'1,1%), (b) nessuno studio riporta un aumento del rischio di recidiva nel tempo. D'altra parte, è stato dimostrato che la protezione contro il contagio fornita dalle vaccinazioni è sia inferiore che meno duratura dell'effetto protettivo dell'immunità naturale dopo il

COVID-19 [141]. Più specificamente, gli autori hanno anche notato che l'immunità naturale non svanisce almeno nei 10 mesi successivi all'infezione primaria. Una conclusione simile è stata raggiunta in un altro studio [136] dove è stato dimostrato che nei 90 giorni successivi all'infezione primaria, l'immunità tende a crescere; questo risultato suggerisce che l'immunità naturale può durare molto a lungo.

#### ***4.6. Confronti tra soggetti vaccinati e non vaccinati nello sviluppo dell'immunità e quindi di possibili reinfezioni***

Diversi studi epidemiologici riportano l'insorgenza di una protezione dalla reinfezione e dalla malattia clinicamente grave in individui con precedente infezione da SARS-CoV-2. In particolare, sono state condotte due revisioni sistematiche sulla letteratura disponibile, secondo le linee guida PRISMA, al fine di determinare l'efficace protezione offerta dall'immunità naturale nella popolazione generale non vaccinata [142] e nelle persone sottoposte a un ciclo di vaccinazione completo [143]. In particolare, nella revisione effettuata dal gruppo di Kojima et al. [142], la riduzione media ponderata del rischio di reinfezione è stata del 90,4% con una deviazione standard del 7,7%. La protezione contro la reinfezione da SARS-CoV-2 è stata osservata per 10 mesi ed era simile a quella offerta dalla vaccinazione [144].

La revisione sistematica di Shenai et al. ha valutato studi osservativi e controllati randomizzati; tutti gli studi inclusi hanno trovato almeno un'equivalenza statistica tra la protezione offerta dalla vaccinazione completa e l'immunità naturale; da notare che tre degli studi analizzati hanno trovato la superiorità dell'immunità naturale. Nove studi clinici sono stati inclusi nella loro revisione e sono stati recuperati i dati relativi ai pazienti guariti al COVID, naïve al COVID, vaccinati e non vaccinati. Tre degli studi inclusi nella revisione sono stati sponsorizzati dalle industrie dei vaccini [145.146.147] e hanno riportato un gruppo relativamente piccolo di guariti nell'analisi dei sottogruppi (3-6,15% della coorte complessiva). Tra i quattro studi di coorte osservazionali retrospettivi, uno

studio non sponsorizzato ha esaminato l'incidenza cumulativa dell'infezione da SARS-CoV-2 in 52.238 dipendenti di un sistema sanitario statunitense. Questa incidenza era quasi zero tra i soggetti guariti non vaccinati, i soggetti vaccinati precedentemente guariti e anche tra i soggetti vaccinati naïve al COVID-19. Inoltre, non è stato riscontrato alcun beneficio statisticamente significativo per la vaccinazione negli individui guariti dal COVID-19.

Uno degli studi prospettici di coorte osservazionali più notevoli compresi nella revisione [148], includeva 6,3 milioni di adulti e utilizzava un modello dinamico con aggiustamento per età, sesso, precedenti risultati dei test PCR e rischio comune. Questo studio ha trovato un'eccellente efficacia del vaccino nel gruppo naïve al COVID-19, che era superiore al 92%. Inoltre, in questo studio, la protezione nella coorte non vaccinata è stata leggermente più alta con il 94,8%, il 94,1% e il 96,4% di protezione contro infezioni, ospedalizzazione e malattie gravi, rispettivamente. La limitazione principale di questo studio è il breve periodo di osservazione (3 mesi). Un altro studio recente [149] ha documentato che i vaccinati senza SARS-CoV-2 avevano un rischio aumentato di 13,06 volte di infezione da innovazione con la variante Delta rispetto agli individui non vaccinati e precedentemente infetti, quando il primo evento (infezione o vaccinazione) si è verificato durante gennaio e febbraio del 2021.

L'aumento del rischio è stato significativo anche per la malattia sintomatica. Durante lo studio dei dati relativi all'infezione che si verifica in qualsiasi momento tra marzo 2020 e febbraio 2021, è stata dimostrata la prova del calo dell'immunità naturalmente acquisita, sebbene i vaccinati naïve alla SARS-CoV-2 avessero ancora un rischio aumentato di 5,96 volte di infezione da rottura e un rischio di 7,13 volte di malattia sintomatica.

Nel complesso, alcuni degli studi riportati nella revisione di Shenai e coll. hanno diverse limitazioni che possono ridurre il loro valore scientifico. Uno dei principali pregiudizi trovati in queste pubblicazioni è la mancanza di uno screening sistematico del test PCR dei soggetti asintomatici, che può portare a una possibile sottovalutazione delle reinfezioni. Solo uno studio

ha preso in considerazione la positività sierologica come marker di una precedente infezione, mentre nella maggior parte degli studi non è stato eseguito alcun screening prima della vaccinazione. Altri studi hanno una dimensione del campione relativamente piccola, o la mancanza di aggiustamenti per i dati demografici di base [150]; inoltre, in un caso [150] è stato utilizzato solo il vaccino ChAdOx1 Nov-19 meno frequentemente utilizzato. Infine, durante l'emergenza del ceppo Delta, sono stati condotti alcuni studi, che hanno portato a un follow-up medio ridotto. Tuttavia, gli autori della revisione concludono che la precedente infezione da SARS-CoV-2 ha fornito una maggiore protezione rispetto a quella offerta dal vaccino a dose singola o doppia.

Conclusioni simili sono state raggiunte da molti altri studi [133.151.152.153.154]. In particolare, un recente studio ha mostrato una riduzione relativa del 96,7% dell'incidenza della reinfezione da SARS-CoV-2 nel gruppo di pazienti non vaccinati guariti [135].

Uno studio comparativo [155] ha analizzato il tasso di incidenza di reinfezioni e ricoveri in California e New York durante il periodo tra maggio e novembre 2021. Da questa analisi sembra che ciò che influenza il tasso di incidenza che concede l'immunità sia principalmente la tempistica dell'ultimo evento, cioè il tempo trascorso dall'infezione e/o dalla vaccinazione. Infatti, l'ipotesi di un declino più rapido della protezione contro le infezioni da SARS-CoV-2 nei vaccinati naïve al COVID-19 che negli individui recuperati non vaccinati è stata verificata da più studi [156.157]. È interessante notare che i dati della letteratura [152] mostrano che nei soggetti vaccinati i titoli anticorpali inizialmente più alti diminuiscono fino al 40% ogni mese successivo, mentre nei convalescenti la riduzione è di circa il 5% al mese. Inoltre, è stato chiaramente dimostrato che la vaccinazione BNT162b2 mRNA suscita una forte risposta immunitaria sistemica aumentando drasticamente lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nel siero, ma non nella saliva, non riuscendo così a limitare l'acquisizione del virus al suo ingresso [158].

La persistenza e la capacità neutralizzante degli anticorpi specifici nei

pazienti guariti con protezione duratura sono state registrate in diversi studi longitudinali (12 mesi nello studio di Hwang et al. [159]; 13, 14, 18 mesi negli studi di Gallais et al. [154], Eyran et al. [157] e Dehgani-Morabaki et al. [160]).

È stato inoltre ipotizzato che questa protezione dell'immunità naturale possa essere abbastanza efficace anche contro le ultime varianti [161,162], come confermato anche da test in vitro di laboratorio [163] e particolarmente documentato dai dati forniti da una revisione sistematica [164].

È stata presa in considerazione anche l'analisi delle diverse risposte umorali e cellulari in questi due gruppi di soggetti: ad esempio, nello studio del gruppo di Tarke et al. [72], le cellule T CD4+ e CD8+ specifiche per SARS-CoV-2 sono confrontate con i lignaggi B.1.1.7, B.1.351, P.1 e CAL.20C nei soggetti convalescenti di COVID-19 e nei soggetti vaccinati con mRNA-1273 o BNT162b2. Gli autori hanno dimostrato che la reattività complessiva contro le varianti SARS-CoV-2 è simile in grandezza e frequenza di risposta, con diminuzioni dell'intervallo del 10-22% osservate in alcune combinazioni di test. Sfortunatamente, questo studio non include le ultime due varianti di Omicron (B1 e B2), tuttavia uno studio recente [93] ha rilevato che nei pazienti ospedalizzati con infezione da Omicron c'erano risposte a cellule T alle proteine spike, nucleocapside e proteine di membrana che erano paragonabili a quelle trovate in pazienti ricoverati in ospedale in precedenti onde dominate dalle varianti Beta o Delta. Pertanto, nonostante le estese mutazioni di Omicron e la ridotta suscettibilità agli anticorpi neutralizzanti, la maggior parte delle risposte dei linfociti T, indotte dalla vaccinazione o dall'infezione, riconosce la variante attraverso una reattività incrociata.

Negli individui naïve al COVID-19, la seconda dose di vaccino ha dimostrato di aumentare la quantità e alterare le proprietà fenotipiche delle cellule T specifiche della SARS-CoV-2. Tuttavia, nei pazienti vaccinati recuperati, le cellule T presentano diverse caratteristiche fenotipiche che suggeriscono una localizzazione nasofaringea persistente



e di lunga durata in grado di rispondere in modo robusto alle varianti virali emergenti [165]. Confrontando l'efficacia dell'immunità naturale e artificiale, un recente studio ha trovato prove di un aumento del rischio di infezione da parte delle varianti Beta (B.1.351), Gamma (P.1) o Delta (B.1.617.2) rispetto alla variante Alpha (B.1.1.7) dopo la vaccinazione, senza chiare differenze tra i vaccini. A differenza dell'immunità indotta dal vaccino, nello stesso studio non vi è stato un aumento del rischio di reinfezione con varianti Beta, Gamma o Delta rispetto alla variante Alpha negli individui con immunità indotta dall'infezione [166].

In un recente studio condotto a Island, gli autori hanno stimato la percentuale di persone che sono state infettate di nuovo con SARS-CoV-2 durante l'onda Omicron. La probabilità di reinfezione è aumentata con il tempo dall'infezione iniziale (rapporto di probabilità di 18 mesi vs. 3 mesi, 1,56; IC 95%, 1,18-2,08) ed era più alta tra le persone che avevano ricevuto 2 o più dosi rispetto a 1 dose o meno di vaccino (odds ratio, 1,42; IC 95%, 1,13-1,78) [167].

Analizzando diversi gruppi vaccinati, diversi studi hanno riferito che dopo una singola iniezione di vaccino, il titolo mediano di anticorpi specifici in individui precedentemente colpiti da COVID-19 sintomatico/asintomatico è stato trovato molto al di sopra del titolo mediano trovato nei soggetti naïve al COVID-19 sottoposti a un programma di vaccinazione completo [168.169.170.171.172.173]. Solo uno studio [174] ha documentato che i livelli erano simili nei due gruppi di cui sopra, ma questo risultato statistico è stato influenzato sia dalla differenza numerica dei due sottogruppi confrontati a favore dei non infetti vaccinati (35 vs. 228) sia dal breve periodo di osservazione (3 giorni dopo la 1a dose, 7-21 giorni dopo la 1a e 7-21 giorni dopo la

#### **4.7. Il ruolo dell'immunità ibrida**

Ci sono studi che indicano che la vaccinazione nei pazienti guariti aumenta il titolo anticorpale [164.171.175.176] o migliora l'esito della malattia [150.170], ma in alcuni casi questi studi sono stati condotti solo in

vitro e quindi non considerano gli aspetti clinici (vedi ad esempio [177,178,179]). Ad esempio, ci sono alcuni studi citati dall'Associazione medica europea (EMA) riguardanti la somministrazione di due dosi di vaccino ai soggetti guariti [148,179,180,181]. In realtà, questi studi contengono vari pregiudizi, come il fallimento o l'esecuzione insufficiente dei test di verifica per l'infezione precedente e, di conseguenza, il rilevamento della successiva reinfezione. Per quanto riguarda le reinfezioni, non emergono dati clinici sui tassi di casi asintomatici e sintomatici, che sono fondamentali per identificare la reale necessità clinica di vaccinare un individuo recuperato. Infine, i gruppi non sono chiusi: i pazienti potrebbero essere trasferiti da uno all'altro a seconda della vaccinazione o dello stato di infezione. Pertanto, l'accuratezza delle stime dei tempi di follow-up potrebbe essere stata compromessa. In ogni caso, questi studi evidenziano indirettamente alcuni risultati pertinenti: (a) la protezione fornita da una precedente infezione è superiore, in termini di durata ed efficacia, a quella artificiale acquisita attraverso la vaccinazione, (b) l'uso di una o due dosi è irrilevante in termini di efficacia protettiva finale, (c) rispetto alla protezione offerta dalla vaccinazione, che diminuisce a breve termine, quella. Al contrario, un recente studio prospettico di coorte italiano [182] ha dimostrato che la probabilità di infezioni dopo la vaccinazione è significativamente inferiore a quella delle reinfezioni dopo l'infezione naturale. Va notato che nello stesso studio le reinfezioni sono state identificate come due campioni PCR positivi, intervallati da una PCR negativa, nello stesso soggetto dopo più di 60 giorni. Secondo sia il CDC che la ISS, per definizione, la reinfezione deve avvenire almeno 90 giorni dopo la prima diagnosi. In alternativa, ci deve essere un sequenziamento che dimostri la presenza di un ceppo virale diverso dal precedente. La necessità di allontanare la diagnosi di reinfezione, a causa della possibile persistenza virale per più di 90 giorni, è stata evidenziata anche da diversi autori [132,136,183]. Uno studio di coorte retrospettivo recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine (NEJM) [184] aveva lo scopo di valutare i

tassi di reinfezione nei pazienti guariti, confrontandoli con il gruppo di soggetti sottoposti alla vaccinazione COVID-19. In questo studio la popolazione recuperata è stata divisa in due gruppi (non vaccinati e vaccinati). Questa suddivisione è stata dinamica, cioè i partecipanti che sono stati vaccinati sono rimasti nel primo gruppo (non vaccinati) per i primi 7 giorni dopo la somministrazione, citando il tempo necessario affinché il vaccino si dimostrasse efficace come motivazione. Infatti, la stessa azienda che produce uno dei vaccini ha osservato che entro i primi 7 giorni di vaccinazione c'è un aumento del 43% delle infezioni (FDA Briefing Document, [145.146.147]). Pertanto, l'assegnazione dei soggetti vaccinati per i primi 7 giorni nel gruppo non vaccinato dopo la vaccinazione nello studio sopra citato rende discutibili le conclusioni degli autori sul confronto delle reinfezioni nei due gruppi di popolazione.

Un altro possibile pregiudizio di questo studio comparativo è rappresentato dall'aumento del tasso di infezione nei primi sette giorni dopo l'inoculazione, che potrebbe essere dovuto a una diminuzione transitoria dei linfociti osservata in tutte le età e in tutti i gruppi di dosaggio dopo la prima dose. Un'altra limitazione dello studio NEJM di cui sopra, come correttamente sottolineato dagli autori, è rappresentata dal numero significativamente inferiore di test PCR eseguiti nel gruppo vaccinato rispetto alla coorte non vaccinata: infatti, i soggetti vaccinati non sono stati testati sistematicamente, ma solo in presenza di sintomi rilevanti. In questo modo, le persone infette asintomatiche sono state identificate solo nel gruppo non vaccinato. Allo stesso modo, gli autori riportano correttamente un'altra limitazione dello studio, rappresentata dalla pertinente mancanza di dati sulla gravità delle infezioni e sull'ospedalizzazione e sulla morte.

Un altro studio randomizzato ha dimostrato il ridotto rischio di reinfezione in pazienti che sono stati precedentemente infettati e poi vaccinati rispetto a quelli non vaccinati. Comunque, ci sono stati solo 10 ricoveri complessivi, quindi non è possibile trarre conclusioni statistiche pertinenti.

Non ci sono stati decessi correlati al COVID-19 durante lo studio [185]. Abu-Raddad et al. [186] attraverso un ampio studio di coorte su 1.531.736 individui vaccinati con mRNA in Qatar, hanno scoperto che tra le persone vaccinate con BNT162b2, si sono verificate 159 reinfezioni in quelle con e 2509 reinfezioni in quelle senza infezione precedente 14 giorni o più dopo la seconda dose. Allo stesso modo, tra le persone vaccinate con mRNA-1273, si sono verificate 43 reinfezioni in quelle con e 368 infezioni in quelle senza infezione precedente. Hanno concluso che la precedente infezione da SARS-CoV-2 era associata a un rischio statisticamente significativamente più basso di infezione da rottura tra gli individui che ricevevano i vaccini BNT162b2 o mRNA-1273. Un recente studio comparativo [134] ha dimostrato che il rischio di reinfezioni, ricoveri e decessi è ridotto nelle reinfezioni da SARS-CoV-2 rispetto alle infezioni primarie. Inoltre, gli autori hanno confrontato i soggetti immunizzati naturalmente con i soggetti vaccinati e hanno concluso che l'immunità naturale può offrire una protezione uguale o maggiore contro le infezioni da SARS-CoV-2 rispetto agli individui che ricevono due dosi di un vaccino mRNA, ma i dati pubblicati non sono pienamente coerenti. Infine, il ruolo dell'immunità ibrida rimane poco chiaro, per quanto riguarda le loro conclusioni.

La maggior parte degli studi concorda sul fatto che non vi è alcun aumento significativo dell'immunità cellulare [187], degli anticorpi circolanti, dei titoli neutralizzanti o delle cellule B di memoria antigene-specifica nei soggetti recuperati dopo la seconda dose di vaccino [159.188.189]. Quando presente, questo aumento è caratterizzato dal rapido decadimento del titolo anticorpale [160], in concomitanza con una maggiore incidenza degli eventi avversi post-vaccino. Inoltre, in una delle revisioni sistematiche precedentemente riportate [143] è stato osservato che la vaccinazione nei soggetti guariti dal COVID-19 fornisce una modesta protezione dalla reinfezione (RR = 1,82 [95% CI 1,21–2.73],  $p = 0,004$ ) con una differenza estremamente marginale nel rischio assoluto (RA = 0,004-anno-persona [95% CI 0,001–0,007],  $p = 0,02$  2.35).

