

SARS-CoV-2, una cursa interminable entre la immunitat i l'evolució viral: lliçons apreses

Edwards Pradenas,¹ Benjamin Trinité,¹ Bonaventura Clotet^{1,2} i Julià Blanco^{1,2,3}

¹ IrsiCaixa, Campus Can Ruti, Badalona

² Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC), Vic

³ Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP), Campus Can Ruti, Badalona

Correspondència: Julià Blanco. IrsiCaixa/IGTP, Campus Can Ruti, Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Tel.: +34 934 656 374. Fax: +34 934 653 968. Adreça electrònica: jblanco@irsicaixa.es.

DOI: 10.2436/20.1501.02.229

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 14/11/2023

Acceptat: 16/11/2024

Resum

Els més de tres anys de pandèmia per COVID-19 han estat marcats per l'aportació de la tecnologia. En un temps rècord, s'han desenvolupat vacunes amb una enorme i sostinguda protecció contra la progressió a malaltia greu, mitjançada per respostes cel·lulars, però que no aconsegueixen mantenir nivells d'anticossos circulants estables, fet que limitava llur eficàcia contra la infecció. Hem après que la combinació d'immunitat natural (per infecció prèvia) i vacunal presenta avantatges funcionals, amb presència d'immunitat a les mucoses (el lloc de replicació del virus) i una major amplitud de reconeixement de diferents variants virals. Finalment, hem viscut l'evolució del SARS-CoV-2 per millorar la seva transmissibilitat i escapar del control immunitari imposat pels anticossos. Aquest fet encara provoca noves infeccions i morts en les persones vulnerables i ha obligat a desenvolupar noves vacunes adaptades a les variants virals emergents. Aquest ingent volum d'informació immunològica i virològica i les tecnologies emergents han de permetre dissenyar vacunes pancoronavirus contra diferents variants virals i administrar-les en la mucosa, on la resposta immunitària és necessària contra els virus respiratoris.

Paraules clau: coronavirus, evolució viral, immunitat cel·lular, immunitat humoral, vacunes.

A finals de desembre de 2019, es va detectar un nombre creixent de casos de pneumònia a la ciutat de Wuhan (Hubei, Xina) connectats amb el mercat majorista de marisc de Huanan, fet que suggereix un origen zoonòtic de la transmissió viral. Aviat l'Organització Mundial de la Salut (OMS) informà que l'agent causant era un nou coronavirus (SARS-CoV-2), la seqüència del qual fou compartida per científics xinesos el 10 de gener de 2020. Ràpidament, es varen confirmar les primeres morts causades per la nova malaltia (COVID-19), la transmissió del SARS-CoV-2 entre humans i la creixent presència del virus arreu del planeta, fet que va portar l'OMS a considerar la infecció com a emergència sanitària de preocupació internacional (22 de gener de 2020) i posteriorment com a pandèmia (11 de març de 2020). En aquell moment, Europa es va convertir en l'epicentre de la pandèmia amb

un nombre desbordant de casos i morts, i el món començà un període de confinaments i restriccions amb un enorme impacte social, econòmic i humà (Pradenas, 2023).

Més de tres anys més tard, després de diferents onades de COVID-19, l'OMS estima que s'han produït més de vuit-cents milions de casos confirmats d'infeccions per SARS-CoV-2 que han provocat més de set milions de morts mundialment i un considerable impacte en la morbiditat de la població. Però aquestes dades representen clarament una infravaloració, ja que diferents anàlisis calculen un excés de mortalitat de més de vint milions de persones durant la pandèmia (Pradenas, 2023).

Els canvis en la patogenicitat viral i la immunitat generada per la infecció natural i per l'ingent esforç de vacunació varen modificar les terribles imatges dels inicis de la pandèmia. La progressiva davallada en el nombre d'hos-

SARS-CoV-2, the endless race between immunity and viral evolution: Lessons learned

Abstract

The more than three years of the COVID-19 pandemic have been marked by technology. Vaccines have been developed in record time with enormous and sustained protection, mediated by cellular responses, against severe disease. However, they failed to maintain stable levels of circulating antibodies, limiting their effectiveness against infection. We have learned that the combination of natural immunity (due to previous infection) and vaccination presents functional advantages, with the presence of immunity at the mucosal level (the site of virus replication) and greater amplitude of viral variant recognition. Lastly, we have followed the evolution of SARS-CoV-2 towards improvement of its transmissibility by escaping the immune control imposed by antibodies. This factor still causes new infections and deaths in vulnerable people and has led to the development of new vaccines adapted to emerging viral variants. The huge volume of immunological and virological information which has been acquired and the emerging technologies which are being developed should make it possible to design pan-coronavirus vaccines against different viral variants and to administer them at the mucosal level, where the immune response against respiratory viruses is required.

