



Pecado antigénico original entre coronavirus comunes humanos y SARS-CoV-2: implicaciones clínicas del COVID-19

Original antigenic sin between common human coronaviruses and SARS-CoV-2: clinical implications of COVID-19.

Pecado antigênico original entre os coronavírus humanos comuns e o SARS-CoV-2: implicações clínicas da COVID-19.

Natalia Acosta-Olivera¹, María Clara Chacón-García², Lida Carolina Lesmes-Rodríguez³,
Dumar Alexander Jaramillo-Hernández^{4*}

Resumen

El objetivo fue llevar a cabo una revisión sistemática acerca del fenómeno del pecado antigénico original (OAS) en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 que presenten anticuerpos o células T de reactividad cruzada generados previamente por coronavirus humanos (HCoV) endémicos, así como las implicaciones que tiene el mismo sobre la respuesta humoral, la gravedad de la enfermedad y la eficacia de la vacunación contra el SARS-CoV-2. El protocolo PRISMA sirvió de base para la organización de la revisión sistemática. Se realizaron búsquedas de estudios en tres bases de datos científicas: NCBI, BVS y EMBASE, haciendo uso de los siguientes términos MeSH: pecado antigénico original, SARS-CoV-2, memoria inmunológica, reactividad cruzada, coronavirus humano NL63, coronavirus humano 229E y coronavirus humano OC43. Se encontraron 956 artículos utilizando el método de búsqueda. Entre ellos, 724 artículos de MEDLINE, 200 artículos de EMBASE y 28 artículos de la BVS. Para la revisión sistemática, se incluyeron 60 artículos tras eliminar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión. La memoria inmunológica generada por HCoV endémicos tiene la capacidad de inducir inmunopatología a través del pecado

- 1 Bióloga, Esp., MSc. (en curso). Facultad de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6594-7156>
 - 2 MVZ, MSc. (en curso). Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-4538>
 - 3 Bióloga, MSc., cPhD. Facultad de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-0891>
 - 4 MVZ, Esp., MSc., PhD. Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1377-1747>
- * Autor de Correspondencia: dumar.jaramillo@unillanos.edu.co

La Revista Sistemas de Producción Agroecológicos es una revista de acceso abierto revisada por pares. © 2012. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Internacional Creative Commons Attribution 4.0 (CC-BY 4.0), que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor y la fuente originales.

Consulte <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

OPEN ACCESS



antigénico original, incrementando los títulos de inmunoglobulinas (Ig) clase G o clase A de reactividad cruzada contra epítopos no neutralizantes del SARS-CoV-2, y disminuyendo la capacidad de respuesta de los anticuerpos *de novo* contra epítopos neutralizantes. El cuadro clínico puede empeorar gracias a la amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE). Finalmente, no existe evidencia de que las actuales vacunas contra el SARS-CoV-2 provoquen ADE o se vean afectada por el OAS.

Palabras Clave: células de memoria; coronavirus humanos endémicos; efecto Hoskins; memoria inmunológica; reactividad cruzada.

Abstract

Aim was to conduct a systematic review on the original antigenic sin (OAS) phenomena in coronavirus 2019 patients who present antibodies or cross-reactivity T cells previously generated by endemic human coronaviruses (HCoV), as well as the implications on the humoral response, disease severity, and vaccination efficacy. This systematic review was structured following PRISMA protocol, the search was made in three databases: NCBI, BVS, and EMBASE following the next terms: Original antigenic sin, SARS-CoV-2, immunological memory, cross-reactivity, human coronavirus 229E, human coronavirus NL63, and human coronavirus OC43. 956 scientific papers were recovered through the searching strategy. Among them, 724 MEDLINE articles, 200 EMBASE articles, and 28 BVS articles. Then, the duplicates were removed, followed by the implementation of the inclusion and exclusion criteria. 60 articles that fit the systematic review were included. The immunological memory generated by endemic HCoV has the capacity to induce immunopathology through OAS, increasing immunoglobulins (Ig) class G or class titles describing cross-reactivity with non-neutralizing epitopes of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 and decreasing *de novo* antibodies response against neutralizing epitopes. The clinical picture can be worse thanks to antibody-dependent enhancement (ADE). Finally, there is no evidence that existing SARS-CoV-2 vaccines induce ADE or are influenced by OAS.

Keywords: Cross-reactivity; Endemic human coronaviruses; Hoskins effect; Immunological memory; Memory cells.