#### **4.8. Efficacia dell'immunità naturale e artificiale contro l'OM,**

La sequenza della variante Omicron SARS-CoV-2 (B.1.1.529), che ha tre principali "sottovarianti" BA.1, BA.2 e BA [190] è stata annunciata per la prima volta il 24 novembre 2021. Questa variante ha oltre 30 mutazioni riguardanti la proteina Spike [191], di cui 15 mutazioni si trovano nel dominio di legame del recettore (RBD), cioè in uno dei principali obiettivi di neutralizzazione degli anticorpi [192]. In totale, il genoma della variante Omicron contiene 18.261 mutazioni, di cui più del 97% sono presenti nella regione codificanti, e i restanti 558 sono rilevati nella regione extragenica [193.194]. Indicazioni preliminari hanno mostrato che la variante Omicron è altamente contagiosa ma meno pericolosa delle precedenti [195,196,197,198]. Ci sono prove di un ridotto rischio di ospedalizzazione per Omicron rispetto alle infezioni della variante Delta [196.197.199]. È interessante notare che il (basso) rischio di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore ai 10 anni non differisce significativamente tra la variante Delta e Omicron. Da quando la variante Omicron è diventata dominante [200], ci sono state più infezioni tra i bambini, ma di minore gravità. Uno studio [201] ha coinvolto quasi 652.000 bambini di età inferiore ai cinque anni negli Stati Uniti e ha mostrato riduzioni significative rispetto a Delta in termini di accesso al pronto soccorso, ricoveri (-34%), accesso alle cure intensive (-65%) e uso della respirazione assistita (-85%), che sono stati comunque eventi rari. Questo studio ha mostrato in modo completo una serie di dati rassicuranti che sono più utili per stimare la gravità della malattia tra i bambini.

La variante Omicron causa una malattia più lieve anche negli adulti e, per esempio, le persone di età compresa tra 60 e 69 anni hanno un rischio ridotto di ospedalizzazione di circa il 75% con Omicron rispetto a Delta [197]. Risultati simili sono stati raggiunti anche in uno studio italiano molto recente [202]. In Inghilterra, su oltre 1,5 milioni di casi (oltre un milione con Omicron e 450.000 con Delta), la variante Omicron nei non vaccinati era 5 volte meno letale di Delta in tutte le fasce d'età e circa 10 volte meno letale nei soggetti di mezza età.

Un certo numero di studi ha anche chiarito che, rispetto alle varianti precedenti, Omicron ha notevolmente diminuito l'efficacia protettiva sia di una precedente infezione che delle vaccinazioni [68.192.203.204.205]. Tuttavia, è stato dimostrato che gli individui che hanno superato l'infezione naturale sono protetti da un'infezione da Omicron leggermente più di quelli che hanno avuto due dosi del vaccino. La differenza, 61,9% contro il 55,9%, non è statisticamente significativa, ma la protezione vaccinale è nota per diminuire molto più rapidamente nel corso di mesi rispetto a quella a seguito di un'infezione naturale [206,207], oltre alla mancanza della protezione della mucosa tipica dei vaccini, e che è conferita dall'infezione naturale [158].

Rispetto ad altre varianti, l'Omicron ha più difficoltà ad entrare nei tessuti polmonari e si trova più facilmente nelle vie aeree superiori: questo potrebbe spiegare la sua alta trasmissibilità [197]. Parte di questa ridotta gravità è probabilmente attribuita alla protezione dell'immunità precedente: quei pazienti che in precedenza avevano un'infezione della variante Delta, quando infettati da Omicron, hanno una probabilità significativamente inferiore di malattia grave (62,5% vs. 23,4%) [208]. Quindi, è stato anche ipotizzato che un'immunità cellulare innata preesistente, con o senza anticorpi neutralizzanti rilevabili, rischia di continuare a proteggere dalle malattie gravi [192]. In particolare, è stato dimostrato che la protezione fornita dalle precedenti infezioni da COVID-19 contro l'ospedalizzazione o la morte appare solida, indipendentemente dalla variante considerata [207.208]. È interessante notare che uno studio clinico ha documentato che una precedente infezione da SARS-CoV-2 accertata offre una certa protezione contro l'ospedalizzazione e soprattutto un'elevata protezione contro la morte in individui non vaccinati [197].

Inoltre, una precedente infezione da COVID-19 protegge contro la reinfezione sintomatica con varianti Alpha, Beta o Delta di circa il 90%. Al contrario, questa protezione contro la reinfezione è inferiore nel caso della variante Omicron, ma è ancora intorno al 60% [207.208]. Per quanto

riguarda gli studi che coinvolgono pazienti vaccinati, i risultati sulla protezione contro il contagio da Omicron sembrano essere attualmente contraddittori. Alcuni studi hanno analizzato i linfociti T prelevati da persone che hanno ricevuto un vaccino COVID-19 o sono state infettate da una variante precedente e hanno scoperto che questi linfociti T possono rispondere all'Omicron. In effetti, mentre l'immunità anticorpale può essere di breve durata, i linfociti T più resistenti sono in grado di svolgere una varietà di funzioni immunitarie, inclusa la loro capacità di agire come cellule "killer" che distruggono le cellule infette da virus e limitano la diffusione dell'infezione [191]. Nel complesso, queste specifiche cellule T CD4+ e CD8+, indotte da una precedente infezione o vaccinazione [209] forniscono un'ampia copertura immunitaria anche contro la variante Omicron [210]. Non sorprende che sia stato descritto un grado sostanziale di immunità naturale incrociata tra le diverse varianti sia nei pazienti vaccinati a due dosi che nei pazienti infetti [180] che è probabilmente dovuto alla robusta risposta T Cellular CD4+ e CD8+ generata sia dalla vaccinazione che dall'infezione precedente, piuttosto che alla risposta anticorpale singola [93].

Tuttavia, è oggettivamente difficile distinguere la protezione fornita dall'immunità preesistente dalle proprietà intrinseche meno pericolose della variante Omicron. Infatti, in Sudafrica più del 70% della popolazione delle regioni fortemente colpite da Omicron ha avuto una precedente infezione da COVID-19. Questa precedente esposizione alla SARS-CoV-2, così come le vaccinazioni COVID-19, aumenta la probabilità che il sistema immunitario presenti cellule T che riconoscono frammenti di proteine virali e, insieme all'aumento degli anticorpi indotti, distruggano più facilmente le cellule infette [211]. In un'analisi retrospettiva di coorte dell'intera popolazione di una regione italiana, alcuni autori hanno seguito 1.293.941 soggetti dall'inizio della pandemia all'attuale scenario di predominanza degli Omicroni (fino a metà febbraio 2022). Dopo una media di 277 giorni, hanno registrato 729 reinfezioni tra 119.266 soggetti precedentemente infettati (tasso complessiva: 6,1%), otto ricoveri correlati al COVID-19

(7/100.000) e due decessi.

È importante sottolineare che l'incidenza della reinfezione non variava sostanzialmente nel tempo: dopo 18-22 mesi dall'infezione primaria, il tasso di reinfezione era ancora di 6,7‰, suggerendo che la protezione conferita dall'immunità naturale può durare oltre i 12 mesi. In questa coorte il rischio di reinfezione era significativamente più alto tra le femmine, i soggetti non vaccinati e durante l'onda di Omicron. Infatti, durante i primi 54 giorni dell'onda Omicron ( $n = 613$ ; 11,4 al giorno) è stato registrato un tasso notevolmente più elevato di reinfezione rispetto ai 317 giorni del periodo pre-Omicron ( $n = 116$ ; 0,4 al giorno) [212].

Altre pubblicazioni hanno documentato che la variante Omicron, avendo molte più mutazioni proteiche spike rispetto ai ceppi precedenti, può più facilmente sfuggire alle possibilità neutralizzanti sia del vaccino [190] che all'immunità naturale derivante dalle infezioni con varianti precedenti [204]. Infatti, l'efficacia del vaccino contro l'Omicron ha dimostrato di essere significativamente inferiore a quella contro l'infezione da Delta e diminuisce rapidamente in pochi mesi [183.204]. Non è inoltre chiaro se aumentare con vaccini specifici per Omicron migliorerebbe l'immunità e la protezione [213].

Inoltre, di fronte alla protezione documentata data dall'immunità naturale, si osserva attraverso i dati della letteratura che il vaccino è fondamentalmente incapace di evitare il contagio da SARS-CoV-2. Infatti, nel gennaio 2022, in una dichiarazione intermedia dell'OMS [214], il gruppo consultivo tecnico sulla composizione dei vaccini anti-COVID-19, pur riportando i dati più recenti riguardanti l'efficacia dei vaccini contro l'ospedalizzazione, le malattie gravi e la morte, ha dichiarato la necessità di vaccini alternativi e diversi; in realtà, il comitato dell'OMS ha indicato il necessario miglioramento e aggiornamento

I dati della letteratura mostrano che i gruppi di infezione della variante Omicron sono descritti in individui che avevano completato il ciclo di vaccinazione primaria e effettuato la dose di richiamo per almeno un mese con i vaccini mRNA [215]. Tutti questi pazienti indagati avevano un



decorso sintomatico di COVID-19 con manifestazioni da lievi a moderate. Fondamentalmente, questa ulteriore prova documenta che tre dosi del vaccino mRNA non prevengono l'infezione e la malattia sintomatica dalla variante Omicron [215]. Inoltre, tra gli individui infetti, la carica virale di Omicron era simile tra gli adulti che hanno ricevuto 3 o 2 dosi di vaccino, il che potrebbe suggerire che la dose di richiamo non influisce positivamente sulla carica virale di Omicron [216].

Altre pubblicazioni recenti hanno evidenziato una serie di dati che confermano la variabilità della protezione immunitaria contro le varianti di Omicron, poco se non dipendenti dalla somministrazione del vaccino. Ad esempio, uno studio longitudinale [217] non ha trovato grandi differenze nella durata mediana della diffusione virale tra i partecipanti che non sono stati vaccinati, quelli che sono stati vaccinati ma non potenziati e quelli che sono stati vaccinati e potenziati.

Un certo numero di primi studi sugli animali sono stati eseguiti in anticipo per testare le prestazioni di vaccinazione sulle varianti di Omicron. Nel complesso, questi studi suggeriscono che anche i booster specifici per gli omicroni non offrono alcun vantaggio rispetto a una terza dose di vaccini attuali [213.218.219]. Recentemente, Windsor et al. [220] hanno identificato tre anticorpi che hanno neutralizzato tutti i COV testati (incluso Omicron BA.1) e hanno usato il crio-EM di questi anticorpi legati al picco SARS-CoV-2 per suggerire modi in cui la mutazione somatica potrebbe ripristinare il riconoscimento dei COV da parte di altri anticorpi. Dopo Omicron BA.1 e BA.2, le varianti BA.4 e BA.5 sono emerse più di recente, ma la letteratura sul loro impatto clinico è scarsa al momento della redazione di questo manoscritto. Tuttavia, è stato documentato che l'efficacia di una precedente infezione pre-Omicron contro la reinfezione sintomatica di BA.4/BA.5, indipendentemente dai sintomi, era del 28,3%. L'efficacia protettiva di una precedente infezione da Omicron contro la reinfezione sintomatica di BA.4/BA.5 è stata del 76,1% e contro qualsiasi reinfezione da BA.4/BA.5 è stata del 79,7%. Ciò significa che la protezione contro la reinfezione BA.4/BA.5 era modesta quando l'infezione

precedente coinvolgeva una variante pre-Omicron, ma forte quando l'infezione precedente coinvolgeva le sottovarianti Omicron BA.1 o BA.2 [206,207].

Sembra che anche la sottovariante BA.5 mostri una maggiore trasmissibilità e una fuga immunitaria dagli anticorpi neutralizzanti generati attraverso precedenti infezioni o vaccinazioni e abbiano causato numerose reinfezioni e infezioni rivoluzionarie [193]. Inoltre, è stato dimostrato che BA.5 è resistente alla maggior parte degli anticorpi monoclonali [205] ma sono necessari dati più robusti per valutare il reale impatto clinico delle ultime varianti sulla popolazione vaccinata e guarita non vaccinata.

#### ***4.9. Incidenza degli effetti avversi dopo la vaccinazione nei guariti rispetto ai soggetti ingui al COVID-19***

La questione di sicurezza rappresenta un elemento fondamentale in qualsiasi somministrazione di farmaci. Nel caso dei vaccini anti-COVID-19 è stato documentato che potrebbero esistere alcune differenze nel rapporto rischio-beneficio quando si vaccinano individui che non erano stati precedentemente infettati dal COVID-19 o quelli che erano stati precedentemente infettati. La letteratura passata ha chiaramente evidenziato che alcuni antigeni, come quello della varicella, hanno la capacità di generare, attraverso vari meccanismi (ad esempio, reattività crociata, induzione di autoanticorpi, lesioni tissutali autoindotte dovute all'attivazione di Interferone Gamma) una condizione di autoimmunità, a causa della loro capacità di presentare l'antigene e di sovras Questa autoimmunità sistemica si verifica quando il sistema immunitario dell'ospite è sovrastimolato da fattori esterni, come l'esposizione ripetuta all'antigene, a livelli che superano la criticità auto-organizzata del sistema [221].

Il lavoro di Levi et al. [222] ha dimostrato che la risposta anticorpale dei pazienti che avevano avuto il COVID-19 era rilevante e protettiva, concentrandosi così sulla possibile reazione di iperstimolazione innescata

da vaccini aggiuntivi. In alternativa, la vaccinazione dei soggetti recuperati potrebbe causare la formazione di anticorpi a bassa affinità che comporterebbero un cosiddetto fenomeno ADE-Antibody-Dependent Enhancement, soprattutto quando nuovamente esposto di nuovo a SARS-CoV-2. Infatti, è stata riportata l'associazione tra sintomi più clinicamente significativi dopo la prima dose di vaccino in soggetti precedentemente esposti all'infezione da SARS-CoV-2 [223]. In altri studi ben condotti, è stato dimostrato che la vaccinazione anti-COVID nei pazienti con una precedente infezione può esacerbare la risposta sistemica al vaccino [188,224].

Nel complesso, questi autori hanno documentato come gli individui vaccinati con immunità preesistente derivata dalla precedente infezione da COVID-19 avessero una maggiore frequenza e gravità delle reazioni sistemiche rispetto agli individui senza immunità dall'infezione da COVID-19.

Krammer e coll [188] hanno specificamente dimostrato che i titoli anticorpali dei vaccinati con immunità preesistente erano da 10 a 45 volte superiori a quelli dei vaccinati senza immunità preesistente negli stessi momenti, dopo la prima dose di vaccino (ad esempio, 25 volte più alta a 13-16 giorni); allo stesso modo hanno scoperto che il titolo anticorpale superava. Sebbene i titoli anticorpali dei vaccinati senza immunità preesistente siano aumentati di un fattore 3 dopo la seconda dose di vaccino, non è stato osservato alcun aumento dei titoli nei sopravvissuti al COVID-19 che hanno ricevuto la seconda dose del vaccino. Lo stesso studio ha dimostrato che gli effetti collaterali locali si sono verificati con frequenza simile tra i partecipanti con e senza immunità preesistente, mentre i sintomi sistemici erano più comuni tra i partecipanti con immunità preesistente.

Altri autori [225], hanno mostrato un aumento di circa il 50% del rischio di sviluppare reazioni sistemiche nei soggetti recuperati e successivamente vaccinati, rispetto agli individui vaccinati naïve al COVID-19. Anche il

rischio di eventi avversi locali era maggiore (dal 20 al 40%) nei soggetti vaccinati guariti rispetto a quelli naïve al COVID-19. In uno studio sperimentale incentrato sulle possibili variazioni del sangue legate alla vaccinazione [226] è stato stabilito attraverso un modello matematico che i soggetti con COVID-19 sintomatico dopo la vaccinazione hanno una maggiore viscosità del sangue prevista rispetto a quelli che hanno avuto il COVID-19 asintomatico o non l'hanno avuto affatto.

Un numero crescente di pubblicazioni sta recentemente mostrando prove chiare sulla maggiore incidenza di effetti avversi quando si vaccinano i soggetti che si sono ripresi dal COVID-19. Ad esempio, alcuni autori da un lato gli autori hanno documentato una maggiore frequenza di reazioni sistemiche al vaccino in soggetti precedentemente infettati da COVID-19 rispetto a quelli senza una storia documentata di infezione; dall'altro lato, è stato riscontrato anche un aumento della pressione sanguigna rispetto ai soggetti senza precedente esposizione al SARS-CoV-2. Questo stato ipertensivo è stato riscontrato sia in soggetti con ipertensione già palese che in soggetti che non avevano mai riportato ipertensione arteriosa [227].

Un' incidenza dose-dipendente di eventi avversi locali e sistemici dopo la vaccinazione è stata registrata in un altro studio che ha stratificato gli esiti in base all' età della popolazione. Più specificamente, l'incidenza era più alta nei partecipanti di età inferiore ai 55 anni e questo risultato è stato attribuito alla maggiore reattogenicità che si verifica nelle persone più giovani [228]. Inoltre, ad altri dati pubblicati riguardanti una maggiore incidenza di effetti collaterali indotti dal vaccino nei pazienti che hanno superato il COVID-19 [229], alcuni autori hanno evidenziato che questi pazienti precedentemente colpiti dal COVID-19 e poi vaccinati avevano una maggiore incidenza di effetti collaterali già dalla somministrazione della prima dose del vaccino, nonché una maggiore gravità di questi eventi avversi rispetto ai pazienti naïve al COVID-19. Inoltre, anche dopo la seconda dose di vaccino è stato documentato un aumento degli effetti collaterali e della gravità [169].

Coerentemente con i precedenti dati suscitati, Tré-Hardy et al. [230] hanno documentato che gli eventi avversi correlati alla prima dose di vaccini mRNA sono più gravi nei soggetti precedentemente colpiti dal COVID-19 rispetto a quelli sieronegativi.

Infine, è stato notato che i pazienti precedentemente infettati da COVID-19 e successivamente vaccinati presentavano una scarsa risposta immunitaria alla seconda dose del vaccino [188].