Keywords: coronaviruses, viral evolution, cellular immunity, humoral immunity, vaccines.

pitalitzacions i morts va fer que l'OMS considerés que la pandèmia entrava en un punt de transició, per la qual cosa deixava de ser considerada preocupant i passava a ser tractada com un problema més de salut el 5 de maig de 2023 (WHO, 2023a).

El progrés científic i tecnològic ha estat clau en l'evolució de la pandèmia per COVID-19. A més de contribuir a un desenvolupament extraordinàriament ràpid de vacunes eficaces, les noves tecnologies de seqüenciament (NGS, de l'anglès *next generation sequencing*) i d'anàlisi de respostes immunitàries (mitjançant Luminex, pseudovirus, seqüenciament de cèl·lula única i aïllament d'anticossos monoclonals) han permès un seguiment en temps real de les dades epidemiològiques i una generació contínua i puntual de dades immunològiques i virològiques. El conjunt de tota aquesta informació ha estat clau per consolidar el nos-

tre coneixement sobre la immunopatogènia dels coronavirus, quins són els mecanismes de transmissió i quin és el paper de les diferents branques de la resposta immunitària en el control de la malaltia. Amb aquest nou coneixement estem obligats a avaluar els punts forts i les febleses de les estratègies de control implementades.

Immunitat contra el SARS-CoV-2 generada per la infecció natural

La majoria dels virus respiratoris produeixen infeccions agudes localitzades a les vies respiratòries superiors que són, en la majoria de casos, controlades i eliminades amb èxit pel sistema immunitari. En el cas de la infecció per SARS-CoV-2, aquest control fa que aproximadament un 40 % de les infeccions siguin asimptomàtiques i un 45 % presentin símptomes lleus (constipat, síndrome gripal). Malauradament, la falta de control immunitari fa que un 10% dels casos necessitin hospitalització (Newton *et al.*, 2016). Tant la immunitat innata i adaptativa en la mucosa com la generació d'una immunitat adaptativa sistèmica són rellevants en aquest control immunitari (Kohlmeier i Woodland, 2009).

La resposta immunitària innata és un mecanisme de defensa ràpid, potent i no específic d'antigen que precedeix i prepara l'activació de les respostes adaptatives. La resposta innata limita l'entrada, la translació, la replicació i la gemmació de les partícules virals i contribueix a identificar i eliminar cèl·lules infectades (Diamond i Kanneganti, 2022). Un dels seus principals mecanismes és l'activació dels interferons de tipus I, que és fonamental per al control de la progressió de la infecció, ja que els pacients amb autoanticossos contra aquesta citocina presenten un risc incrementat de desenvolupar una COVID-19 greu (Bastard *et al.*, 2020).

D'altra banda, la immunitat adaptativa té un paper clau en la nostra defensa contra els virus. Aquesta resposta és específica d'antigen i és capaç de generar una memòria immunològica de llarga durada, crucial per respondre de manera ràpida i efectiva a una nova exposició al patògen. Per raons històriques i funcionals, es divideix en dues branques complementàries: la immunitat cel·lular i la immunitat humoral. Tot i que la primera està governada per les cèl·lules T CD4+ i T CD8+, i la segona comprèn les cèl·lules B i els anticossos que produeixen, totes dues branques estan íntimament relacionades, de fet, una resposta T CD4+ és vital per a la generació d'una bona resposta humoral. Clàssicament, la resposta cel·lular ha

estat la resposta antiviral per excel·lència, la qual actua destruint cèl·lules infectades que presenten pèptids virals i es relaciona amb la protecció contra la disseminació viral i contra la progressió de la infecció a malaltia greu (figura 1). D'altra banda, la immunitat humoral i, en especial, els anticossos neutralitzants són capaços d'unir-se a la proteïna de l'espícula exposada en la superfície dels virions, d'aquesta manera poden ser efectius en la protecció contra la infecció, evitant l'entrada viral a través de les mucoses (Goldblatt *et al.*, 2022).