Resumo

O objetivo foi realizar uma revisão sistemática sobre o fenômeno do pecado antigênico original (OAS) em pacientes com coronavírus 2019 que apresentam anticorpos ou células T de reatividade cruzada previamente gerados por coronavírus humanos endêmicos (HCoV), bem como as implicações na resposta humoral, gravidade da doença e eficácia da vacinação. Essa revisão sistemática foi estruturada de acordo com o protocolo PRISMA e a pesquisa foi feita em três bancos de dados: NCBI, BVS e EMBASE, seguindo os seguintes termos: Original antigenic sin, SARS-CoV-2, immunological memory, cross-reactivity, human coronavirus 229E, human coronavirus NL63, and human coronavirus OC43. 956 artigos científicos foram recuperados por meio da estratégia de busca. Entre eles, 724 artigos do MEDLINE, 200 artigos do EMBASE e 28 artigos do BVS. Em seguida, as duplicatas foram removidas, seguidas pela implementação dos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos 60 artigos que se enquadram na revisão sistemática. A memória imunológica gerada pelo HCoV endêmico tem a capacidade

de induzir a imunopatologia por meio de OEA, aumentando as imunoglobulinas (Ig) classe G ou títulos de classe que descrevem a reatividade cruzada com epítopos não neutralizantes do coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave e diminuindo a resposta de novos anticorpos contra epítopos neutralizantes. O quadro clínico pode piorar graças ao aprimoramento dependente de anticorpos (ADE). Por fim, não há evidências de que as vacinas existentes contra o SARS-CoV-2 induzam a ADE ou sejam influenciadas pela OAS.

Palavras-Chave: Células de memória; Coronavírus humano endêmico; Efeito Hoskins; Memória imunológica; Reatividade cruzada.

Introducción

Los coronavirus (CoV) son miembros de la familia de los virus ARN monocatenarios que circulan en un amplio rango de especies animales (Ma et al., 2020). Los coronavirus humanos (HCoV) endémicos, son conocidos por circular constantemente a nivel mundial, causando enfermedad moderada del tracto respiratorio superior (Grimwood et al., 2020), y son distribuidos en dos genogrupos: los alfa coronavirus (α -CoV) (coronavirus humano 229E (HCoV-229E) y coronavirus humano NL63 (HCoV-NL63)) (Shrock et al., 2020), y los beta coronavirus (β CoV) (coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43) y coronavirus humano HKU1 (HCoV-HKU1)) (McNaughton et al., 2022). Sin embargo, los coronavirus no fueron considerados altamente patógenos hasta el año 2002, cuando ocurrió el primer brote de coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Diez años después, otro coronavirus altamente patógeno emergió en los países de Medio Oriente: el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (Cui et al., 2019).

En diciembre del 2019 surgió el coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2); su rápida transmisión causó la pandemia por CoV más grande en la historia documentada, ocasionando millones de muertes y grandes pérdidas económicas (Banarrjee et al., 2021). El SARS-CoV-2 se encuentra dentro del grupo de los β CoV, junto con HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV y SARS-CoV (Buckley et al., 2022). Es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la cual se presenta con síntomas

moderados como fiebre, tos y mialgia, o severos, como el síndrome de distrés respiratorio agudo, llevando una alta tasa de mortalidad (Jiang et al., 2020).

La entrada de los CoV a la célula se encuentra mediada por la proteína de espícula (S) viral, encargada de la adhesión y fusión del virus, que es el primer blanco hacia el cual se dirigen los anticuerpos neutralizantes del paciente (Wec et al., 2020). En cuanto al SARS-CoV-2, tanto los péptidos de la proteína espícula ("spike" -S) como los de la proteína nucleocápside (N) pueden desencadenar una respuesta inmunológica primaria (Khan et al., 2020). Comparando la homología estructural de ambas regiones inmunogénicas del SARS-CoV-2 (proteínas S y N) con las mismas regiones encontradas en los otros HCoV, se sugiere que las células o linfocitos B de memoria capaces de expresar anticuerpos de reacción cruzada pueden preexistir en pacientes con COVID-19 (Aguilar-Betrones et al., 2021; Tso et al., 2021; Souris et al., 2022).

Los linfocitos B de memoria ya existentes, promovidos por HCoV antigenéticamente relacionados, proveen protección rápida frente la infección por SARS-CoV-2 al producir anticuerpos de reacción cruzada gracias a su memoria inmunológica (Jiang et al., 2020). Sin embargo, esa inmunidad preexistente puede generar patología, como es el caso del pecado antigenético original (*original antigenic sin-OAS*), fenómeno que se produce cuando, tras exponerse dos veces a una versión antigenética diferente del mismo virus, el sistema inmunitario crea anticuerpos con menor potencia y especificidad (Vatti, 2017; Reina, 2022).

Adicionalmente, la producción de los anticuerpos de reacción cruzada subneutralizantes ya descritos, exacerba la respuesta inflamatoria y facilita la entrada del virus a las células huésped (Roncati y Palmieri, 2020), por medio del contacto con los receptores Fc o del complemento. Estos desencadenan transducciones de señales que liberan citoquinas inflamatorias, generan estallido oxidativo y citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, proceso conocido como amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent enhancement-ADE*) (Ajmeriya et al., 2022).