## 5. Discussione

I dati della letteratura evidenziano la presenza di una risposta immunitaria rilevante nella maggior parte dei soggetti dopo l'esposizione alla SARS-CoV-2, sia tra gli individui vaccinati che tra quelli non vaccinati. È stata evidenziata la presenza di una risposta umorale e cellulare, anche se non della stessa entità; questa protezione immunologica si verifica indipendentemente dai sintomi manifestati durante la possibile infezione antecedente, indipendentemente dal sesso e dall'età. La stragrande maggioranza degli individui colpiti dal COVID-19 sviluppa la tipica immunità naturale, che è sia mediata dalle cellule che umorale; la risposta immunitaria suscitata si è dimostrata efficace nel tempo, in grado di fornire protezione sia contro la reinfezione che contro la sua grave sintomatologia.

L'immunità naturale ha dimostrato di persistere per un lungo periodo di tempo, ad esempio, un minimo di 12 mesi; inoltre, anticorpi protettivi e cellule di memoria B sono stati trovati in molti follow-up da 12 mesi a 20 mesi dopo la guarigione dal COVID-19. La maggior parte degli autori concorda sul probabile prolungamento di questo stato immunologicamente protettivo nel tempo. Ciò si verifica sia a causa del numero di anticorpi che grazie alla presenza di cellule di memoria B in più loci (per esempio nel midollo osseo e nell'intestino), che sono in continua evoluzione, a favore di una memoria immunologica di lunga durata.

La presenza di anticorpi anti-spike e anti-nucleocapside altamente immunogenici è stata dimostrata nei soggetti guariti non vaccinati, che è misurabile anche a 18 mesi e stimato a 24 mesi. È stata rilevata anche la presenza di un numero elevato di IgA, il che indica un'adeguata protezione delle mucose.

La vaccinazione fornisce notoriamente una reazione immunogenica solo contro le proteine spike e può solo suscitare minimamente un aumento dell'IgA. Pertanto, la memoria immunitaria specifica per SARS-CoV-2 in risposta all'infezione può teoricamente essere più completa nei pazienti guariti e può persistere nella maggior parte dei soggetti fino a un anno e mezzo o due anni dopo l'infezione. Questi dati sono promettenti per la prevenzione sia della reinfezione che soprattutto di gravi immagini cliniche.

Dalla revisione della letteratura è quindi chiaro che, come già noto dalle nozioni immunologiche di base, la risposta cellulare è attivata e rimane anche quando la risposta anticorpale non è più rilevabile. Sulla base di questi concetti di fisiopatologia, corroborati da un numero rilevante di dati emergenti delle pubblicazioni più recenti, alcuni autori hanno proposto che agli individui guariti da un'infezione naturale dovrebbe essere concesso almeno lo stesso status sociale di immunità COVID-19 delle persone che sono state completamente vaccinate [102].

Per quanto riguarda l'immunità artificiale, è stato ripetutamente dimostrato che tende a decadere più rapidamente di quella naturale e sembra essere meno efficace nel proteggere sia dalle infezioni che dai ricoveri dopo 5-7 mesi. Al contrario, per quanto riguarda l'immunità ibrida, si discute l'aumento della protezione dalle infezioni conferito dalla vaccinazione dei soggetti guariti: il valore medio della riduzione dell'infezione è prezioso in termini di rischio relativo, come dimostrato dallo studio di Shenai et al. [143] -RR = 1,82, mentre è significativamente inferiore come rischio assoluto -RA = 0,004 persone-anni. Inoltre, la maggiore protezione si riferisce a un evento (reinfezione in coloro che

hanno già superato un'infezione) che è già raro di per sé [184]; inoltre, è anche discutibile se valga la pena vaccinare una persona guarita, considerando che le manifestazioni cliniche di una reinfezione sono più lievi del primo episodio.

Le persone completamente vaccinate che contraggono il COVID-19 sembrano perdere SARS-CoV-2 con cariche virali simili agli individui non vaccinati, quindi i dati della letteratura mostrano poco o nessun beneficio epidemiologico conferito dalla vaccinazione nei pazienti guariti.

Un gran numero di studi ha chiaramente dimostrato che i vaccini disponibili non hanno dimostrato un'adeguata efficacia nella protezione contro l'infezione (contagio). Inoltre, le persone vaccinate a due dosi sono state dimostrate più suscettibili all'infezione rispetto alle non vaccinate nel corso di mesi. Infine, i dati preliminari mostrano risultati simili nei soggetti vaccinati anche dopo tre dosi, soprattutto nel tempo, a causa del calo della protezione relativa a un follow-up più lungo.

Alcuni degli studi inclusi in questa revisione sono stati condotti solo in vitro, il che può limitarne il valore a causa della mancanza di risultati clinici. Inoltre, alcuni di essi contengono vari pregiudizi, come la mancanza o la valutazione insufficiente di una possibile infezione precedente: di conseguenza, il tasso reale della successiva reinfezione è discutibile in alcuni degli studi esaminati in questa revisione. Per quanto riguarda le reinfezioni, non emergono dati clinici sui tassi di casi asintomatici e sintomatici, il che è fondamentale per identificare la reale necessità clinica di vaccinare un individuo guarito.

Infine, nella maggior parte degli studi i gruppi indagati non sono stati chiusi, quindi i pazienti potevano essere trasferiti da uno all'altro a seconda dello stato di vaccinazione/infezione. Pertanto, l'accuratezza dei risultati e delle stime di follow-up potrebbe essere stata compromessa.

Per quanto riguarda la sicurezza della vaccinazione nei soggetti guariti, si

prevede una rivalutazione della strategia attuale, poiché le reazioni avverse al vaccino sono regolarmente più intense in coloro che hanno superato il COVID-19 [225] rispetto agli effetti collaterali dei soggetti vaccinati senza precedente infezione [229]. In questi termini, l'equilibrio benefici/rischi dell'immunità ibrida dovrebbe includere anche le reazioni avverse che si verificano nel vaccinare i soggetti guariti.

Per quanto riguarda l'incidenza e la possibile fisiopatologia degli eventi avversi legati alla vaccinazione, sono stati pubblicati un gran numero di studi [231.232.233.234,235.236.237.238] anche se ancora non esistono prove chiare sulla loro incidenza e sui meccanismi di pathome.

Generalmente, in caso di immunità alterata naturale o indotta dal vaccino, si prevede un'attivazione di diverse cascate pro-infiammatorie, tra cui l'assemblaggio di piattaforme di inflammasomes, la risposta all'interferone di tipo I (IFN) e la successiva traslocazione nucleare del fattore NF-κB che segue, determinando una regolazione aggiornata di queste. Nel complesso, questi meccanismi deregolamentati devono essere considerati alla base di diverse malattie immuno-mediate che possono verificarsi dopo la vaccinazione anti-COVID-19, specialmente negli individui geneticamente predisposti.

In soggetti specificamente predisposti e/o a causa di problemi specifici relativi al contenuto del vaccino, si prevede che alcune interazioni dannose multiorgano a base di ADE (cellule neuronali, miocardiche, principalmente vascolari) possa verificarsi in una citazione dei riceventi [222.239.240].

I ceppi più recenti stanno continuamente emergendo in questa pandemia e la ricerca sulle varianti di Omicron è ancora in corso. È stato dimostrato che anche l'infezione con varianti Omicron conferisce l'immunità dell'ospite. A causa dei sintomi generalmente lievi indotti dalla variante Omicron e a causa dell'immunità naturale acquisita dopo l'infezione, diversi autori hanno suggerito che una sorta di "vaccinazione" di massa non farmacologica si sta verificando attraverso le ultime varianti del virus,



che potrebbe rallentare la diffusione di questa complessa pandemia [241]. Per quanto riguarda le varianti Omicron, ci sono ancora alcune incertezze. Infatti, l'immunità indotta dal COVID-19 mitiga le manifestazioni cliniche di una reinfezione con ceppo di Omicron, quindi il tasso di ospedalizzazione relativo è basso. Allo stesso tempo, la vaccinazione mostra un ruolo protettivo molto basso contro i contagi con Omicron.

Per quanto riguarda le varianti Omicron, ci sono ancora alcune incertezze sulla definizione della migliore strategia di vaccinazione. Infatti, l'immunità indotta dal COVID-19 mitiga le manifestazioni cliniche di una reinfezione con ceppo di Omicron, quindi il tasso di ospedalizzazione relativo è basso. Allo stesso tempo, la vaccinazione mostra un ruolo protettivo molto basso contro i contagi con Omicron.

La nostra revisione mirava a valutare l'ampio scenario di immunità nei soggetti colpiti/vaccinati dal COVID-19. Oltre al titolo degli anticorpi circolanti, che diminuiscono fisiologicamente nel tempo ("effetto gancio"), abbiamo preso in considerazione anche l'immunità di memoria adattiva sia di tipo cellulare che umorale, che può potenzialmente determinare una protezione più benefica anche sulle varianti virali, come già dimostrato prima della pandemia [242].

Di interesse, anche la complessità a livello di riconoscimento antigenico "casuale" da parte degli APC (cellule che presentano l'antigene) sulle cellule di aiuto CD4 dovrebbe essere attentamente considerata in questi individui infetti o vaccinati. Come per le cellule B, anche le cellule T possiedono il meccanismo del recettore cellulare. Pertanto, un eccesso di antigene (come nel caso delle vaccinazioni ripetute) può "affrontare" il riarrangiamento genico di questi linfociti verso quell'antigene specifico, perdendo la loro adattabilità; questa variazione può comportare un'immunità adattiva eccessivamente specifica, perdendo quindi la sua capacità di combattere ad esempio le varianti virali in corso (la cosiddetta "teoria Fondamentalmente, se il sistema immunitario dell'ospite è

sovraccarico di esposizione ripetuta allo stesso antigene, raggiungendo livelli che superano il suo limite di stabilità, cioè la criticità auto-organizzata, c'è il rischio di sviluppare aumenti di autoimmunità.

In effetti, ci si aspetta che un nuovo tipo di linfociti T auto-reattivi aiutanti CD4 si moltiplichi, il che darebbe più facilmente origine a malattie autoimmuni. La figura 4 (adattata da [244]) mostra come la ripetizione dell'esposizione allo stesso antigene, piuttosto che la solita esposizione a vari antigeni, possa determinare il fenomeno sopra descritto.

**Figura 4.** Teoria auto-organizzata criticamente. Ogni sistema rimane in equilibrio quando ogni trigger è modulato, mantenendo l'omeostasi. Nell'immagine **(A)**, vediamo come la risposta immunitaria adattiva umorale e cellulare sia perfettamente bilanciata da una stimolazione non eccessiva da parte di un antigene. Il risultato è una risposta ottimale ed equilibrata (regolamentata). Nell'immagine **(B)**, il sistema subisce molteplici stress per i quali non è in grado di bilanciarsi, creando efficacemente un isotipo di linfociti T follicolari (DOCK8+, Dedicatore della citocinesi 8). Questi linfociti danno istruzioni sia al compartimento dell'effettivo umorale che al compartimento eziotossico, determinando il destino della risposta immunitaria. In questo scenario, la risposta non è equilibrata, ma è piuttosto distorta e porta a un'inversione dell'attività adattiva, predisponendo questi linfociti alla ricerca di antigeni precedentemente incontrati, quindi all'autoimmunità.

Nel complesso, la nostra revisione ha la limitazione di aver raccolto una notevole quantità di dati derivati da studi che possono avere studi-designs non omogenei su diversi sottoargomenti, che espongono a possibili pregiudizi e difetti dell'analisi dei dati.

Comunque, i risultati risultanti sembrano corroborare le nostre speculazioni conclusive sulla necessità di una revisione della strategia vaccinale nella popolazione specificamente esaminata.

Nel complesso, sono probabilmente necessari studi futuri per definire meglio le prove ancora contraddittorie riguardanti la vaccinazione nei soggetti guariti, specialmente nel caso delle varianti Omicron.

Oggettivamente, la percentuale di protezione derivata da una precedente infezione e/o dalla vaccinazione sembra variare considerevolmente in termini di contagio, manifestazione clinica, ospedalizzazione, tasso di mortalità. Tuttavia, quando si verifica una reinfezione, i pazienti precedentemente esposti a una variante antecedente di SARS-CoV-2 sono protetti dalle ripercussioni cliniche rilevanti.

Anche il ruolo potenziale della vaccinazione contro il ceppo di Omicron rimane poco chiaro, soprattutto a causa della tipologia dei vaccini attualmente impiegati, che si rivolgono più specificamente alle vecchie varianti di SARS-CoV-2.

## **6. Conclusioni**

In conclusione, l'analisi della letteratura riguardante l'immunità naturale, post-COVID-19, ha evidenziato una serie di risultati che indicano una buona protezione immunologica nella stragrande maggioranza degli individui. L'immunità naturale suscitata è tipicamente di natura cellulare-mediata e umorale e sembra proteggere sia dalla reinfezione che dalle malattie clinicamente gravi.

Gli anticorpi protettivi e le cellule di memoria B sono stati trovati in molti studi con follow-up da 12 a 18 mesi dopo la guarigione, e la loro presenza è stata dimostrata ancora più prolungata con l'allungamento dei tempi di osservazione. In particolare, una ricerca svedese con un follow-up dopo un'infezione naturale fino a 20 mesi ha mostrato un tasso di protezione del 95% dall'infezione e dell'87% dal ricovero in coloro che non hanno aggiunto vaccinazioni [36].

Dal punto di vista biochimico e immunologico è stato chiarito che la risposta cellulare è attivata e rimane attiva anche in assenza di una

risposta anticorpale rilevabile. Più in dettaglio, la presenza di linfociti T CD4+ e CD8+ è stata confermata nel tempo nei soggetti che si stanno riprendendo dalla SARS-CoV-2 fino a 18 mesi dopo l'infezione. L'immunità indotta dal vaccino ha dimostrato di decadere più velocemente dell'immunità naturale (post-COVID-19), e quest'ultima era l'unico tipo di protezione immunologica che viene attivata anche dalla reattività incrociata verso altri agenti patogeni.

In generale, sembra che la precedente infezione da SARS-CoV-2 fornisca una protezione maggiore di quella offerta dal vaccino a dose singola o doppia/tripla. Il rischio di re-infezione nei soggetti post-COVID-19 è stato documentato come molto basso. Ad esempio, più di un anno dopo l'infezione primaria, le persone non vaccinate hanno ancora una protezione di circa il 70% (69% in una grande coorte di operatori sanitari del Regno Unito, [171]); da notare che la successiva vaccinazione potrebbe aumentare ulteriormente questa protezione.

In caso di reinfezione, la carica virale è stata calcolata come circa 10 volte inferiore a quella di un'infezione primaria; allo stesso modo, la gravità dei sintomi della reinfezione è di solito significativamente inferiore rispetto all'infezione primaria, con un grado inferiore di ricoveri (0,06%) e quasi nessun decessi correlati.

La protezione dalle infezioni conferita dal ciclo di vaccinazione è molto buona dopo i primi 14 giorni, tuttavia tende a diminuire rapidamente nei mesi successivi, quasi scomparendo circa cinque mesi dopo la seconda dose. Alcuni dati della letteratura evidenziano che una fase successiva di questa protezione indotta dal vaccino contro il contagio e/o le malattie gravi diventa meno evidente di quella dimostrata negli individui non vaccinati.

Alcuni autori hanno riferito che dopo essere stati infettati dalla SARS-CoV-2, è improbabile che i soggetti beneficino della vaccinazione COVID-19 [245.246]. A causa della risposta immunitaria prolungata documentata

dopo il COVID-19, l'ulteriore somministrazione di dosi di vaccino, specialmente dal secondo in poi, secondo la maggior parte degli studi, non porta a un miglioramento significativo dell'immunità.

Una serie di possibili meccanismi pathome correlati alla dis-immunità possono verificarsi a causa delle vaccinazioni ripetute, come suscitato sopra, quindi il rapporto rischio-beneficio in questi casi sembra indicare la non è necessaria la somministrazione di vaccino in questa specifica popolazione di soggetti guariti da COVID-19. Al contrario, un livello inferiore di evidenza è disponibile per la letteratura sull'efficacia dell'immunità ibrida, poiché i risultati degli studi sono talvolta contraddittori.

Sono necessarie ulteriori indagini per valutare i benefici statisticamente significativi conferiti dall'immunità ibrida, considerando che gli eventi avversi locali e sistemici post-vaccino sono rispettivamente del 40% e del 60% più alti, in soggetti esposti con una precedente storia di infezione da SARS-CoV-2 [227]. Prendendo in considerazione la futura strategia di vaccinazione, l'OMS ha incriminato la necessità di un rapido aggiornamento dei vaccini attualmente disponibili; allo stesso modo, nei soggetti post-COVID-19, in considerazione delle lievi manifestazioni cliniche delle reinfezioni e delle infezioni da Omicron, potrebbero essere sviluppate strategie terapeutiche ed epidemiologiche aggiornate.

Nel complesso, alla luce dei dati presentati sopra attraverso la presente revisione narrativa, la vaccinazione degli individui guariti dovrebbe essere rivalutata, poiché sembrano mostrare un'immunità naturale più efficace e duratura rispetto a quella indotta dal vaccino, come è già noto per altre malattie infettive. In conclusione, la nostra revisione ha esaminato un ampio gruppo di studi scientifici che dimostrano principalmente il valore dell'immunità naturale indotta dal COVID-19, confrontandola favorevolmente con la protezione immunologica indotta dal vaccino sotto diversi punti di vista.

Le future ricerche su questi argomenti potrebbero desideriamamente chiarire ulteriormente alcuni punti critici come: (a) quantificazione della durata dell'immunità naturale nel tempo; (b) valutazione degli impatti delle ultime varianti di Omicron su entrambi i tipi di immunità, (c) valutazione dell'immunità ibrida con riferimento alla protezione a breve/medio termine, (d) stratificazione del rapporto rischio/beneficio

Molto probabilmente, oltre alle prove esposte in questa ampia revisione narrativa, la creazione del profilo immunologico (cellulare e umorale) dell'individuo nei confronti del SARS\_CoV-2 aiuterebbe ad adattare un migliore processo preventivo/terapeutico decisionale, sempre in combinazione con il quadro clinico e il background anamnestico del paziente.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

## **Contributi dell'autore**

S.D., A.D., A.C. ed E.S.: concettualizzazione e progettazione, acquisizione, indagine, metodologia, analisi e interpretazione dei dati, scrittura - preparazione della bozza originale, scrittura - revisione e modifica. E.L., S.F., O.I., A.L., Z.B., D.N., S.C. e S.T.: indagine, analisi e interpretazione dei dati, scrittura: preparazione della bozza originale. M.M.: analisi e interpretazione di dati, figure, scrittura - preparazione della bozza originale. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

## **Finanziamento**

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

## **Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale**

Non applicabile.