L'acció coordinada en el temps i en l'espai de les tres branques del sistema immunitari és clau per a la protecció. Una ràpida resposta T CD4+ s'associa a un millor control de la infecció i la progressió clínica i les cèl·lules T CD8+ contribueixen a una millor protecció quan els nivells d'anticossos són baixos. La infecció natural produeix respostes T CD4+ i T CD8+ que reconeixen múltiples epítops del proteoma de SARS-CoV-2, amb una forta dominància cap a la proteïna d'espícula, probablement deguda a la seva grandària i la seva elevada expressió (Sette *et al.*, 2023). En termes de resposta humoral, la resposta també és àmplia i inclou anticossos neutralitzants i no neutralitzants. Els primers són els que poden bloquejar el procés d'entrada viral i la infecció posterior per la seva capacitat d'unir-se a la proteïna d'espícula, especialment en el domini d'unió al receptor (RBD, *receptor binding do-*

main). Altres anticossos que reconeixen epítops no rellevants de l'espícula o altres proteïnes virals són considerats no neutralitzants, però poden tenir un paper rellevant en la protecció contra la progressió (figura 1) per la seva capacitat d'activar cèl·lules immunitàries a través dels receptors d'Fc (Carrillo *et al.*, 2020).

Immunitat contra el SARS-CoV-2 generada per les vacunes

Tot i que s'han desenvolupat diferents vacunes inactivades contra el SARS-CoV-2 (que contenen diferents proteïnes virals), totes les vacunes aprovades en el nostre país estan basades en el gen de la proteïna d'espícula, per tant, generen una forta resposta cel·lular i humoral contra aquesta proteïna, similar o superior en magnitud a la generada per la infecció natural. Malgrat això, la ruta intramuscular d'administració de les vacunes implica que la immunitat generada és només sistèmica i, per tant, els nivells d'IgA i de cèl·lules T específiques de SARS-CoV-2 residents en mucosa és menor en persones vacunades que en persones infectades (Pieren *et al.*, 2023). Una segona diferència afecta també l'eficàcia dels anticossos neutralitzants, ja que s'ha descrit que la resposta humoral a la infecció indueix una resposta neutralitzant de més ampli espectre que la resposta a la primovacunació, és a dir, és capaç de neutralitzar millor les diferents variants virals (Trinité *et al.*, 2021).

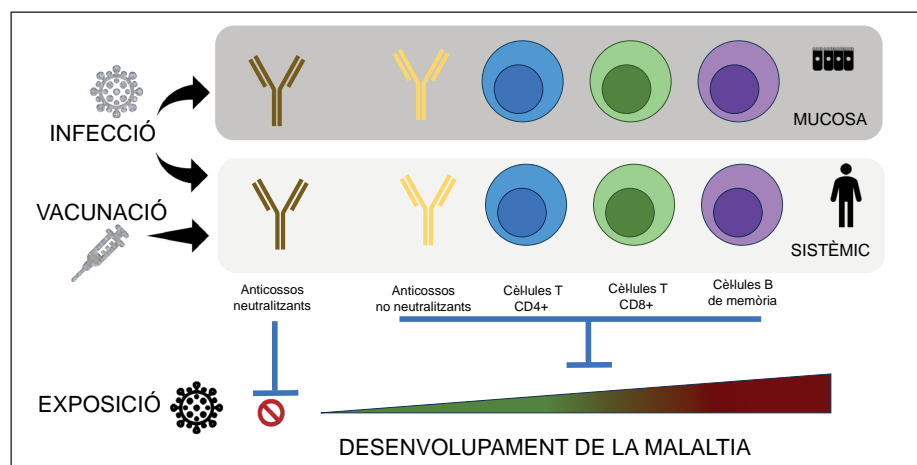


Figura 1. Resposta immunitària contra el SARS-CoV-2. Tant la infecció natural com la vacunació indueixen una potent resposta immunitària que inclou anticossos neutralitzants i no neutralitzants, respostes cel·lulars de memòria en els compartiments T CD4+, T CD8+ i en el compartiment B. A més, la infecció natural és capaç d'induir aquestes respostes en la mucosa del tracte respiratori (part superior). Els mecanismes protectors d'aquestes respostes s'il·lustren en la part inferior. Els anticossos neutralitzants poden contenir la infecció bloquejant el virus abans que infecti les cèl·lules epitelials. D'altra banda, la resta de mecanismes tenen un paper clau en el control del progrés de la malaltia, un cop la infecció s'ha establert. La coordinació de les diferents respostes és clau per a un ràpid i eficient control de la infecció i, per tant, de la simptomatologia. Elaboració pròpia.