# Dichiarazione di consenso informato

Non applicabile.

# Dichiarazione di disponibilità dei dati

Non applicabile.

# Conflitti di interesse

Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

# Riferimenti

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

1. Diani, S. La pandemia di coronavirus: una panoramica sistemica. *Prestampa 2020*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. Wei, J. ; Matthews, P.C. ; Stoesser, N. ; Maddox, T. ; Lorenzi, L. ; Studley, R. ; Bell, J.I. ; Newton, J.N. ; Farrar, J. ; Diamond, I.; et al. Risposta anticorpale anti-spike all'infezione naturale da SARS-CoV-2 nella popolazione generale. *Nat. Comune. 2021, 12, 1–6250*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Petráš, M. La protezione altamente efficace acquisita naturalmente contro il COVID-19 persiste per almeno 1 anno: una meta-analisi. *J. Sono. Med. Dir. Assoc.* **2021**, 22, 2263–2265. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Haas, E.J. ; Angulo, F.J. ; McLaughlin, J.M. ; Anis, E. ; Cantante, S.R. ; Khan, F. ; Brooks, N. ; Smaja, M. ; Mircus, G. ; Pan, K.; et al. Impatto ed efficacia del vaccino mRNA BNT162b2 contro le infezioni da SARS-CoV-2 e i casi di COVID-19, ricoveri e decessi a seguito di una campagna di vaccinazione nazionale in Israele: uno studio osservazionale che utilizza dati di sorveglianza nazionale. *Lancet 2021, 397, 1819–1829*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Chemaitelly, H. ; Tang, P. ; Hasan, M.R. ; AlMukdad, S. ; Yassine, H.M. ;

- Benslimane, F.M. ; Al Khatib, H.A. ; Coyle, P. ; Ayoub, H.H. ; Al Kanaani, Z.; et al. Diminuzione della protezione del vaccino BNT162b2 contro l'infezione da SARS-CoV-2 in Qatar. *N. Inglese. J. Med.* 2021, 385, e83. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Diani, S. Le malattie sono la migliore risposta possibile del complesso sistema di vita agli stimoli? *Int. J. Hist. Philos. Med.* 2018, 8, 10802. [[Google Scholar](#)]
  7. Diani, S. Un nuovo modello per le malattie croniche. *J. Med. Ipotesi* 2018, 113, 30-39. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  8. Gudbjartsson, D.F. ; Norddahl, G.L. ; fuso, P. ; Gunnarsdottir, K. ; Holm, H. ; Eythorsson, E. ; Arnthorsson, A.O. ; Helgason, D. ; Bjarnadottir, K. ; Ingvarsson, R.F.; et al. Risposta immunitaria umorale alla SARS-CoV-2 in Islanda. *N. Inglese. J. Med.* 2020, 383, 1724–1734. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  9. Harvey, R. ; Rassen, J. ; Kabelac, C. ; Turenne, W. ; Leonard, S. ; Klesh, R. ; Meyer, W.A. ; Kaufman, H.W. ; Anderson, S. ; Cohen, O.; et al. I dati del mondo reale suggeriscono che la positività anti-corporea alla SARS-CoV-2 è associata a una diminuzione del rischio di infezione futura. *medRxiv* 2020. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  10. Ng, K.W. ; Faulkner, N. ; Cornovaglia, G.H. ; Rosa, A. ; Harvey, R. ; Hussain, S. ; Ulferts, R. ; Earl, C. ; Wrobel, A.G. ; Benton, D.J.; et al. Immunità umorale preesistente e de novo al SARS-CoV-2 nell'uomo. *Scienza* 2020, 370, 1339–1343. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  11. Houlihan, C.F. ; Vora, N. ; Byrne, T. ; Lewer, D. ; Kelly, G. ; Heaney, J. ; Gandhi, S. ; Spyer, M.J. ; Beale, R. ; Cherepanov, P.; et al. Picco pandemico di infezione da SARS-CoV-2 e tassi di sieroconversione negli operatori sanitari in prima linea a Londra. *Lancet* 2020, 396, e6–e7. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  12. Hanrath, A.T. ; Payne, B.A.I. ; Duncan, C.J.A. La precedente infezione da SARS-CoV-2 è associata alla protezione contro la reinfezione sintomatica. *J. Infect.* 2020, 82, e29–e30. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



13. Terpos, E. ; Stellas, D. ; Rosati, M. ; Sergentanis, T.N. ; Hu, X. ; Politou, M. ; Pappa, V. ; Ntanasis-Stathopoulos, I. ; Karaliota, S. ; Bear, J.; et al. Cinetica degli anticorpi SARS-CoV-2 otto mesi dall'insorgenza del COVID-19: persistenza degli anticorpi spike ma perdita di anticorpi neutralizzanti nel 24% dei donatori di plasma convalescente. *Eur. J. Stagista. Med.* 2021, 89, 87-96. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Cohen, K.W. ; Linderman, S.L. ; Moodie, Z. ; Czartoski, J. ; Lai, L. ; Mantus, G. ; Norwood, C. ; Nyhoff, L.E. ; Edara, V.V. ; Floyd, K.; et al. L'analisi longitudinale mostra una memoria immunitaria duratura e ampia dopo l'infezione da SARS-CoV-2 con risposte anticorpali persistenti e cellule di memoria B e T. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Anand, S.P. ; Prévost, J. ; Nayrac, M. ; Beaudoin-Bussièrès, G. ; Benlarbi, M. ; Gasser, R. ; Brassard, N. ; Laumaea, A. ; Gong, S.Y. ; Bourassa, C.; et al. Analisi longitudinale dell'immunità umorale contro SARS-CoV-2 Spike in individui convalescente fino a 8 mesi dopo l'insorgenza del sintomo. *Rappresentante delle celle Med.* 2021, 2, 100290. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Gussarow, D. ; Bonifacius, A. ; Cossmann, A. ; Stankov, M.V. ; Mausberg, P. ; Tischer-Zimmermann, S. ; Gödecke, N. ; Kalinke, U. ; Behrens, G.M.N. ; Blasczyk, R.; et al. Immunità di lunga durata contro la SARS-CoV-2: sogno o realtà? *Davanti. Med.* 2021, 8, 770381. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. Petersen, M.S. ; Hansen, C.B. ; Kristiansen, M.F. ; Fjallsbak, J.P. ; Larsen, S. ; Hansen, J.L. ; Jarlhelt, I. ; Pérez-Alós, L. ; Steig, B. ; Christiansen, D.H.; et al. La risposta agli anticorpi naturali SARS-CoV-2 persiste per almeno 12 mesi in uno studio nazionale delle Isole Faroe. *Forum aperto. Infettare. Dis.* 2021, 8, ofab378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Haveri, A. ; Ekström, N. ; Solastie, A. ; Virta, C. ; Österlund, P. ; Isosaari, E. ; Nohynek, H. ; A Palmu, A. ; Melin, M. Persistenza degli

anticorpi neutralizzanti un anno dopo l'infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo. *Eur. J. Immunolo.* 2021, 51, 3202–3213. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

19. Alfegob, D. ; Sullivan, A. ; Poirier, B. ; Williams, J. ; Grover, A. ; Gillim, L. ; Adcock, D. ; Letovsky, S. Un'analisi basata sulla popolazione della longevità della sieropositività degli anticorpi SARS-CoV-2 negli Stati Uniti. *EClinicalMedicine* 2021, 36, 100902. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Yang, Y. ; Yang, M. ; Peng, Y. ; Liang, Y. ; Wei, J. ; Xing, L. ; Guo, L. ; Li, X. ; Li, J. ; Wang, J.; et al. L'analisi longitudinale della dinamica degli anticorpi nei convalescenti COVID-19 rivela risposte neutralizzanti fino a 16 mesi dopo l'infezione. *Nat. Microbiolo.* 2022, 7, 423–433. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Alejo, J.L. ; Mitchell, J. ; Chang, A. ; Chiang, T.P.Y. ; Massie, A.B. ; Segev, D.L. ; Makary, M.A. Prevalenza e durata degli anticorpi SARS-CoV-2 tra gli adulti statunitensi non vaccinati per storia di COVID-19. *JAMA* 2022, 327, 1085–1087. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. De Giorgi, V. ; West, K.A. ; Henning, A.N. ; Chen, L.N. ; Holbrook, M.R. ; Lordo, R. ; Liang, J. ; Postnikova, E. ; Trenbeath, J. ; Pogue, S.; et al. L'immunità SARS-CoV-2 acquisita naturalmente persiste fino a 11 mesi dopo l'infezione. *J. Infettare. Dis.* 2021, 224, 1294–1304. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Ni, L. ; Ye, F. ; Cheng, M.-L. ; Feng, Y. ; Deng, Y.-Q. ; Zhao, H. ; Wei, P. ; Ge, J. ; Gou, M. ; Li, X.; et al. Rilevamento dell'immunità umorale e cellulare specifica per SARS-CoV-2- negli individui convalescenti COVID-19. *Immunità* 2020, 52, 971–977. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Ng, O.-W. ; Chia, A. ; Tan, A.T. ; Jadi, R.S. ; Leong, H.N. ; Bertoletti, A. ; Tan, Y.-J. Le risposte delle cellule T di memoria mirate al coronavirus SARS persistono fino a 11 anni dopo l'infezione. *Vaccino* 2016, 34, 2008-2014. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
25. Radbruch, A. ; Chang, H.D. Una prospettiva a lungo termine sull'immunità al COVID. *Natura* 2021, 595, 359–360. [[Google](#)]

[Scholar](#) [[CrossRef](#)]

26. Grado, A. ; Tzortzini, A. ; Kling, E. ; Schmid, C. ; Claus, R. ; Löll, E. ; Hamburger, R. ; Römmele, C. ; Dhillon, C. ; Müller, K.; et al. Un anno dopo il lieve COVID-19: la maggior parte dei pazienti mantiene un'immunità specifica, ma uno su quattro soffre ancora di sintomi a lungo termine. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3305. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
27. Ripperger, T.J. ; Uhrlaub, J.L. ; Watanabe, M. ; Wong, R. ; Castaneda, Y. ; Pizzato, H.A. ; Thompson, M.R. ; Bradshaw, C. ; Weinkauff, C.C. ; Bime, C.; et al. I saggi sierologici ortogonali SARS-CoV-2 consentono la sorveglianza delle comunità a bassa prevalenza e rivelano l'immunità umorale duratura.*Immunity* 2020, 53, 925-933. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
28. Yao, L. ; Wang, G.-L. ; Shen, Y. ; Wang, Z.-Y. ; Zhan, B.-D. ; Duan, L.-J. ; Lu, B. ; Shi, C. ; Gao, Y.-M. ; Peng, H.-H.; et al. Persistenza delle risposte immunitarie di anticorpi e cellulari nei pazienti affetti da coronavirus 2019 oltre nove mesi dopo l'infezione. *J. Infettare. Dis.* 2021, 224, 586-594. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Nielsen, S.S. ; Vibholm, L.K. ; Monrad, I. ; Olesen, R. ; Frattari, G.S. ; Pahus, M.H. ; Højen, J.F. ; Gunst, J.D. ; Erikstrup, C. ; Holleufer, A.; et al. SARS-CoV-2 suscita solide risposte immunitarie adattative indipendentemente dalla gravità della malattia. *EBioMedicine* 2021, 68, 103410. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Dehgani-Mobaraki, P. ; Zaidi, A.K. ; Yadav, N. ; Floridi, A. ; Floridi, E. Osservazione longitudinale delle risposte anticorpali per 14 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2. *Clin. Immunolo.* 2021, 230, 108814. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Sherina, N. ; Piralla, A. ; Du, L. ; Wan, H. ; Kumagai-Braesch, M. ; Andréll, J. ; Braesch-Andersen, S. ; Cassaniti, I. ; Percivalle, E. ; Sarasini, A.; et al. Persistenza delle risposte delle cellule B e T specifiche per SARS-CoV-2- nei pazienti con convalescenti COVID-19 6-8 mesi dopo l'infezione. *Medicinali* 2021, 2, 281-295. [[Google](#)

[Scholar](#) [[CrossRef](#)]

32. Chivese, T. ; Matizanadzo, J.T. ; Musa, O.A.H. ; Hindy, G. ; Furuya-Kanamori, L. ; Islam, N. ; Al-Shebly, R. ; Shalaby, R. ; Habibullah, M. ; Al-Marwani, T.A.; et al. La prevalenza dell'immunità adattiva al COVID-19 e della reinfezione dopo il recupero: una revisione sistematica completa e una meta-analisi. *Pathog. Glob. Salute* 2022, 116, 269–281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Gaebler, C. ; Wang, Z. ; Lorenzi, J.C.C. ; Muecksch, F. ; Finkin, S. ; Tokuyama, M. ; Cho, A. ; Jankovic, M. ; Schaefer-Babajew, D. ; Oliveira, T.Y.; et al. Evoluzione dell'immunità anticorpale alla SARS-CoV-2. *Natura* 2021, 591, 639-644. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Wang, Z. ; Muecksch, F. ; Schaefer-Babajew, D. ; Finkin, S. ; Viant, C. ; Gaebler, C. ; Hoffmann, H.-H. ; Barnes, C.O. ; Cipolla, M. ; Ramos, V.; et al. Maggiore naturalmente l'ampiezza neutralizzante contro la SARS-CoV-2 un anno dopo l'infezione. *Natura* 2021, 595, 426–431. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Sterlin, D. ; Mathian, A. ; Miyara, M. ; Mohr, A. ; Anna, F. ; Claër, L. ; Quentric, P. ; Fadlallah, J. ; Devilliers, H. ; Ghillani, P.; et al. IgA domina la risposta precoce degli anticorpi neutralizzanti alla SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* 2021, 13, eabd2223. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Nordström, P. ; Ballin, M. ; Nordström, A. Rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 e ospedalizzazione COVID-19 in individui con immunità naturale e ibrida: uno studio retrospettivo di coorte della popolazione totale in Svezia. *Lancet Infettare. Dis.* 2022, 22, 781–790. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Wajnberg, A. ; Amanat, F. ; Firpo, A. ; Altman, D.R. ; Bailey, M.J. ; Mansour, M. ; McMahon, M. ; Meade, P. ; Mendu, D.R. ; Muellers, K.; et al. I robusti anticorpi neutralizzanti contro l'infezione da SARS-CoV-2 persistono per mesi. *Scienza* 2020, 370, 1227–1230. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

38. Wang, X. ; Guo, X. ; Xin, Q. ; Pan, Y. ; Hu, Y. ; Li, J. ; Chu, Y. ; Feng, Y. ; Wang, Q. Neutralizzare le risposte degli anticorpi alla sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 nella malattia da coronavirus 2019 Nei pazienti e nei pazienti con convalescenza. *Clin. Infettare. Dis.* 2020, 71, 2688–2694. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Redd, A.D. ; Nardin, A. ; Kared, H. ; Bloch, E.M. ; Pekosz, A. ; Laeyendecker, O. ; Abel, B. ; Fehlings, M. ; Quinn, T.C. ; Tobian, A.A. Le risposte delle cellule T CD8+ negli individui convalescente COVID-19 prendono di mira gli epitopi conservati da più varianti circolanti prominenti di SARS-CoV-2. *Forum aperto. Infettare. Dis.* 2021, 8, diab143. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
40. Poon, M.M. ; Rybkina, K. ; Kato, Y. ; Kubota, M. ; Matsumoto, R. ; Bloom, N.I. ; Zhang, Z. ; Hastie, K.M. ; Grifoni, A. ; Weiskopf, D.; et al. L'infezione da SARS-CoV-2 genera memoria immunologica localizzata nei tessuti negli esseri umani. *Sci. Immunol.* 2021, 6, eabl9105. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Swadling, L. ; Diniz, M.O. ; Schmidt, N.M. ; Amin, O.E. ; Chandran, A. ; Shaw, E. ; Pade, C. ; Gibbons, J.M. ; Le Bert, N. ; Tan, A.T.; et al. Le cellule T specifiche della polimerasi preesistenti si espandono nel SARS-CoV-2 sieronegativo abortivo. *Natura* 2022, 601, 110–117. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Sui, Y. ; Bekele, Y. ; Berzofsky, J.A. Potenziali correlati immunitari SARS-CoV-2 di protezione nell'infezione e nell'immunizzazione del vaccino. *Agenti patogeni* 2021, 10, 138. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Greenbaum, J.A. ; Kotturi, M.F. ; Kim, Y. ; Oseroff, C. ; Vaughan, K. ; Salimi, N. ; Vita, R. ; Ponomarenko, J. ; Scheuermann, R.H. ; Sette, A.; et al. Immunità preesistente contro i virus influenzali H1N1 di origine suina nella popolazione umana generale. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 20365–20370. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Sridhar, S. ; Begom, S. ; Bermingham, A. ; Hoschler, K. ; Adamson, W. ; Carman, W. ; Fagiolo, T. ; Barclay, W. ; Deeks, J. ; Lalvani, A. Correlati immunitari cellulari di protezione contro l'influenza pandemica

- sintomatica. *Nat. Med.* 2013, 19, 1305–1312. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Wilkinson, T.M. ; Li, C.K.F. ; Chui, C.S.C. ; Huang, A.K.Y. ; Perkins, M. ; Liebner, J.C. ; Lambkin-Williams, R. ; Gilbert, A.S. ; Oxford, J. ; Nicholas, B.; et al. Le cellule T CD4+ specifiche per l'influenza preesistenti sono correlate alla protezione della malattia contro la sfida dell'influenza negli esseri umani. *Nat. Med.* 2012, 18, 274-280. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Smetana, J. ; Chlibek, R. ; Hanovcova, I. ; Sosovickova, R. ; Smetanova, L. ; Gal, P. ; Dite, P. Diminuzione della sieroprevalenza degli anticorpi contro il morbillo dopo la vaccinazione: possibile divario nella protezione contro il morbillo negli adulti nella Repubblica Ceca. *PLoS ONE* 2017, 12, e0170257. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Tarke, A. ; Sidney, J. ; Kidd, C.K. ; Dan, J.M. ; Ramirez, S.I. ; Yu, E.D. ; Mateus, J.; da Antunes, R.S. ; Moore, E. ; Rubiro, P.; et al. Analisi completa dell'immunodominanza delle cellule T e dell'immunoprevalenza degli epitopi di SARS-CoV-2 nei casi di COVID-19. *Rappresentante delle celle Med.* 2021, 2, 100204. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
48. Sette, A. ; Crotty, S. Immunità preesistente al SARS-CoV-2: Le note e le incognite. *Nat. Rev. Immunolo.* 2020, 20, 457–458. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Bastardo, P. ; Rosen, L.B. ; Zhang, Q. ; Michailidis, E. ; Hoffmann, H.-H. ; Zhang, Y. ; Dorgham, K. ; Philippot, Q. ; Rosain, J. ; Béziat, V.; et al. Autoanticorpi contro gli IFN di tipo I in pazienti con COVID-19 potenzialmente letali. *Scienza* 2020, 370, eabd4585-15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Lucas, C. ; Klein, J. ; Sundaram, M.E. ; Liu, F. ; Wong, P. ; Silva, J. ; Mao, T. ; Oh, J.E. ; Mohanty, S. ; Huang, J.; et al. La produzione ritardata di anticorpi neutralizzanti è correlata al COVID-19 fatale. *Nat. Med.* 2021, 27, 1178–1186. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Tan, A.T. ; Linster, M. ; Tan, C.W. ; Le Bert, N. ; Ni Chia, W. ;

- Kunasegaran, K. ; Zhuang, Y. ; Tham, C.Y.L. ; Chia, A. ; Smith, G.J.D.; et al. L'induzione precoce delle cellule T funzionali specifiche di SARS-CoV-2 si associa a una rapida clearance virale e a una malattia lieve nei pazienti COVID-19. *Rappresentante delle celle* 2021, 53, 108728-13. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Moderbacher, C.R. ; Ramirez, S.I. ; Dan, J.M. ; Grifoni, A. ; Hastie, K.M. ; Weiskopf, D. ; Belanger, S. ; Abbott, R.K. ; Kim, C. ; Choi, J.; et al. Immunità adattiva specifica per antigene a SARS-CoV-2 nel COVID-19 acuto e associazioni con età e gravità della malattia. *Cella* 2020, 183, 996–1012.e19. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Schulien, I. ; Kemming, J. ; Oberhardt, V. ; Selvaggio, K. ; Seidel, L.M. ; Killmer, S. ; Daul, F. ; Lago, M.S. ; Decker, A. ; Luxenburger, H.; et al. Caratterizzazione delle cellule T CD8+ specifiche di SARS-CoV-2 preesistenti e indotte. *Nat. Med.* 2020, 181, 1489–1498. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Juno, J.A. ; Tan, H.X. ; Lee, W.S. ; Reynaldi, A. ; Kelly, H.G. ; Wragg, K. ; Esterbauer, R. ; Kent, S.E. ; Batten, C.J. ; Mordant, F.L.; et al. Risposte delle cellule T umorali e follicolari circolanti nei pazienti guariti con COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 1428–1434. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Kared, H. ; Redd, A.D. ; Bloch, E.M. ; Bonny, T.S. ; Sumatoh, H.R. ; Kairi, F. ; Carbajo, D. ; Abel, B. ; Newell, E.W. ; Bettinotti, M.P.; et al. Risposte delle cellule T CD8+ specifiche per la SARS-CoV-2 negli individui convalescenti COVID-19. *J. Clin. Investig.* 2021, 131, e145476. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Yan, L.-N. ; Liu, P.-P. ; Li, X.-G. ; Zhou, S.-J. ; Li, H. ; Wang, Z.-Y. ; Shen, F. ; Lu, B.-C. ; Lungo, Y. ; Xiao, X.; et al. Anticorpi neutralizzanti e risposte immunitarie cellulari contro la SARS-CoV-2 sostenute un anno e mezzo dopo l'infezione naturale. *Davanti. Microbiolo.* 2022, 12, 803031. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Dan, J.M. ; Mateus, J. ; Kato, Y. ; Hastie, K.M. ; Yu, E.D. ; Faliti, C.E. ; Grifoni, A. ; Ramirez, S.I. ; Haupt, S. ; Frazier, A.; et al. Memoria

immunologica per SARS-CoV-2 valutata fino a 8 mesi dopo l'infezione. *Scienza* 2021, 371, eabf4063. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

58. Zuo, J. ; Dowell, A.C. ; Pearce, H. ; Verma, K. ; Lungo, H.M. ; Begum, J. ; Aiano, F. ; Amin-Chowdhury, Z. ; Hoschler, K. ; Brooks, T.; et al. La robusta immunità delle cellule T SARS-CoV-2-specifica viene mantenuta a 6 mesi dopo l'infezione primaria. *Nat. Immunolo.* 2021, 22, 620–626. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Bretone, G. ; Mendoza, P. ; Häggglöf, T. ; Oliveira, T.Y. ; Schaefer-Babajew, D. ; Gaebler, C. ; Turroja, M. ; Hurley, A. ; Caskey, M. ; Nussenzweig, M.C. Immunità cellulare persistente all'infezione da SARS-CoV-2. *J. Exp. Med.* 2021, 218, e20202515. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Le Bert, N. ; Clapham, S.E. ; Tan, A.T. ; Ni Chia, W. ; Tham, C.Y. ; Lim, J.M. ; Kunasegaran, K. ; Tan, L.W.L. ; Dutertre, C.-A. ; Shankar, N.; et al. Risposta immunitaria cellulare altamente funzionale specifica del virus nell'infezione asintomatica da SARS-CoV-2. *J. Exp. Med.* 2021, 218, e20202617. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Rodda, L.B. ; Netland, J. ; Shehata, L. ; Pruner, K.B. ; Morawski, P.A. ; Thouvenel, C.D. ; Takehara, K.K. ; Eggenberger, J. ; Hemann, E.A. ; Waterman, H.R.; et al. La memoria immunitaria funzionale specifica di SARS-CoV-2- persiste dopo un lieve COVID-19. *Cella* 2021, 184, 169-183. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Jung, J.H. ; Rha, M.-S. ; Sa, M. ; Choi, H.K. ; Jeon, J.H. ; Seok, H. ; Parco, D.W. ; Parco, S.-H. ; Jeong, H.W. ; Choi, W.S.; et al. La memoria delle cellule T specifiche della SARS-CoV-2 è sostenuta nei pazienti convalescente COVID-19 per 10 mesi con successo dello sviluppo di cellule T di memoria simili alle cellule staminali. *Nat. Comune.* 2021, 12, 4043. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
63. Bonifacio, A. ; Tischer-Zimmermann, S. ; Drago, A.C. ; Gussarow, D. ; Vogel, A. ; Krettek, U. ; Gödecke, N. ; Yilmaz, M. ; Kraft, A.R. ; Hoeper, M.M.; et al. Le firme immunitarie COVID-19 rivelano una funzione



- stabile delle cellule T antivirali nonostante il declino delle risposte umorali. *Immunità* 2021, 54, 340-354. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
64. Turner, J.S. ; Kim, W. ; Kalaidina, E. ; Goss, C.W. ; Rauseo, A.M. ; Schmitz, A.J. ; Hansen, L. ; Haile, A. ; Klebert, M.K. ; Pusic, I.; et al. L'infezione da SARS-CoV-2 induce plasmacellule del midollo osseo di lunga durata nell'uomo. *Natura* 2021, 595, 421-425. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
65. Callaway, E. Aveva il COVID? Probabilmente farai anticorpi per tutta la vita. *Natura* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Jeffery-Smith, A. ; Burton, A.R. ; Lente, S. ; Rees-Spear, C. ; Davies, J. ; Patel, M. ; Gopal, R. ; Muir, L. ; Aiano, F. ; Doores, K.J.; et al. Le cellule di memoria B specifica SARS-CoV-2- possono persistere negli anziani che hanno perso anticorpi neutralizzanti rilevabili. *J. Clin. Investig.* 2022, 132, e152042. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
67. ECDC. Valutazione dell'ulteriore emergere del VOC Omicron SARS-CoV-2 nel contesto della trasmissione in corso di VOC del Delta nell'UE/SEE, 18° aggiornamento (2021). Disponibile online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-assessment-further-emergence-omicron-18th-risk-assessment> (consultato il 3 aprile 2022).
68. Planas, D. ; Saunders, N. ; Maes, P. ; Guivel-Benhassine, F. ; Planchais, C. ; Buchrieser, J. ; Bolland, W.H. ; Porrot, F. ; Staropoli, I. ; Lemoine, F.; et al. Notevole fuga di SARS-CoV-2 Omicron alla neutralizzazione degli anticorpi. *Natura* 2022, 602, 671-675. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
69. Rössler, A. ; Riepler, L. ; Bante, D.; von Laer, D. ; Kimpel, J. Neutralizzazione della variante Omicron della SARS-CoV-2 nel siero di persone vaccinate e convalescenti. *N. Inglese. J. Med.* 2022, 386, 698-700. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Mazzone, A. ; Vanni, A. ; Spinicci, M. ; Capone, M. ; Lamacchia, G. ; Salvati, L. ; Coppi, M. ; Antonelli, A. ; Carnasciali, A. ; Farahvachi, P.; et al. La risposta delle cellule T CD4+ Spike-Specific di SARS-CoV-2 è

conservata contro le varianti preoccupanti, incluso l'OMROM.

*Davanti. Immunolo.* 2022, 13, 801431. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

71. Braun, J. ; Leale, L. ; Frentsch, M. ; Wendisch, D. ; Georg, P. ; Kurth, F. ; Hippenstiel, S. ; Dingeldey, M. ; Kruse, B. ; Fauchere, F.; et al. Cellule T reattive SARS-CoV-2-in donatori sani e pazienti con COVID-19. *Natura* 2020, 587, 270-274. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Tarke, A. ; Sidney, J. ; Methot, N. ; Yu, E.D. ; Zhang, Y. ; Dan, J.M. ; Goodwin, B. ; Rubiro, P. ; Sutherland, A. ; Wang, E.; et al. Impatto delle varianti SARS-CoV-2 sulla reattività totale delle cellule CD4 + e CD8 + T in individui infetti o vaccinati. *Rappresentante delle celle Med.* 2021, 2, 100355. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
73. Ferretti, A.P. ; Kula, T. ; Wang, Y. ; Nguyen, D.M. ; Weinheimer, A. ; Dunlap, G.S. ; Xu, Q. ; Nabils, N. ; Perullo, C.R. ; Cristofaro, A.W.; et al. Schermi imparziali mostrano che le cellule T CD8+ dei pazienti COVID-19 riconoscono gli epitopi condivisi nella SARS-CoV-2 che risiedono in gran parte al di fuori della proteina Spike. *Immunità* 2020, 53, 1095–1107.e3. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Nelde, A. ; Bilich, T. ; Heitmann, J.S. ; Maringer, Y. ; Salih, H.R. ; Roerden, M. ; Lübke, M. ; Bauer, J. ; Rieth, J. ; Wacker, M.; et al. I peptidi derivati dalla SARS-CoV-2 definiscono il riconoscimento delle cellule T eterologa e indotta da COVID-19. *Nat. Immunolo.* 2021, 22, 74–85. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Nelson, R.W. ; Chen, Y. ; Venezia, O.L. ; Majerus, R.M. ; Shin, D.S. ; Carrington, M.N. ; Yu, X.G. ; Wesemann, D.R. ; Moon, J.J. ; Luster, A.D.; et al. Risposte delle cellule T di memoria CD4+ specifiche dell'epitopo di SARS-CoV-2 attraverso la gravità della malattia COVID-19 e la durata degli anticorpi. *Sci. Immunol.* 2022, 7, eabl9464. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Gallese, R.M. ; Selin, L.K. Nessuno è ingenuo: il significato dell'immunità eterologa delle cellule T. *Nat. Rev. Immunolo.* 2002, 2, 417-426. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC). Risposta

anticorpale reattiva incrociata sierica a un nuovo virus dell' influenza A (H1N1) dopo la vaccinazione con vaccino contro l' influenza stagionale. *MMWR Morb. Mortale. Wkly. Rep.* 2009, 58, 521-524.

[[Google Scholar](#)]

78. Yu, X. ; Tsibane, T. ; McGraw, P.A. ; Casa, F.S. ; Keefer, C.J. ; Hicar, M.D. ; Tumpey, T.M. ; Pappas, C. ; Perrone, L.A. ; Martinez, O.; et al. Anticorpi neutralizzanti derivati dalle cellule B dei sopravvissuti alla pandemia influenzale del 1918 [la correzione pubblicata appare in *Nature. Natura* 2008, 455, 532–536. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
79. Doshi, P. Covid-19: molte persone hanno un'immunità preesistente? *BMJ* 2020, 370, m3563. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
80. Mateus, J. ; Grifoni, A. ; Tarke, A. ; Sidney, J. ; Ramirez, S.I. ; Dan, J.M. ; Hamburger, Z.C. ; Rawlings, S.A. ; Smith, D.M. ; Phillips, E.; et al. Epitopi di cellule T SARS-CoV-2 selettive e cross-reattive negli esseri umani non esposti. *Scienza* 2020, 370, 89-94. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Grifoni, A. ; Weiskopf, D. ; Ramirez, S.I. ; Mateus, J. ; Dan, J.M. ; Moderbacher, C.R. ; Rawlings, S.A. ; Sutherland, A. ; Premkumar, L. ; Jadi, R.S.; et al. Obiettivi delle risposte delle cellule T al coronavirus SARS-CoV-2 negli esseri umani con malattia COVID-19 e individui non esposti. *Cella* 2020, 181, 1489–1501.e15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
82. Le Bert, N. ; Tan, A.T. ; Kunasegaran, K. ; Tham, C.Y.L. ; Hafezi, M. ; Chia, A. ; Chng, M.H.Y. ; Lin, M. ; Tan, N. ; Linster, M.; et al. Immunità delle cellule T specifiche di SARS-CoV-2- in caso di COVID-19 e SARS e controlli non infetti. *Natura* 2020, 584, 457-462. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
83. Lineburg, K.E. ; Grant, E.J. ; Swaminathan, S. ; Chatzileontiadou, D.S. ; Szeto, C. ; Sloane, H. ; Panikkar, A. ; Raju, J. ; Crooks, P. ; Rehan, S.; et al. Le cellule T CD8+ specifiche per un epitopo nucleocapside immunodominante SARS-CoV-2 reagiscono incrociate con coronavirus stagionali selettivi. *Immunità* 2021, 54, 1055–1065.

[\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)

84. Weiskopf, D. ; Schmitz, K.S. ; Raadsen, M.P. ; Grifoni, A. ; Okba, N.M.A. ; Endeman, H. ; Van den Akker, J.P.C. ; Molenkamp, R. ; Koopmans, M.P.G. ; Van Gorp, E.C.M.; et al. Fenotipo e cinetica delle cellule T specifiche di SARS-CoV-2- nei pazienti COVID-19 con sindrome da distress respiratorio acuto. *Sci. Immunol.* 2020, 5, eabd2071. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
85. Aydililo, T. ; Rombauts, A. ; Stadlbauer, D. ; Aslam, S. ; Abelenda-Alonso, G. ; Escalera, A. ; Amanat, F. ; Jiang, K. ; Krammer, F. ; Carratala, J.; et al. Impronta immunologica della risposta anticorpale nei pazienti COVID-19. *Nat. Comune.* 2021, 12, 3781. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
86. Mahajan, S. ; Kode, V. ; Bhojak, K. ; Karunakaran, C. ; Lee, K. ; Manoharan, M. ; Ramesh, A. ; Hv, S. ; Srivastava, A. ; Sathian, R.; et al. Gli epitopi immunodominanti delle cellule T dell'antigene a picco SARS-CoV-2 rivelano una robusta immunità preesistente con cellule T in individui non esposti. *Sci. Rep.* 2021, 11, 13164. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
87. Wrammert, J. ; Koutsonanos, D. ; Li, G.-M. ; Edupuganti, S. ; Sui, J. ; Morrissey, M. ; McCausland, M. ; Skountzou, I. ; Hornig, M. ; Lipkin, W.I.; et al. Gli anticorpi ampiamente cross-reattivi dominano la risposta delle cellule B umane contro l'infezione da virus dell'influenza H1N1 pandemica del 2009. *J. Exp. Med.* 2011,208, 181–193. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
88. Dowell, A.C. ; Maggiordomo, M.S. ; Jinks, E. ; Tut, G. ; Lancaster, T. ; Sillaba, P. ; Begum, J. ; Bruton, R. ; Pearce, H. ; Verma, K.; et al. I bambini sviluppano risposte immunitarie specifiche per picchi incrociate e robuste e sostenute all'infezione da SARS-CoV-2. *Nat. Immunolo.* 2022, 23, 40–49. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
89. Majdoubi, A. ; Michalski, C. ; O'Connell, S.E. ; Dada, S. ; Narpala, S. ; Gelinias, J. ; Mehta, D. ; Cheung, C. ; Winkler, D.F. ; Basappa, M.; et al. La maggior parte degli adulti non infetti mostra una reattività