Un últim aspecte rellevant d'aquestes diferències és la combinació de la infecció i la vacunació, un fenomen excepcionalment rellevant en la pandèmia de SARS-CoV-2 que es coneix com a *immunitat híbrida*. Aquesta immunitat es caracteritza per una major magnitud de la resposta cel·lular i una major diversitat i durada dels anticossos neutralitzants, per la qual cosa ofereix, potencialment, una millor protecció contra futures reexposicions al virus (Andreano *et al.*, 2021). Una diversificació similar de la resposta immunitària s'ha observat després de les vacunacions successives; la implementació d'una tercera dosi de vacuna va permetre millorar la magnitud i la qualitat de la resposta humoral per fer front a les noves variants virals (Muecksch *et al.*, 2022).

Efectivitat de les vacunes i la immunitat natural a la infecció

Una de les qüestions clau durant la pandèmia ha estat quins són els mecanismes que determinen l'efectivitat de la immunitat generada per la infecció natural o la de les vacunes per protegir-nos. La resposta a aquesta pregunta és polièdrica i depèn directament de la definició de *protecció* que fem servir. Aquest ha estat potser un error de comunicació en el passat, ja que ha costat distingir clarament les dues definicions que s'han utilitzat majoritàriament per descriure l'eficàcia de les vacunes: la protecció contra la infecció i la protecció contra la progressió de la infecció cap a malaltia greu. Com s'il·lustra a la figura 1, la protecció contra la infecció només està associada a la presència d'anticossos neutralitzants, mentre que la protecció contra el progrés de la infecció cap a la malaltia greu i la potencial hospitalització o mort utilitza tots els mecanismes immunitaris (resposta T i B) i és, per tant, més accentuada. Aquest fet provoca una discordança en les dades d'eficàcia i un comportament diferent al llarg del temps. Les primeres dades d'eficàcia de vacunes oferien uns valors de protecció al voltant del 90 % per a ambdues definicions, protecció contra la infecció i contra la progressió de la infecció cap a malaltia greu. Però aviat es va observar que els elevadíssims nivells d'anticossos neutralitzants induïts per les vacunes davallaven ràpidament amb el temps, fet que provocava una pèrdua d'efectivitat en la protecció contra la infecció. Contràriament, l'efectivitat per protegir contra el progrés de la infecció cap a malaltia greu, que pot comportar l'hospitalització de la persona infectada, associada a l'estabilitat de la resposta de memòria T i B, es mantenia més estable en el

temps i oferia valors al voltant del 80 % sis mesos després de la vacunació (Ferdinands *et al.*, 2022).

Finalment, el factor que ha tingut més rellevància en l'eficàcia de les vacunes és la variabilitat viral. La continua evolució del SARS-CoV-2 ha estat enormement rellevant durant la pandèmia de COVID-19 i es desenvolupa a continuació.

Estratègies virals d'escapament

Els virus es consideren les entitats biològiques més abundants i genèticament diverses del planeta i es caracteritzen per una elevada taxa de variabilitat genètica, en especial els virus ARN, com el SARS-CoV-2; tot i que els nidovirus, en què s'inclouen els coronavirus, presenten una taxa de mutació menor que altres virus ARN. Les primeres dades de seqüenciació varen suggerir que el SARS-CoV-2 adquiria aproximadament dues mutacions per mes en la població global (Harvey *et al.*, 2021). La taxa de mutació estimada del SARS-CoV-2 és d' $1,3 \pm 0,2 \times 10^{-6}$ mutacions per nucleòtid i per cycle de replicació (Amicone *et al.*, 2022). Aquest valor és menor al que podem trobar en virus ARN altament variables, com el virus de l'hepatitis C (HCV, $\approx 2,5 \times 10^{-5}$ mutacions per nucleòtid per cycle de replicació) o el virus de la immunodeficiència humana (VIH, $\approx 1,4 \times 10^{-5}$ mutacions per nucleòtid per cycle de replicació) (Ribeiro *et al.*, 2012). Aquest fet és degut a la presència d'un enzim amb activitat correctiva exoribonucleasa codificat per l'ORF14 en el genoma del SARS-CoV-2 (Sanjuán *et al.*, 2010). Aquesta activitat facilita l'eliminació i la correcció dels nucleòtids erronis durant la replicació de l'ARN, redueix la taxa mutacional i preserva la integritat del genoma viral.

Malgrat això, i probablement degut a l'altíssim nivell de replicació viral a tot el món, hem viscut una evolució viral constant, que ha permès al SARS-CoV-2 generar noves variants més transmissibles amb un major potencial d'escapament immunitari i que han donat com a resultat les successives onades d'infeccions (Lauring i Hodcroft, 2021).

Durant tota la pandèmia de COVID-19, la comunitat científica ha fet un seguiment exhaustiu de l'evolució del SARS-CoV-2 i el seu impacte en la salut pública (transmissibilitat, patogènesi, immunitat, tractaments i eines diagnòstiques). Més de quinze milions de seqüències genòmiques de SARS-CoV-2 s'han compartit en la base de dades GISAID (Khare *et al.*, 2021), fet que el converteix en un dels virus humans més seqüenciats.

Des del principi de la pandèmia es varen identificar mutacions fixades en diferents parts del genoma viral que s'estenien per diferents països. Entre les mutacions més destacades s'hi inclou un canvi d'un àcid aspàrtic per una glicina en la posició 614 de la proteïna de l'espícula viral, que apareix ja el març de 2020 i que s'ha mantingut fins a l'actualitat. Aquesta mutació confereix més estabilitat a aquesta proteïna i una capacitat infectiva més gran al virus. Altres mutacions, probablement fruit de l'adaptació del virus al nou hoste, es fixen en diferents parts del genoma viral, fet que va generar una certa complexitat a les nomenclatures científiques utilitzades (Nextstrain o Pango). Per simplificar aquesta nomenclatura, el maig de 2021, l'OMS va implementar una nomenclatura basada en lletres de l'alfabet grec (WHO, 2021) i va categoritzar les variants en funció de l'impacte potencial que poguessin tenir en la salut pública global. Així, es varen establir les variants de preocupació (VOC, *variant of concern*), variants d'interès (VOI, *variant of interest*) i variants sota vigilància (VUM, *variant under monitoring*). Des de març de 2023, l'OMS assignarà només lletres gregues a les VOC i mantindrà les VOI en llur nomenclatura científica (WHO, 2023b). La categorització es realitza un cop avaluada l'evidència de l'impacte de les mutacions en les propietats de les diferents variants, com ara llur transmissió i patogènesi, així com les conseqüències dels canvis en la situació sanitària: canvis en la resposta immunitària, diagnòstic, teràpia i vacunes. A tall d'exemple, el 29 d'agost de 2023, la situació, segons l'OMS, és la següent: no hi ha en circulació cap variant classificada com a VOC; XBB.1.5, XBB.1.16 i EG.5 són les úniques VOI, i hi ha set VUM (BA.2.75, CH.1.1, XBB, XBB.1.9.1 i XBB.1.9.2, XBB.2.3 i BA.2.86) (WHO, 2023c). A la figura 2a s'il·lustra la dimensió global de la diversitat viral al llarg de la pandèmia i es reflecteix la limitada variabilitat de les variants inicials i l'enorme diversitat de les subvariants d'òmicron, incloent-hi la subvariant BA.2.86, detectada l'agost de 2023.

Immunitat humoral com a principal factor d'evolució

L'acumulació de mutacions no s'ha produït de manera homogènia al llarg del genoma viral. Tot i que les mutacions estan presents en tots el gens, se n'observa una acumulació molt elevada al gen que codifica l'espícula i, especialment, en la regió corresponent als residus 319-541 que conté el domini d'unió al receptor

(figura 2b). Aquesta regió és la principal diana dels anticossos neutralitzants i modula el procés d'entrada viral afectant, amb altres mutacions de l'espícula i del genoma, el tropisme, la citopaticitat i la transmissibilitat (Carrillo *et al.*, 2020).