- anticorpale preesistente contro la SARS-CoV-2. *JCI Insight* 2021, 6, e146316. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
90. Sette, A. ; Crotty, S. Immunità adattiva a SARS-CoV-2 e COVID-19. *Cella* 2021, 184, 861-880. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. Westerhuis, B.M. Gli anticorpi omologali ed eterologhi contro gli antigeni del coronavirus 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS, MERS e SARS-CoV-2 in un'età di indagine sierosquadrata trasversale stratificata in un grande ospedale terziario nei Paesi Bassi Preprint a *medRxiv* 2020. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Abela, I.A. ; Pasin, C. ; Schwarzmüller, M. ; Epp, S. ; Sickmann, M.E. ; Schanz, M.M. ; Rusert, P. ; Weber, J. ; Schmutz, S. ; Audigé, A.; et al. Il sieroprofilo multifattoriale seziona il contributo delle risposte preesistenti ai coronavirus umani all'immunità SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 6703. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
93. Keeton, R. ; Tincho, M.B. ; Ngomti, A. ; Baguma, R. ; Benede, N. ; Suzuki, A. ; Khan, K. ; Cele, S. ; Bernstein, M. ; Karim, F.; et al. Le risposte delle cellule T al picco di SARS-CoV-2 riconoscono l'OMC. *Natura* 2022, 603, 488-492. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Nguyen-Contant, P. ; Embong, A.K. ; Kanagaiah, P. ; Chaves, F.A. ; Yang, H. ; Succursale, A.R. ; Topham, D.J. ; Sangster, M.Y. La produzione di IgG e di cellule B reattive proteiche e di memoria dopo l'infezione umana da SARS-CoV-2 include un'ampia reattività alla subunità S2. *mBio* 2020, 11, e01991-20. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Ortega, N. ; Costolette, M. ; Vidal, M. ; Rubio, R. ; Aguilar, R. ; Williams, S. ; Barrios, D. ; Alonso, S. ; Hernández-Luis, P. ; Mitchell, R.A.; et al. Cinetica a sette mesi degli anticorpi SARS-CoV-2 e ruolo degli anticorpi preesistenti contro i coronavirus umani. *Nat. Comune.* 2021, 12, 4740. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. De Bruyn, A. ; Verellen, S. ; Bruckers, L. ; Geebelen, L. ; Callebaut, I. ; De Pauw, I. ; Stessel, B. ; Dubois, J. Infezione secondaria nei pazienti critici di COVID-19: una valutazione retrospettiva monocentrica. *BMC*

- Infetta. Dis.* 2022, 22, 207. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Pourajam, S. ; Kalantari, E. ; Talebzadeh, H. ; Mellali, H. ; Sami, R. ; Soltaninejad, F. ; Amra, B. ; Sajadi, M. ; Alenaseri, M. ; Kalantari, F.; et al. Infezione batterica secondaria e caratteristiche cliniche nei pazienti con COVID-19 ricoverati in due unità di terapia intensiva di un ospedale accademico in Iran durante la prima ondata della pandemia. *Davanti. Infezioni cellulari. Microbiolo.* 2022, 12, 784130. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Baidara, P. ; Chakraborty, R. ; Holliday, Z.M. ; Mandal, S.M. ; Schrum, A.G. probiotici orali nella malattia da coronavirus 2019: collegamento dell'asse intestino-polmone alla patogenesi virale, all'infiammazione, all'infezione secondaria e agli studi clinici. *Nuovi microbi Nuovo Infetto.* 2021, 40, 100837. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
99. Baidara, P. ; Sarker, B. ; Earhart, A.P. ; Mandal, S.M. ; Schrum, A.G. Segnalazione NOTCH nel COVID-19: un hub centrale che controlla geni, proteine e cellule che mediano l'ingresso di SARS-CoV-2, la risposta infiammatoria e la rigenerazione polmonare. *Davanti. Infezioni cellulari. Microbiolo.* 2022, 12, 928704. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
100. Goldberg, Y. ; Mandel, M. ; Bar-On, Y.M. ; Bodenheimer, O. ; Freedman, L. ; Haas, E.J. ; Milo, R. ; Alroy-Preis, S. ; Ash, N. ; Huppert, A. Diminuzione dell'immunità dopo il vaccino BNT162b2 in Israele. *N. Inglese. J. Med.* 2021, 385, e85. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
101. Sharif, N. ; Alzahrani, K.J. ; Ahmed, S.N. ; Dey, S.K. Efficacia, immunogenicità e sicurezza dei vaccini COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Davanti. Immunolo.* 2021, 12, 714170. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
102. De la Monte, S.M. ; Lungo, C. ; Szczepanski, N. ; Griffin, C. ; Fitzgerald, A. ; Chapin, K. Risposte eterogenee agli anticorpi longitudinali alla vaccinazione mRNA Covid-19. *Clin. Il patogeno.* 2021, 14, 2632010X211049255. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
103. Andrews, N. ; Tessier, E. ; Stowe, J. ; Gower, C. ; Kirsebom, F. ;

- Simmons, R. ; Gallagher, E. ; Thelwall, S. ; Groves, N. ; Dabrera, G.; et al. Durata della protezione contro le malattie lievi e gravi da parte dei vaccini Covid-19. *J. Med.* 2022, 386, 340–350. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
104. Leggi, A.F. ; Baigent, S.J. ; Poteri, C. ; Kgosana, L.B. ; Blackwell, L. ; Smith, L.P. ; Kennedy, D. ; Walkden-Brown, S.W. ; Nair, V. La vaccinazione imperfetta può migliorare la trasmissione di agenti patogeni altamente virulenti. *PLoS Biol.* 2015, 13, e1002198. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Gandon, S. ; Mackinnon, M.J. ; Nee, S. ; Leggi, A.F. Vaccini imperfetti e l'evoluzione della virulenza degli agenti patogeni. *Natura* 2001, 414, 751–756. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
106. Seneff, S. ; Nigh, G. ; Kyriakopoulos, A.M. ; McCullough, P.A. Soppressione immunitaria innata da parte delle vaccinazioni mRNA SARS-CoV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei MicroRNA. *Chimica del cibo. Tossico.* 2022, 164, 113008. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
107. Dati di svolta sul Covid-19. Dipartimento della Salute. Disponibile online: <https://coronavirus.health.ny.gov/covid-19-breakthrough-data> (consultato il 6 aprile 2022).
108. Riemersma, K.K. ; Grogan, B.E. ; Kita-Yarbro, A. ; Minore, N. ; Eickhoff, J. ; Grogan, B.E. ; Kita-Yarbro, A. ; Halfmann, P.J. ; Segaloff, S.E. ; Kocharian, A.; et al. Scomandono di SARS-CoV-2 infettivo nonostante la vaccinazione. *PLoS Pathog.* 2021, 18, e1010876, Preprint. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Acharya, C.B. ; Schrom, J. ; Mitchell, A.M. ; Bobina, D.A. ; Marquez, C. ; Rojas, S. ; Wang, C.Y. ; Liu, J. ; Pilarowski, G. ; Solis, L.; et al. Nessuna differenza significativa nel carico virale tra gruppi vaccinati e non vaccinati, asintomatici e sintomatici quando infettati con la variante delta SARS-CoV-2. *MedRxiv* 2021. Prestampa. [[Google Scholar](#)]
110. Servellita, V. ; Morris, M.K. ; Sotomayor-Gonzalez, A. ; Gliwa, A.S. ; Torres, E. ; Brazer, N. ; Zhou, A. ; Hernandez, K.T. ; Sankaran, M. ;

- Wang, B.; et al. Predominanza delle varianti SARS-CoV-2 resistenti agli anticorpi nei casi di innovazione del vaccino della San Francisco Bay Area, California. *Nat. Microbiolo.* 2022, 7, 277-288. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. Pouwels, K.B. ; Pritchard, E. ; Matthews, P.C. ; Stoesser, N. ; Eyre, D.W. ; Vihta, K.-D. ; Casa, T. ; Hay, J. ; Bell, J.I. ; Newton, J.N.; et al. Effetto della variante Delta sul carico virale e sull'efficacia del vaccino contro le nuove infezioni da SARS-CoV-2 nel Regno Unito. *Nat. Med.* 2021, 27, 2127–2135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
112. Kampf, G. La rilevanza epidemiologica della popolazione vaccinata contro il COVID-19 è in aumento. *Lancet* 2021, 11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Puhach, O. ; Adea, K. ; Hulo, N. ; Sattonnet, P. ; Genecand, C. ; Iten, A. ; Jacquérior, F. ; Kaiser, L. ; Vetter, P. ; Eckerle, I.; et al. Carica virale infettiva in individui non vaccinati e vaccinati infettati da SARS-CoV-2 ancestrale, Delta o Omicron. *Nat. Med.* 2022, 28, 1491–1500. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
114. Jeffery-Smith, A. ; Iyanger, N. ; Williams, S.V. Gli anticorpi contro la SARS-CoV-2 proteggono dalla re-infezione durante i focolai nelle case di cura, settembre e ottobre 2020. *Euro. Sopravveglia.* 2021, 26, 2100092. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
115. Lan, F.Y. ; Sidossis, A. ; Iliaki, E. ; Buley, J. ; Nathan, N. ; Bruno-Murtha, L.A. ; Kales, S.N. Continua efficacia della vaccinazione COVID-19 tra gli operatori sanitari urbani durante la predominanza della variante Delta. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Aggarwal, R. ; Huang, J. ; Alumkal, J.J. ; Zhang, L. ; Feng, F.Y. ; Thomas, G.V. ; Weinstein, A.S. ; Friedl, V. ; Zhang, C. ; Witte, O.N.; et al. Stato degli anticorpi e incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari. *N. Inglese. J. Med.* 2021, 384, 533–540. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
117. Hall, V.J. ; Foulkes, S. ; Charlett, A. ; Atti, A. ; Monk, E.J. ; Simmons, R. ; Wellington, E. ; Cole, M. ; Saei, A. ; Oguti, B. Gli operatori sanitari



positivi agli anticorpi hanno tassi di infezione da SARS-CoV-2 più bassi rispetto agli operatori sanitari con anticorpi negativi? Grande studio prospettico di coorte multicentrico (lo studio SIREN), Inghilterra: da giugno a novembre 2020. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

118. Vitale, J. ; Mumoli, N. ; Clerici, P. ; De Paschale, M. ; Evangelista, I. ; Cei, M. ; Mazzone, A. Valutazione della reinfezione da SARS-CoV-2 1 anno dopo l'infezione primaria in una popolazione in Lombardia, Italia. *Stagista JAMA. Med.* 2021, 181, 1407–1408. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
119. E Flacco, M. ; Martellucci, C.A. ; Soldato, G. ; Carota, R. ; Fazii, P. ; Caponetti, A. ; Manzoli, L. Tasso di reinfezioni dopo l'infezione primaria da SARS-COV-2 nella popolazione di una provincia italiana: uno studio di coorte. *J. Sanità pubblica* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
120. Leidi, A. ; Koegler, F. ; Dumont, R. ; Dubos, R. ; Zaballa, M.-E. ; Piumatti, G. ; Coen, M. ; Berner, A. ; Farhoumand, P.D. ; Vetter, P.; et al. Rischio di reinfezione dopo la sieroconversione alla sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): uno studio di coorte abbinato al punteggio di propensione basato sulla popolazione. *Clin. Infettare. Dis.* 2022, 74, 622–629. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
121. Krutikov, M. ; Palmer, T. ; Tut, G. ; Fuller, C. ; Shrotri, M. ; Williams, H. ; Davies, D. ; Irwin-Singer, A. ; Robson, J. ; Hayward, A.; et al. Incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 secondo lo stato anticorpale al basale nel personale e nei residenti di 100 strutture di assistenza a lungo termine (VIVALDI): uno studio prospettico di coorte. *Lancet Healthy Longev.* 2021, 2, e362–e370. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
122. Dos Santos, L.A.; de Góis Filho, P.G. ; Silva, A.M.F. ; Santos, J.V.G. ; Santos, D.S. ; Aquino, M.M.; de Jesus, R.M. ; Almeida, M.L.D.; da Silva, J.S. ; Altmann, D.M.; et al. COVID-19 ricorrente, comprese le prove di reinfezione e maggiore gravità in trenta operatori sanitari

- brasiliani. *J. Infect.* **2021**, *82*, 399–406. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
123. Letizia, A.G. ; Ge, Y. ; Vangeti, S. ; Goforth, C. ; Weir, D.L. ; A Kuzmina, N. ; A Balinsky, C. ; Chen, H.W. ; Ewing, D. ; Soares-Schanoski, A.; et al. Seropositività della SARS-CoV-2 e successivo rischio di infezione in giovani adulti sani: uno studio prospettico di coorte. *Lancet Respir. Med.* 2021, *9*, 712–720. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
124. Kojima, N. ; Klausner, J.D. Immunità protettiva dopo il recupero dall'infezione da SARS-CoV-2. *Lancet Infectare. Dis.* 2022, *22*, 12-14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
125. Boyton, R.J. ; Altmann, D.M. Rischio di reinfezione da SARS-COV-2 dopo infezione naturale. *Lancet* 2021, *397*, 1161–1163. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
126. Governatore di New York 2022. Disponibile online: <https://coronavirus.health.ny.gov/covid-19-reinfection-data> (consultato il 1 febbraio 2022).
127. Syed, M.A. ; Alnuaimi, A.S. ; Qotba, H.A. Sieropositività della SARS-CoV-2 e successivo rischio di infezione: uno studio prospettico di coorte. *IJID Reg.* 2022, *2*, 21-23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
128. Mishra, B.K. ; Bhattacharya, D. ; Kshatri, J.S. L'immunità naturale contro il COVID-19 riduce significativamente il rischio di reinfezione: risultati di una coorte di partecipanti al sero-survey. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
129. Dwyer, C.J. ; Nuvola, C.A. ; Wang, C. ; Heidt, P. ; Chakraborty, P. ; Duca, T.F. ; McGue, S. ; Jeffcoat, B. ; Dunne, J. ; Johnson, L.; et al. Analisi comparativa degli anticorpi contro la SARS-CoV-2 tra pazienti asintomatici e convalescenti. *Scienza* 2021, *24*, 102489. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
130. Abu-Raddad, L. ; Chemaitelly, H. ; Coyle, P. Reinfezione da SARS-CoV-2 in una coorte di 43.000 individui positivi agli anticorpi seguiti per un massimo di 35 settimane. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
131. Crawford, N.W. Importanza di comprendere il rischio di reinfezione del

- COVID-19 nei bambini. *Lancet Bambino Adolesc. Salute* 2022, 6, 216. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
132. Hansen, C.H. ; Michlmayr, D. ; Gubbels, S.M. Valutazione della protezione contro la reinfezione con SARS-CoV-2 tra 4 milioni di individui PCR-tested in Danimarca nel 2020: uno studio osservazionale a livello di popolazione. *Lancet* 2021, 397, 1204–1212. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
133. Perez, G. ; Banon, T. ; Gazit, S. Una percentuale di reinfezione da 1 a 1000 SARS-CoV-2 nei membri di un grande fornitore di assistenza sanitaria in Israele: una relazione preliminare. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
134. Pilz, S. ; Chakeri, A. ; Ioannidis, J.P. ; Richter, L. ; Theiler-Schwetz, V. ; Trummer, C. ; Krause, R. ; Allerberger, F. Rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 in Austria. *Eur. J. Clin. Investig.* 2021, 51, e13520. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
135. I Qureshi, A. ; I Baskett, W. ; Huang, W. ; Lobanova, I. ; Naqvi, S.H. ; Shyu, C.-R. Reinfezione con sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in pazienti sottoposti a test di laboratorio seriali. *Clin. Infettare. Dis.* 2022, 74, 2940-300. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Sheehan, M.M. ; Reddy, A.J. ; Rothberg, M.B. Tassi di reinfezione tra i pazienti che sono risultati positivi alla malattia da coronavirus 2019: uno studio di coorte retrospettivo. *Clin. Infettare. Dis.* 2021, 73, 1882–1886. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
137. Pilz, S. ; Theiler-Schwetz, V. ; Trummer, C. ; Krause, R. ; Ioannidis, J.P. Reinfezione da SARS-CoV-2: panoramica dell'efficacia e della durata dell'immunità naturale e ibrida. *Circa. Res.* 2022, 209, 112911. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. ISS. COVID-19: Sorveglianza, Impatto Delle Infezioni ed Efficacia Vaccinale. Aggiornamento Nazionale 09/02/2022. Disponibile online: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_9-febbraio-2022.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_9-febbraio-2022.pdf) (consultato il

9 febbraio 2022).

139. ISS. COVID-19: Sorveglianza, Impatto Delle Infezioni ed Efficacia Vaccinale. Aggiornamento Nazionale 06/04/2022. Disponibile online: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_6-aprile-2022.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-aprile-2022.pdf) (consultato il 6 aprile 2022).
140. Murchu, O.E. ; Byrne, P. ; Carty, P.G. ; De Gascun, C. ; Keogan, M. ; O'Neill, M. ; Harrington, P. ; Ryan, M. Quantificare il rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 nel tempo. *Rev. Med. Virol.* 2022, 32, e2260. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
141. Poukka, E. ; Baum, U. ; Palmu, A.A. ; Lehtonen, T.O. ; Salo, H. ; Nohynek, H. ; Leino, T. Studio di coorte sull'efficacia del vaccino Covid-19 tra gli operatori sanitari in Finlandia, dicembre 2020-ottobre 2021. *Vaccino* 2022, 40, 701-705. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
142. Kojima, N. ; Shrestha, N.K. ; Klausner, J.D. Una revisione sistematica dell'effetto protettivo della precedente infezione da SARS-CoV-2 sull'infezione ripetuta. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
143. Shenai, M.B. ; Rahme, R. ; Noorchashm, H. Equivalenza della protezione dall'immunità naturale nel COVID-19 recuperato rispetto a persone completamente vaccinate: una revisione sistematica e un'analisi comune. *Cureus* 2021, 28, e19102. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
144. Kojima, N. ; Roshani, A. ; Brobeck, M. ; Baca, A. ; Klausner, J. Incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 tra i dipendenti precedentemente infetti o vaccinati. *Int. J. Infettare. Dis.* 2022, 118, 21-23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
145. Riunione del comitato consultivo per i vaccini e i prodotti biologici correlati, 10 dicembre 2020; Documento informativo della FDA; Vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. 2020. Disponibile online: <https://www.fda.gov/media/144245/download> (consultato il 13 settembre 2021).
146. Riunione del comitato consultivo per i vaccini e i prodotti biologici

correlati, 17 dicembre 2020; Documento informativo della FDA; Vaccino Moderna COVID-19. 2020. Disponibile online: <https://www.fda.gov/media/144434/download> (consultato il 13 settembre 2021).