De fet, entre els factors que modulen l'evolució viral hi trobem un component viral (transmissibilitat i virulència) i un d'immunitària (escapament a anticossos neutralitzants o immunitat cel·lular). Mentre que les variants inicials es caracteritzaven per una transmissibilitat millorada respecte al virus ancestral, i una relativament moderada capacitat d'evadir les respostes immunitàries (Magiorkinis, 2023), les subvariants d'òmicron es caracteritzen per una transmissibilitat optimitzada, amb una patogenicitat menor i una capacitat admirable per escapar tant a anticossos monoclonals neutralitzants com a les respostes polyclonals induïdes per infecció prèvia o vacunes (Li *et al.*, 2022). A la figura 2c s'il·lustra aquest impacte, especialment observat amb l'aparició de la variant òmicron, que va fins i tot plantejar-se com un serotipus diferent. Aquest mecanisme d'escapament s'ha repetit dins de l'evolució viral més recent. De fet, les darreres variants, com BQ.1.1 o XBB.1.15, han evolucionat per evadir els anticossos generats per infeccions o

vacunes basades en la seva variant antecessora (BA.5).

Aquestes observacions, afegides al paper que els títols d'anticossos neutralitzants han demostrat en la protecció contra diferents infeccions virals (Ohmit *et al.*, 2011), suggereixen que la immunitat humoral és el principal factor determinant de l'evolució del SARS-CoV-2. Aquesta idea queda confirmada pel fet que s'ha posat de manifest que la immunitat humoral poblacional prediu les trajectòries evolutives del SARS-CoV-2 (Meijers *et al.*, 2023).

Immunitat cel·lular com a segona i sòlida línia de defensa

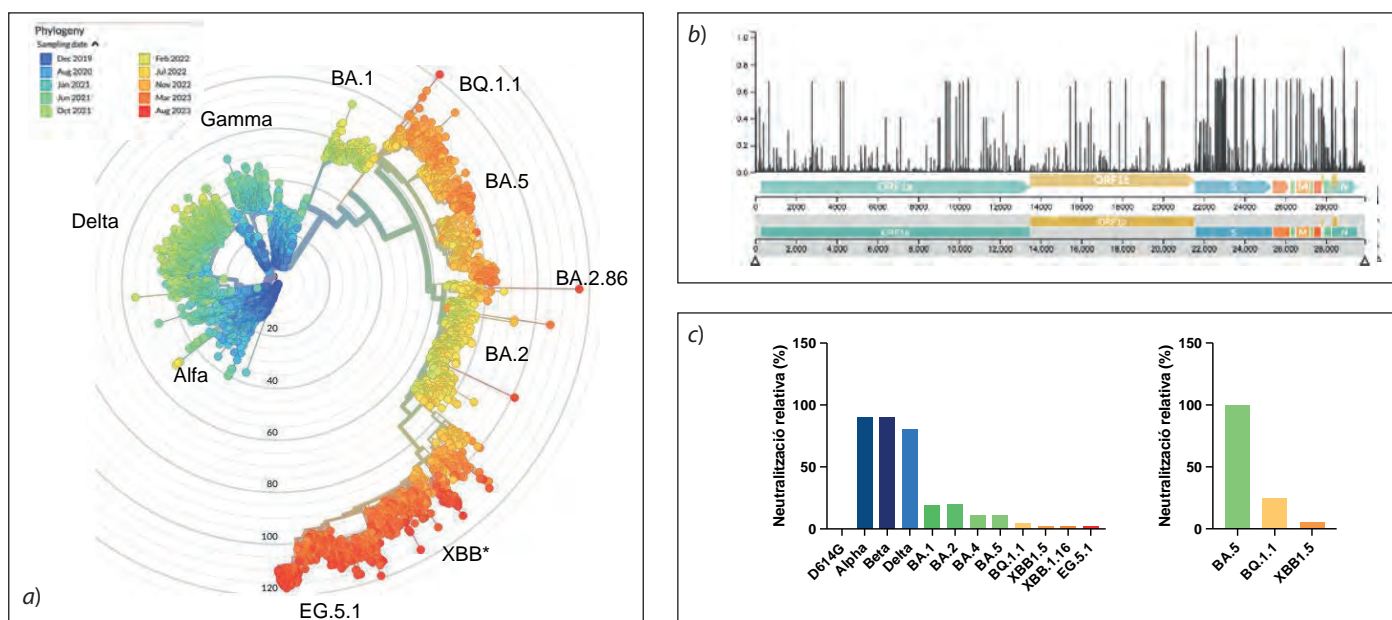
A més de l'impacte en la immunitat humoral i la capacitat de replicació del virus, les mutacions en la proteïna de l'espícula acumulades en les noves variants virals poden impactar també en la resposta cel·lular (Carabelli *et al.*, 2023), però l'impacte sembla molt menor. Tant la infecció com la vacunació, o la seva combinació, generen una resposta cel·lular robusta i amb reactivitat creuada contra les diferents variants de SARS-CoV-2, incloses les variants òmicron més transmissibles i resistents a anticossos neutralitzants (Grifoni i Sette, 2022). Aquesta observació estaria associada a la major conservació dels epítops T, dels quals

només el 3-7% es veuen afectats per les mutacions identificades fins al moment (Tarke *et al.*, 2021). En la població general, la conservació de la reactivitat T creuada s'estima en un valor proper al 80%, sense pèrdues detectables. Tot i això, s'ha reportat un impacte negatiu de la variabilitat viral en la resposta T per a algunes combinacions específiques de poblacions i variants (Tarke *et al.*, 2021). En conjunt, aquestes dades suggereixen que l'escapament a la resposta cel·lular no és el factor determinant de l'evolució viral global.

Perspectives de futur per a la COVID-19 i altres infeccions respiratòries

L'ingent conjunt de dades generat durant els últims tres anys ens permet avaluar les accions realitzades, els seus èxits, però també les seves limitacions:

- La generació de respostes humorals és la millor estratègia per induir una protecció contra la infecció. Però aquesta resposta humoral no és una barrera suficient ni duradora contra el SARS-CoV-2, que evoluciona ràpidament per escapar-ne.
- La possibilitat de dissenyar vacunes pan-coronavirus podria evitar aquest escapament, però necessitem tecnologies per



† Figura 2. Anàlisi de la variabilitat viral i el seu impacte. a) Variabilitat del genoma viral durant la pandèmia. Els colors indiquen l'escala temporal i el diàmetre indica el nombre de mutacions a cada genoma. Les principals VOC i VOI s'indiquen en la figura. b) Localització de les mutacions en el genoma viral. El nivell d'entropia (variabilitat) de cada posició s'indica per l'alçada de les barres col·locades sobre els diferents gens. c) Impacte de la variabilitat viral sobre la immunitat humoral. La capacitat neutralitzant relativa indica la pèrdua de sensibilitat a anticossos neutralitzants de les diferents variants al llarg de la pandèmia (gràfic esquerre) o en les variants posteriors a BA.5 (gràfic dret). NEXTSTRAIN, «Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with subsampling focused globally since pandemic start» (en línia), <<https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time>>, sota llicència Creative Commons Internacional 4.0, <<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>> (consulta: setembre 2023).

mantenir nivells d'anticossos neutralitzants al llarg del temps. En cas contrari, les revacunacions continuarien sent necessàries.

- La generació de respostes cel·lulars és la millor estratègia per induir una protecció contra la progressió de la infecció cap a malaltia greu. Però hem de ser conscients que aquesta estratègia té un impacte menor en la circulació viral i, per tant, s'ha de

tenir especial cura amb la població vulnerable.

- La manca de resposta immunitària en mucoses és una limitació addicional. El desenvolupament de vacunes nasals que induïen respostes en la mucosa respiratòria és un repte obert per al control del SARS-CoV-2 i altres virus respiratoris altament prevalents.

Agraïments

IrsiCaixa és una fundació privada sense ànim de lucre finançada pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i la Fundació La Caixa. La tasca de recerca és també possible gràcies a iniciatives com la gala contra la sida o #joemcorono i a entitats com Fundació Glòria Soler i el programa CBIG participat per IrsiCaixa, IRTA-CRESA, Barcelona Supercomputing Center i Grifols.