147. Riunione del comitato consultivo per i vaccini e i prodotti biologici correlati, 26 febbraio 2021 Documento informativo della FDA; Janssen Ad26. COV2. Vaccino S per la prevenzione del COVID-19. 2021. Disponibile online: <https://www.fda.gov/media/146217/download> (consultato il 13 settembre 2021).
148. Goldberg, Y. ; Mandel, M. ; Woodbridge, Y. ; Fluss, R. ; Novikov, I. ; Yaari, R. ; Ziv, A. ; Freedman, L. ; Huppert, A. Somiglianza della protezione conferita dalla precedente infezione da SARS-CoV-2 e dal vaccino BNT162b2: un'esperienza nazionale di 3 mesi da Israele. *Sono. J. Epidemiolo. 2022, 191, 1420–1428.* [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
149. Gazit, S. ; Shlezinger, R. ; Perez, G. ; Lotan, R. ; Peretz, A. ; Ben-Tov, A. ; Herzel, E. ; Alapi, H. ; Cohen, D. ; Muhsen, K.; et al. SARS-CoV-2 Immunità acquisita naturalmente vs. Immunità indotta dal vaccino, reinfezioni contro infezioni rivoluzionarie: uno studio di coorte retrospettivo. *Clin. Infettare. Dis.***2022**, ciac262. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
150. Satwik, R. ; Satwik, A. ; Katoch, S. ; Saluja, S. Efficacia di ChAdOx1 nCoV-19 durante un aumento senza precedenti delle infezioni da SARS COV-2. *Eur. J. Stagista. Med. 2021, 93, 112–113.* [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
151. Wadman, M. Avere SARS-CoV-2 una volta conferisce un'immunità molto maggiore di un vaccino, ma la vaccinazione rimane vitale. *Scienza 2021.* [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
152. Israele, A. ; Shenhar, Y. ; Verde, I. ; Merzon, E. ; Golan-Cohen, A. ; Schäffer, A.A. ; Ruppin, E. ; Vinker, S. ; Magen, E. Studio su larga scala del decadimento del titere degli anticorpi a seguito del vaccino mRNA

BNT162b2 o dell'infezione da SARS-CoV-2. *Vaccini* 2022, 10, 64.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

153. Sarraf, T.R. ; Maity, S. ; Ghosh, A. ; Bhattacharjee, S. ; Pani, A. ; Saha, K. ; Chattopadhyay, D. ; Ghosh, G. ; Sen, G.G. Immunità al COVID-19 in India attraverso la vaccinazione e l'infezione naturale. *MedRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
154. Gallais, F. ; Gantner, P. ; Bruel, T. Evoluzione delle risposte anticorpali fino a 13 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 e rischio di reinfezione. *EBioMedicine* 2021, 71, 103561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
155. León, T.M. ; Dorabawila, V. ; Nelson, L. ; Lutterloh, E. ; Bauer, U.E. ; Backenson, B. ; Bassett, M.T. ; Henry, H. ; Bregman, B. ; Midgley, C.M.; et al. Casi e ricoveri COVID-19 per stato di vaccinazione COVID-19 e precedente diagnosi di COVID-19 - California e New York, maggio-novembre 2021. *Il morbo. Mortale. Wkly. Rep.* 2022, 71, 125–131. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
156. Evans, J.P. ; Zeng, C. ; Carlin, C. ; Lozanski, G. ; Saif, L.J. ; Oltz, E.M. ; Gumina, R.J. ; Liu, S.-L. Le risposte anticorpali neutralizzanti suscitate dalla vaccinazione mRNA SARS-CoV-2 diminuiscono nel tempo e sono stimulate dall'infezione rivoluzionaria. *Sci. Transl. Med.* 2022, 14, eabn8057. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Eyran, T. ; Vaisman-Mentesh, A. ; Taussig, D. ; Dror, Y. ; Aizik, L. ; Kigel, A. ; Rosenstein, S. ; Bahar, Y. ; Ini, D. ; Tur-Kaspa, R.; et al. La cinetica longitudinale degli anticorpi nei pazienti guariti da COVID-19 nell'arco di 14 mesi. *MedRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
158. Azzi, L. ; Dalla Gasperina, D. ; Veronesi, G. ; Shallak, M. ; Ietto, G. ; Iovino, D. ; Baj, A. ; Gianfagna, F. ; Maurino, V. ; Focosi, D.; et al. Risposta immunitaria mucosa nei riceventi del vaccino BNT162b2 COVID-19. *eBioMedicine* 2022, 75, 103788. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
159. Hwang, J.-Y. ; Kim, Y. ; Lee, K.-M. ; Jang, E.-J. ; Woo, C.-H. ; Hong, C.-U. ; Choi, S.-T. ; Xayaheuang, S. ; Jang, J.-G. ; Ahn, J.-H.; et al.

Risposte umoristiche e cellulari ai vaccini COVID-19 nell'infezione da SARS-CoV-2-individui coreani ingenui e recuperati. *Vaccini* 2022, 18, 332. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

160. Dehgani-Mobaraki, P. ; Wang, C. ; Floridi, A. Persistenza a lungo termine degli anticorpi IgG in individui COVID-19 guariti a 18 mesi e l'impatto della vaccinazione mRNA BNT162b2 a due dosi (Pfizer-BioNTech) sulla risposta anticorpale. *MedRxiv* 2022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
161. Cho, A. ; Muecksch, F. ; Schaefer-Babajew, D. Evoluzione dell'anticorpo del dominio di legame del recettore anti-SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione MRNA. *bioRxiv*2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
162. Lyski, Z.L. ; E Brunton, A. ; I Strnad, M. ; E Sullivan, P. ; Siegel, S.A.R. ; Tafesse, F.G. ; Slifka, M.K. ; Messer, W.B. Sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Le cellule di memoria B specifiche di individui con diverse gravità della malattia riconoscono le varianti di preoccupazione per la SARS-CoV-2. *J. Infettare. Dis.* 2022, 225, 947–956. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
163. Stamatatos, L. ; Czartoski, J. ; Wan, Y.-H. ; Homad, L.J. ; Rubin, V. ; Glantz, H. ; Neradilek, M. ; Seydoux, E. ; Jennewein, M.F. ; MacCamy, A.J.; et al. la vaccinazione mRNA aumenta gli anticorpi neutralizzanti a varianti incrociate suscitati dall'infezione da SARS-CoV-2. *Sono. Assoc. Adv. Sci.* 2021, 372, 1413–1418. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
164. Chen, X. ; Chen, Z. ; Azman, A.S. ; Sole, R. ; Lu, W. ; Zheng, N. ; Zhou, J. ; Wu, Q. ; Deng, X. ; Zhao, Z.; et al. Anticorpi neutralizzanti contro la sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Varianti indotte da infezione naturale o vaccinazione: una revisione sistematica e un'analisi in comune. *Clin. Infettare. Dis.* 2022, 74, 734–742. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
165. Neidleman, J. ; Luo, X. ; McGregor, M. Le cellule T indotte dal vaccino mRNA rispondono in modo identico alle varianti preoccupanti della SARS-CoV-2, ma differiscono nella longevità e nelle proprietà di

homing a seconda dello stato di infezione precedente. *bioRxiv* 2021.

[\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)

166. Andeweg, S.P. ; Vennema, H. ; Veldhuijzen, I. ; Smorenburg, N. ; Schmitz, D. ; Zwagemaker, F.; van Gageldonk-Lafeber, A.B. ; Hahné, S.J.M. ; Riutilizzato, C. ; Knol, M.J.; et al. Elevato rischio di infezione da SARS-CoV-2 Beta, Gamma e variante Delta rispetto alla variante Alpha negli individui vaccinati. *Sci. Transl. Med.* 2022, eabn4338. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
167. Eythorsson, E. ; Runolfsdottir, H.L. ; Ingvarsson, R.F. ; Sigurdsson, M.I. ; Palsson, R. Tasso di reinfezione da SARS-CoV-2 durante un'onda di Omicron in Islanda. *JAMA Netw. Aperto* 2022, 5, e2225320. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
168. Sasikala, M. ; Shashidhar, J. ; Deepika, G. ; Ravikanth, V. ; Krishna, V.V. ; Sadhana, Y. ; Pragathi, K. ; Reddy, D.N. Memoria immunologica e attività neutralizzante a una singola dose di vaccino COVID-19 in individui precedentemente infetti. *Int. J. Infettare. Dis.* 2021, 108, 183–186. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
169. Callegaro, A. ; Borleri, D. ; Farina, C. ; Napolitano, G. ; Valenti, D. ; Rizzi, M. ; Maggiolo, F. La risposta degli anticorpi alla vaccinazione SARS-CoV-2 è estremamente vivace nei soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2. *J. Med. Viro.* 2021, 93, 4612–4615. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
170. Anichini, G. ; Terrosi, C. ; Gandolfo, C. ; Savellini, G.G. ; Fabrizi, S. ; Miceli, G.B. ; Cusi, M.G. Risposta agli anticorpi SARS-CoV-2 nelle persone con infezione naturale passata. *N. Inglese. J. Med.* 2021, 385, 90–92. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
171. Van Gils, M.J.; van Willigen, H.D. ; Wynberg, E. ; Han, A.X.; van der Straten, K. ; Burger, J.A. ; Poniman, M. ; Oomen, M. ; Tejjani, K. ; Bouhuijs, J.H.; et al. Una singola dose di vaccino mRNA nei pazienti COVID-19 aumenta gli anticorpi neutralizzanti contro la SARS-CoV-2 e le varianti preoccupanti. *Rappresentante delle celle Med.* 2021, 14, 100486. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)



172. Lozano-Rodríguez, R. ; Valentín-Quiroga, J. ; Avendaño-Ortiz, J. ; Martín-Quirós, A. ; Pascual-Iglesias, A. ; Terrón-Arcos, V. ; Montalbán-Hernández, K. ; Casavilla-Dueñas, J.C. ; Bergón-Gutiérrez, M. ; Alcamí, J.; et al. Le risposte funzionali cellulari e umorali dopo la vaccinazione mRNA BNT162b2 differiscono longitudinalmente tra soggetti ingenui e guariti dal COVID-19. *Rappresentante delle celle* 2022, 11, 110235. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
173. Gobbi, F. ; Buonfrate, D. ; Moro, L. ; Rodari, P. ; Piubelli, C. ; Caldreer, S. ; Riccetti, S. ; Sinigaglia, A. ; Barzon, L. Risposta degli anticorpi al vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 in soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2. *Clin. Virus di prova* 2021, 5, 422. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
174. Ebinger, J.E. ; Fert-Bober, J. ; Printsev, I. ; Wu, M. ; Sole, N. ; Prostko, J.C. ; Frias, E.C. ; Stewart, J.L. ; Van Eyk, J.E. ; Braun, J.G.; et al. Risposte degli anticorpi al vaccino mRNA BNT162b2 in individui precedentemente infettati da SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2021, 27, 981–984. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
175. Pajon, R. ; Paila, Y.D. ; Girard, B. ; Dixon, G. ; Kacena, K. ; Baden, L.R. ; El Sahly, H.M. ; Essink, B. ; Mullane, K.M. ; Frank, I.; et al. Analisi iniziale della dinamica virale e delle varianti virali circolanti durante lo studio di fase 3 COVE con mRNA-1273. *Nat. Med.* 2022, 28, 823–830. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
176. Prunas, O. ; Warren, J.L. ; Crawford, F.W. La vaccinazione con BNT162b2 riduce la trasmissione di SARS-CoV-2 ai contatti domestici in Israele. *medRxiv* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
177. Röltgen, K. ; Nielsen, S.C. ; Silva, O. ; Younes, S.F. ; Zaslavsky, M. ; Costales, C. ; Yang, F. ; Wirz, O.F. ; Solis, D. ; Hoh, R.A.; et al. Impronta immunitaria, ampiezza del riconoscimento delle varianti e risposta del centro germinale nell'infezione umana da SARS-CoV-2 e nella vaccinazione. *Cella* 2022, 185, 1025–1040.e14. [[Google Scholar](#)]

[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

178. Ibarondo, F.J. ; Hofmann, C. ; Ali, A. ; Ayoub, P. ; Kohn, D.B. ; Yang, O.O. L'infezione precedente combinata con la vaccinazione produce anticorpi neutralizzanti con potenza contro le varianti SARS-CoV-2. *mBio* 2021, 12, e0265621. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
179. Sala, V. ; Foulkes, S. ; Insalata, F. ; Kirwan, P. ; Saei, A. ; Atti, A. ; Wellington, E. ; Khawam, J. ; Munro, K. ; Cole, M.; et al. Protezione contro la SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione Covid-19 e l'infezione precedente. *N. Inglese. J. Med.* 2022, 386, 1207–1220. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
180. Yu, Y. ; Esposito, D. ; Kang, Z. ; Lu, J. ; Remaley, A.T. ; De Giorgi, V. ; Chen, L.N. ; Ovest, K. ; Cao, L. anticorpi indotti dal vaccino mRNA più efficaci dell'immunità naturale nel neutralizzare la SARS-CoV-2 e le sue varianti ad alta affinità. *Sci. Rep.* 2022, 12, 2628. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
181. Sanità pubblica Commissione europea. Registro sindacale dei prodotti medici: informazioni sul prodotto. 2022. Disponibile online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> (consultato il 7 aprile 2022).
182. Ronchini, C. ; Gandini, S. ; Pasqualato, S. ; Mazzarella, L. ; Facciotti, F. ; Mapelli, M. ; Frige', G. ; Passerini, R. ; Pase, L. ; Capizzi, S.; et al. Probabilità inferiore e durata più breve delle infezioni dopo il vaccino COVID-19 sono correlate alle IgG circolanti anti-SARS-CoV-2. *PLoS ONE* 2022, 17, e0263014. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
183. Hansen, C.H. ; Blicher, A. ; Shelde, A.B. ; Moustsen-Helms, I.R. ; Emborg, H.D. ; Krause, T.G. ; Mølbak, K. ; Valentiner-Branth, P. Efficacia del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 con le varianti Omicron o Delta a seguito di una serie di vaccinazioni BNT162b2 o mRNA-1273 a due dosi o booster: uno studio di coorte danese. *MedRxiv* 2021. *Prestampa*. [[Google Scholar](#)]
184. Hammerman, A. ; Sergienko, R. ; Friger, M. ; Beckenstein, T. ; Peretz, A. ; Netzer, D. ; Yaron, S. ; Arbel, R. Efficacia del vaccino BNT162b2

- dopo il recupero dal Covid-19. *N. Inglese. J. Med.* 2022, 386, 1221–1229. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
185. Gazit, S. ; Shlezinger, B.R. ; Perez, M.G. ; Lotan, R. ; Peretz, A. ; Ben-Tov, A. ; Herzl, M.E. ; Alapi, B.H. ; Cohen, D. ; Muhsen, K.; et al. L'incidenza della reinfezione da SARS-CoV-2 in persone con immunità acquisita naturalmente con e senza successiva ricezione di una singola dose del vaccino BNT162b2: uno studio di coorte retrospettivo. *Ann. Stagista. Med.* 2022, M21-4130. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
186. Abu-Raddad, L.J. ; Chemaitelly, H. ; Coyle, P. ; Malek, J.A. ; Ahmed, A.A. ; Mohamoud, Y.A. ; Younuskunju, S. ; Ayoub, H.H. ; Al Kanaani, Z. ; Al Kuwari, E.; et al. La positività degli anticorpi SARS-CoV-2 protegge dalla reinfezione per almeno sette mesi con efficacia del 95%. *EClinicalMedicine* 2021, 35, 100861. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
187. Lozano-Ojalvo, D. ; Camara, C. ; Lopez-Granados, E. ; Nozal, P.; del Pino-Molina, L. ; Bravo-Gallego, L.Y. ; Paz-Artal, E. ; Pion, M. ; Correa-Rocha, R. ; Ortiz, A.; et al. Effetti differenziali della seconda dose di vaccino mRNA SARS-CoV-2 sull'immunità delle cellule T in individui ingenui e recuperati dal COVID-19. *Rappresentante delle celle* 2021, 24, 109570. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
188. Krammer, F. ; Srivastava, K. ; Alshammary, H. ; Amoako, A.A. ; Awawda, M.H. ; Spiaggia, K.F. ; Bermúdez-González, M.C. ; Bielak, D.A. ; Carreño, J.M. ; Chernet, R.L.; et al. Risposte degli anticorpi nelle persone sieropositive dopo una singola dose di vaccino mRNA SARS-CoV-2. *N. Inglese. J. Med.* 2021, 384, 1372-1374. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
189. Goel, R.R. ; Apostolidis, S.A. ; Pittore, M.M. ; Mathew, D. ; Pattekar, A. ; Kuthuru, O. ; Gouma, S. ; Hicks, P. ; Meng, W. ; Rosenfeld, A.M.; et al. Risposte distinte di anticorpi e cellule B di memoria in individui naïve e recuperati alla SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione mRNA. *Sci. Immunolo.* 2021, 6, 58. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