Bibliografia

- AMICONE, M. [et al.] (2022). «Mutation rate of SARS-CoV-2 and emergence of mutators during experimental evolution». *Evol. Med. Public Health*, 10: 142-155.
- ANDREANO, E. [et al.] (2021). «Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants». *Nature*, 600: 530-535.
- BASTARD, P. [et al.] (2020). «IgG autoantibodies against type I IFNs in patients with severe COVID-19». *Science*, 458: 1-19.
- CARABELLI, A. M. [et al.] (2023). «SARS-CoV-2 variant biology: Immune escape, transmission and fitness». *Nat. Rev. Microbiol.*, 21 (3): 162-177.
- CARRILLO, J. [et al.] (2020). «Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 538: 187-191.
- DIAMOND, M. S.; KANNEGANTI, T. D. (2022). «Innate immunity: The first line of defense against SARS-CoV-2». *Nat. Immunol.*, 23: 165-176.
- FERDINANDS, J. M. [et al.] (2022). «Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: Test negative, case-control study». *BMJ*, 379: e072141.
- GOLDBLATT, D. [et al.] (2022). «Correlates of protection against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease». *Immunol. Rev.*, 310 (1): 6-26.
- GRIFONI, A.; SETTE, A. (2022). «From Alpha to omicron: The response of T cells». *Curr. Res. Immunol.*, 3: 146-150.
- HARVEY, W. T. [et al.] (2021). «SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape». *Nat. Rev. Microbiol.*, 19 (7): 409-424.
- KHARE, S. [et al.] (2021). «GISAID's role in pandemic response». *China CDC Wkly.*, 3 (49): 1049-1051.
- KOHLMEIER, J. E.; WOODLAND, D. L. (2009). «Immunity to respiratory viruses». *Annu. Rev. Immunol.*, 27: 61-82.
- KONINGS, F. [et al.] (2021). «SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse». *Nat. Microbiol.*, 6: 821-823.
- LAURING, A. S.; HODCROFT, E. B. (2021). «Genetic variants of SARS-CoV-2 -What do they mean?». *JAMA*, 325 (6): 529-531.
- LI, M. [et al.] (2022). «COVID-19 vaccine development: Milestones, lessons and prospects». *Signal Transduct. Target. Ther.*, 7: 146.
- MAGIORKINIS, G. (2023). «On the evolution of SARS-CoV-2 and the emergence of variants of concern». *Trends Microbiol.*, 31 (1): 5-8.
- MEIJERS, M. [et al.] (2023). «Population immunity predicts evolutionary trajectories of SARS-CoV-2». *Cell*, 186 (23): 5151-5164.e13.
- MUECKSCH, F. [et al.] (2022). «Increased memory B cell potency and breadth after a SARS-CoV-2 mRNA boost». *Nature*, 607: 128-134.
- NEWTON, A. H. [et al.] (2016). «The host immune response in respiratory virus infection: Balancing virus clearance and immunopathology». *Semin. Immunopathol.*, 38 (4): 471-482.
- OHMIT, S. E. [et al.] (2011). «Influenza hemagglutination-inhibition antibody titer as a correlate of vaccine-induced protection». *J. Infect. Dis.*, 204 (12): 1879-1885.
- PIEREN, D. K. J. [et al.] (2023). «Limited induction of polyfunctional lung-resident memory T cells against SARS-CoV-2 by mRNA vaccination compared to infection». *Nat. Commun.*, 14: 1887.
- PRADENAS, E. (2023). *Naturally acquired and vaccine-induced neutralizing humoral responses to SARS-CoV-2*. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat de Barcelona.
- RIBEIRO, R. M. [et al.] (2012). «Quantifying the diversification of hepatitis C virus (HCV) during primary infection: Estimates of the in vivo mutation rate». *PLoS Pathog.*, 8 (8): e1002881.
- SANJUÁN, R. [et al.] (2010). «Viral mutation rates». *J. Virol.*, 84 (19): 9733-9748.
- SETTE, A. [et al.] (2023). «T cell responses to SARS-CoV-2». *Annu. Rev. Immunol.*, 41: 343-373.
- TARKE, A. [et al.] (2021). «Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals». *Cell Rep. Med.*, 2 (7): 100355.
- TRINITÉ, B. [et al.] (2021). «Previous SARS-CoV-2 infection increases B.1.1.7 cross-neutralization by vaccinated individuals». *Viruses*, 13 (6): 1135.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2021). *WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern* [en línia]. <<https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>> [Consulta: setembre 2023].
- (2023a). *Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic* [en línia]. <[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)> [Consulta: setembre 2023].
- (2023b). *Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants* [en línia]. <<https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>> [Consulta: setembre 2023].
- (2023c). *Tracking SARS-CoV-2 variants* [en línia]. <<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>> [Consulta: setembre 2023].