190. Yu, J. ; Collier, A. ; Rowe, M. Neutralizzazione comparabile delle varianti Omicron BA.1 e BA.2 di SARS-CoV-2. *Medrxiv* 2022. *Prestampa*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
191. Ledford, H. Le cellule immunitarie "killer" riconoscono ancora la variante Omicron. *Natura* 2022, 601, 307. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
192. Flemming, A. Omicron, il grande artista della fuga. *Nat. Rev. Immunolo.* 2022, 22, 75. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
193. Araf, Y. ; Akter, F. ; Tang, Y. ; Fatemi, R. ; Alam Parvez, S. ; Zheng, C. ; Hossain, G. Variante Omicron di SARS-CoV-2: genomica, trasmissibilità e risposte agli attuali vaccini COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022, 94, 1825–1832. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
194. Bansal, K. ; Kumar, S. Cascata mutazionale di SARS-CoV-2 che porta all'evoluzione e all'emergere della variante omicron. *bioRxiv* 2021, 2012, 471389. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
195. Kozlov, M. Il debole attacco di Omicron ai polmoni potrebbe renderlo meno pericoloso. *Natura* 2022, 601, 177. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
196. Bager, P. ; Wohlfahrt, J. ; Bhatt, S. ; Stegger, M. ; Legarth, R. ; Møller, C.H. ; Skov, R.L. ; Valentiner-Branth, P. ; Voldstedlund, M. ; Fischer, T.K.; et al. Rischio di ospedalizzazione associato all'infezione da SARS-CoV-2 variante omicron rispetto alla variante delta in Danimarca: uno studio di coorte osservazionale. *Lancet Infect. Dis.* 2022, 22, 967–976. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
197. Nyberg, T. ; Ferguson, N.M. ; Nash, S.G. ; Webster, H.H. ; Flaxman, S. ; Andrews, N. ; Hinsley, W. ; Bernal, J.L. ; Kall, M. ; Bhatt, S.; et al. Analisi comparativa dei rischi di ospedalizzazione e morte associati alle varianti di omicron di SARS-CoV-2 (B.1.1.529) e delta (B.1.617.2) in Inghilterra: uno studio di coorte. *Lancet* 2022, 399, 1303–1312. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
198. Jung, C. ; Kmiec, D. ; Koepke, L. ; Zech, F. ; Jacob, T. ; Sparrer, K.M.J. ; Kirchhoff, F. Omicron: cosa rende l'ultima variante SARS-CoV-2 così preoccupante? *J. Virol.* 2022, 96, e0207721. [[Google Scholar](#)]

[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

199. Ferguson, N. ; Ghani, A. ; Hinsley, W. Rapporto 50: Rischio di ospedalizzazione per i casi di Omicron in Inghilterra. *Imp. Coll. Lond.* **2021**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
200. ISS. Bollettino 18 Febbraio 2022, Variante Omicron Dominante. Disponibile online: [https://www.iss.it/web/guest/cov19-cosa-fa-iss-varianti/-/asset\\_publisher/yJS4xO2fauqM/content/flash-survey-31-gennaio-2022-variante-omicron-al-99-?\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM\\_assetEntryId=6697267&\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM&p\\_p\\_id=com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher](https://www.iss.it/web/guest/cov19-cosa-fa-iss-varianti/-/asset_publisher/yJS4xO2fauqM/content/flash-survey-31-gennaio-2022-variante-omicron-al-99-?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId=6697267&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM&p_p_id=com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_com_liferay_asset_publisher)
201. Wang, L. ; Berger, N.A. ; Kaelber, D.C. ; Davis, P.B. ; Volkow, N.D. ; Xu, R. Tassi di incidenza ed esiti clinici dell'infezione da SARS-CoV-2 con le varianti Omicron e Delta nei bambini di età inferiore ai 5 anni negli Stati Uniti. *JAMA Pediatr.* **2022**, *176*, 811–813. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
202. Martellucci, C.A. ; Flacco, M.E. ; Soldato, G. ; Di Martino, G. ; Carota, R. ; Caponetti, A. ; Manzoli, L. Efficacia dei vaccini COVID-19 nella popolazione generale di una regione italiana prima e durante l'onda degli Omicroni. *Vaccini* **2022**, *10*, 662. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
203. Xia, S. ; Wang, L. ; Zhu, Y. ; Lu, L. ; Jiang, S. Origine, caratteristiche virologiche, evasione immunitaria e intervento delle sottolinee di Omicron SARS-CoV-2. *Transdotto del segnale. Obiettivo Ther.* **2022**, *7*, 241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
204. Dejnirattisai, W. ; Huo, J. ; Zhou, D. ; Zahradnik, J. ; Supasa, P. ; Liu, C. ; Duyvesteyn, H.M. ; Ginn, H.M. ; Mentzer, A.J. ; Tuekprakhon, A.; et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 porta a una diffusa fuga dalle risposte anticorpali neutralizzanti. *Cella* **2022**, *185*, 467-484. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

205. Shrestha, L.B. ; Foster, C. ; Rawlinson, W. ; Tedla, N. ; Bull, R.A. Evoluzione delle varianti omicroniche SARS-CoV-2 da BA.1 a BA.5: Implicazioni per la fuga immunitaria e la trasmissione. *Rev. Med. Virol.* 2022, 32, e2381. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
206. Altarawneh, H.N. ; Chemaitelly, H. ; Ayoub, H.H. Protezione dell'infezione naturale da SARS-CoV-2 contro la reinfezione con le sottovarianti Omicron BA.4 o BA.5. *medRxiv* 2022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
207. Altarawneh, H.N. ; Chemaitelly, H. ; Hasan, M.R. ; Ayoub, H.H. ; Qassim, S. ; AlMukdad, S. ; Coyle, P. ; Yassine, H.M. ; Al-Khatib, H.A. ; Benslimane, F.M.; et al. Protezione contro la variante Omicron della precedente infezione da SARS-CoV-2. *N. Inglese. J. Med.* 2022, 386, 1288–1290. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
208. Wolter, N. ; Jassat, W. ; Walaza, S. ; Welch, R. ; Moultrie, H. ; Groome, M. ; Amoako, D.G. ; Everatt, J. ; Bhiman, J.N. ; Scheepers, C.; et al. Valutazione precoce della gravità clinica della variante omicron SARS-CoV-2 in Sudafrica: uno studio di collegamento dei dati. *Lancet* 2022, 399, 437–444. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
209. Fohse, F.K. ; Geckin, B. ; Overheul, G.J. Il vaccino mRNA BNT162b2 contro la SARS-CoV-2 riprogramma sia le risposte immunitarie adattive che quelle innate. *MedRxiv* 2021. *Prestampa*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
210. Gao, Y. ; Cai, C. ; Grifoni, A. ; Müller, T.R. ; Niessl, J. ; Olofsson, A. ; Humbert, M. ; Hansson, L. ; Österborg, A. ; Bergman, P.; et al. Le cellule T ancestrali specifiche di SARS-CoV-2- riconoscono la variante Omicron. *Nat. Med.* 2022, 28, 472–476. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
211. Ledford, H. Quanto sono gravi le infezioni da Omicron? *Natura* 2021, 600, 577-578. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
212. Flacco, M.E. ; Soldato, G. ; Martellucci, C.A. ; Di Martino, G. ; Carota, R. ; Caponetti, A. ; Manzoli, L. Rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 18 mesi dopo l'infezione primaria: studio osservazionale a livello di

- popolazione. *Davanti. Sanità pubblica* 2022, 10, 884121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
213. Gagne, M. ; Moliva, J.I. ; Foulds, K.E. ; Andrew, S.F. ; Flynn, B.J. ; Werner, A.P. ; Wagner, D.A. ; Teng, I.-T. ; Lin, B.C. ; Moore, C.; et al. mRNA-1273 o mRNA-Omicron boost nei macachi vaccinati provoca un'espansione simile delle cellule B, neutralizzando le risposte e proteggendo l'Omicron. *Cella* 2022,185, 1556–1571.e18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
214. CHI. Dichiarazione intermedia sui vaccini COVID-19 nel contesto della circolazione della variante Omicron SARS-CoV-2 del gruppo consultivo tecnico dell'OMS sulla composizione del vaccino COVID-19 (TAG-CO-VAC, 2022). Disponibile online: <https://www.who.int/news/item/11-01-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition>
215. Kuhlmann, C. ; Mayer, C.K. ; Claassen, M. ; Maponga, T. ; A Hamburger, W. ; Keeton, R. ; Riou, C. ; Sutherland, A.D. ; Suliman, T. ; Shaw, M.L.; et al. Infezioni rivoluzionarie con omicrone SARS-CoV-2 nonostante la dose di richiamo del vaccino mRNA. *Lancet* 2022, 399, 625–626. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
216. Elliott, P. ; Eales, O. ; Steyn, N. ; Tang, D. ; Bodinier, B. ; Wang, H. ; Elliott, J. ; Whitaker, M. ; Atchison, C. ; Diggle, P.J.; et al. Dinamiche post-picco di un'epidemia nazionale di Omicron SARS-CoV-2 nel gennaio 2022. *Scienza* 2022, eabq4411. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
217. Boucau, J. ; Marino, C. ; Regan, J. ; Uddin, R. ; Choudhary, M.C. ; Flynn, J.P. ; Chen, G. ; Stuckwisch, A.M. ; Mathews, J. ; Liew, M.Y.; et al. Durata della diffusione del virus colturabile nell'infezione da SARS-CoV-2 Omicron (BA.1). *N. Inglese. J. Med.* 2022, 387, 275-277. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
218. Ying, B. ; Scheaffer, S.M. ; Whitener, B. Il potenziamento con vaccini mRNA o storici abbinati agli omicroni aumenta le risposte anticorpali

- neutralizzanti e la protezione contro l'infezione da B.1.1.529 nei topi. *bioRxiv* 2022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
219. Hawman, D.W. ; Meade-White, K. ; Clancy, C. ; Archer, J. ; Hinkley, T. ; Leventhal, S.S. ; Rao, D. ; Stamper, A. ; Lewis, M. ; Rosenke, R.; et al. La piattaforma di replica dell'RNA consente una risposta rapida alla variante Omicron SARS-CoV-2 e suscita una maggiore protezione nei criceti ingenui rispetto al vaccino ancestrale. *EBioMedicine* 2022, 83, 104196. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
220. Windsor, I.W. ; Tong, P. ; Lavidor, O. ; Moghaddam, A.S. ; McKay, L.G. ; Gautam, A. ; Chen, Y. ; MacDonald, E.A. ; Yoo, D.K. ; Griffiths, A.; et al. Anticorpi indotti da un ceppo ancestrale SARS-CoV-2 che neutralizzano le varianti da Alpha a Omicron BA.1. *Sci. Immunol.* 2022, 7, eabo3425. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
221. Tsumiyama, K. ; Miyazaki, Y. ; Shiozawa, S. Teoria della criticità auto-organizzata dell'autoimmunità. *PLoS ONE* 2009, 4, e8382. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
222. Levi, R. ; Azzolini, E. ; Pozzi, C. ; Ubaldi, L. ; Lagioia, M. ; Mantovani, A. ; Rescigno, M. Una dose di vaccino SARS-CoV-2 aumenta esponenzialmente gli anticorpi negli individui che si sono ripresi dal COVID-19 sintomatico. *J. Clin. Investig.* 2021, 131, e149154. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
223. Debes, A.K. ; Xiao, S. ; Colantuoni, E. ; Egbert, E.R. ; Caturegli, P. ; Gadala, A. ; Milstone, A.M. Associazione del tipo di vaccino e della precedente infezione da SARS-CoV-2 con sintomi e misurazioni degli anticorpi dopo la vaccinazione tra gli operatori sanitari. *Stagista JAMA. Med.* 2021, 181, 1660–1662. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
224. Raw, R.K. ; Kelly, C.A. ; Rees, J. ; Wroe, C. ; Chadwick, D.R. La precedente infezione da COVID-19, ma non Long-COVID, è associata ad un aumento degli eventi avversi a seguito della vaccinazione BNT162b2/Pfizer. *J. Infettare.* 2021, 83, 381–412. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
225. Menni, C. ; Klaser, K. ; Maggio, A. ; Polidori, L. ; Capdevila, J. ; Louca,



- P. ; Sudre, C.H. ; Nguyen, L.H. ; Drew, D.A. ; Merino, J.; et al. Effetti collaterali del vaccino e infezione da SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione negli utenti dell'app COVID Symptom Study nel Regno Unito: uno studio osservazionale prospettico. *Lancet* 2021,21, 939–949. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
226. Joob, B. ; Wiwanitkit, V. Viscosità prevista dopo la vaccinazione COVID-19, iperviscosità e precedente COVID-19. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2021**, 27, 10760296211020833. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
227. Zappa, M. ; Verdecchia, P. ; Spanevello, A. ; Visca, D. ; Angeli, F. Aumento della pressione sanguigna dopo il vaccino Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2. *Eur. J. Stagista. Med.* 2021, 90, 111–113. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
228. Talotta, R. I vaccini a base di RNA COVID-19 mettono a rischio malattie immuno-mediate? In risposta alla potenziale reattività incrociata antigenica tra SARS-CoV-2 e tessuto umano con un possibile legame con un aumento delle malattie autoimmuni. *Clin. Immunolo.* 2021, 224, 108665. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
229. Mathioudakis, A.G. ; Ghrew, M. ; Ustianowski, A. ; Ahmad, S. ; Prendere in prestito, R. ; Papavasileiou, L.P. ; Petrakis, D. ; Bakerly, N.D. Sicurezza e reatogenicità nel mondo reale auto-riferiti dei vaccini COVID-19: un'indagine internazionale sui destinatari del vaccino. *Vita* 2021, 11, 249. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
230. Tré-Hardy, M. ; Cupaiolo, R. ; Papeux, E. ; Wilmet, A. ; Horeanga, A. ; Antoine-Moussiaux, T. ; Della Vecchia, A. ; Beukinga, I. ; Vekemans, M. ; Blairon, L. Reatogenicità, sicurezza e risposta anticorpale, dopo una e due dosi di mRNA-1273 negli operatori sanitari sieronegativi e sieropositivi. *J. Infettare.* 2021, 83, 237-279. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
231. Kaur, R.J. ; Dutta, S. ; Bhardwaj, P. ; Charan, J. ; Dhingra, S. ; Mitra, P. ; Singh, K. ; Yadav, D. ; Sharma, P. ; Misra, S. Eventi avversi segnalati dagli studi sul vaccino COVID-19: una revisione sistematica. *Indiano J. Clin. Biochem.* 2021, 36, 427–439. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

232. Brazete, C. ; Aguiar, A. ; Furtado, I. ; Duarte, R. Eventi trombotici e vaccini COVID-19. *Int. J. Tuberc. Polmone Dis.* 2021, 25, 701-707. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
233. Garg, R.K. ; Paliwal, V.K. Spettro di complicanze neurologiche a seguito della vaccinazione COVID-19. *Neurole. Sci.* 2022, 43, 3-40. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
234. Elrashdy, F. ; Tambuwala, M.M. ; Hassan, S.S. ; Adadi, P. ; Seyran, M. ; El-Aziz, T.M.A. ; Rezaei, N. ; Lal, A. ; Aljabali, A.A. ; Kandimalla, R.; et al. Autoimmunità radici degli eventi trombotici dopo la vaccinazione COVID-19. *Autoimmune. Rev.* 2021, 20, 102941. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
235. Chen, J. ; Cai, Y. ; Chen, Y. ; Williams, A.P. ; Gao, Y. ; Zeng, J. Eventi avversi nervosi e muscolari dopo la vaccinazione COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi degli studi clinici. *Vaccini* 2021, 9, 939. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
236. Lai, C.-C. ; Chen, I.-T. ; Chao, C.-M. ; Lee, P.-I. ; Ko, W.-C. ; Hsueh, P.-R. Vaccini COVID-19: preoccupazioni oltre l'efficacia e la sicurezza della protezione. *Expert Rev. Vaccini* 2021, 20, 1013-1025. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
237. Sharma, K. ; Patel, S. ; Patel, Z. ; Patel, K.B. ; Doshi, J.S. ; Shah, D.B. ; Chokshi, P. ; Parbatani, A. ; Sharma, C. ; Patel, A.; et al. Un'analisi completa della miocardite in individui precedentemente sani dopo la vaccinazione SARS-CoV-2 (immunizzazione COVID-19). *Cureus* 2022, 14, e26851. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
238. Lee, K.M.N. ; Junkins, E.J. ; Luo, C. ; Fatima, U.A. ; Cox, M.L. ; Clancy, K.B.H. Indagare le tendenze in coloro che sperimentano cambiamenti di sanguinamento mestruale dopo la vaccinazione SARS-CoV-2. *Sci. Adv.* 2022, 8, eabm7201. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
239. Mouliou, D.S. ; Dardiotis, E. Prove attuali nei vaccini mRNA SARS-CoV-2 e rapporti avversi post-vaccinazione: noti e sconosciuti. *Diagnostics* 2022, 12, 1555. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

240. ElSawi, H.A. ; Elborollosy, A. Eventi avversi immunomediati post-vaccinazione COVID e tipi di vaccini: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Egitto J. Stagista*. 2022, 34, 44. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
241. Abas, A.H. ; Marfuah, S. ; Idroes, R. ; Kusumawaty, D. ; Fatimawali; Parco, M.N. ; Siyadatpanah, A. ; Alhumaydhi, F.A. ; Mahmud, S. ; Tallej, T.E.; et al. La variante omicronica SARS-CoV-2 può conferire l'immunità naturale contro il COVID-19? *Molecole* 2022, 27, 2221. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
242. Akkaya, M. ; Kwak, K. ; Pierce, S.K. Memoria a cellule B: Costruire due muri di protezione contro gli agenti patogeni. *Nat. Rev. Immunolo.* 2020, 20, 229-238. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
243. Miyazaki, Y. ; Tsumiyama, K. ; Yamane, T. ; Ito, M. ; Shiozawa, S. Teoria della criticità auto-organizzata e espansione delle cellule T CD4 effettori PD-1-positivi: ricerca di cellule T CD4 che inducono autoanticorpi. *Davanti. Immunolo.* 2013, 4, 87. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
244. Shiozawa, S. ; Tsumiyama, K. ; Miyazaki, Y. ; Uto, K. ; Sakurai, K. ; Nakashima, T. ; Matsuyama, H. ; Doi, A. ; Tarui, M. ; Izumikawa, M.; et al. Le cellule di aiuto follicolari T che esprimono DOCK8 appena generate oltre la criticità auto-organizzata causano il lupus eritematoso sistemico. *iScience* 2021, 25, 103537. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
245. Shrestha, N.K. ; Burke, P.C. ; Nowacki, A.S. ; Terpeluk, P. ; Gordon, S.M. Necessità della vaccinazione COVID-19 in individui precedentemente infetti. *medRxiv* 2021. Disponibile online: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v2> (consultato il 5 giugno 2021).
246. McGonagle, D.G. Gli operatori sanitari guariti dall'infezione naturale da SARS-CoV-2 dovrebbero essere esentati dai detti di vaccinazione obbligatori. *Lancet Rheumatol.* 2022, 4, e170. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

**Nota dell'editore:** MDPI rimane neutrale per quanto riguarda le rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

© 2022 dagli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).