Aunque los individuos que han estado expuestos previamente al SARS-CoV han mostrado una respuesta significativa de anticuerpos de reacción cruzada al SARS-CoV-2, debido a la alta conservación de secuencias (90%) entre las subunidades funcionales S2 de la proteína S de ambos virus (Ly et al., 2020), en total sólo se han reportado un poco más de 10.000 casos de MERS-CoV y SARS-CoV globalmente. Por esto, desde un punto de vista poblacional, el efecto de la infección previa por SARS-CoV en la pandemia por COVID-19 sería insignificante (Ma et al., 2020). Lo anterior difiere a lo que sucede con los HCoV endémicos, responsables globalmente del 15 al 30% de resfriados comunes (Barnes et al., 2020), que han demostrado generar una respuesta inmune de células T reactivas al SARS-CoV-2 en pacientes no infectados previamente, gracias a los anticuerpos generados frente a HCoV-NL63 y HCoV-OC43 (Steiner et al., 2020).

Tanto las células T ayudadoras (T CD4+), como las citotóxicas (T CD8+), son críticas para generar control y proporcionar mecanismos de ayuda para aumentar la resistencia a la infección y reinfección viral (Moss, 2022). Se ha documentado que las respuestas de T CD8+ de reactividad cruzada pueden participar en la inmunidad protectora parcial y en la inmunopatología del virus (Buggert et al., 2020). Estudios en primates han demostrado que las T CD8+ son un componente adaptativo fundamental para hacer frente al SARS-CoV-2 y erradicarlo rápidamente, mientras que las T CD4+ son

necesarias para inducir respuestas de anticuerpos (Israelow et al., 2021). Además, el desgaste repetido de las T CD8+ de memoria específicas del virus, tras sucesivas infecciones y vacunaciones, puede acabar provocando un deterioro de la inmunidad protectora contra el virus original (Rijkers y van Overveld, 2021).

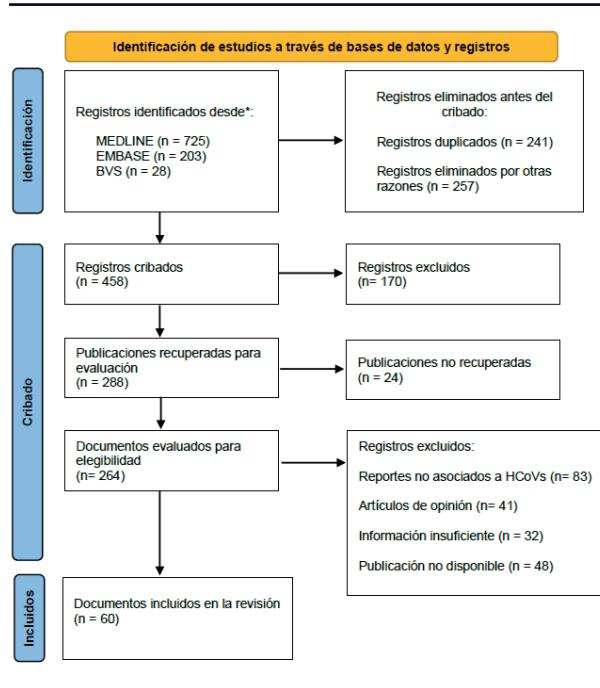
Teniendo en cuenta que el OAS ha demostrado empeorar el cuadro clínico y genera un impacto negativo en el desarrollo de nuevas vacunas frente diversas enfermedades virales -influenza, dengue, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras- (Cao et al., 2020) y los reportes sobre pacientes infectados previamente por HCoV que presentaban una respuesta de linfocitos T de reacción cruzada y de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 (Grifoni et al., 2020; Aguilar-Bretón et al., 2021), el objetivo de esta revisión sistemática es analizar el fenómeno del OAS en pacientes con reactividad cruzada a COVID-19 previamente expuestos a HCoV, y las implicaciones que tiene sobre la respuesta humorada y la severidad de la enfermedad.

Aproximación a la información científica del pecado antigenico y otros fenómenos inmunológicos entre HCoV y SARS-CoV-2

La revisión sistemática siguió el protocolo PRISMA (<https://prisma-statement.org/>) validado para este tipo de estudios (Figura 1). Las fuentes de información para la búsqueda de manuscritos se basaron en tres bancos de datos científicos: NCBI (PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), BVS (<https://bvsalud.org/es/>) y EMBASE (<https://www.embase.com/landing?status=grey>). Dentro de las estrategias de búsqueda los términos incluidos fueron MeSH y libres y se emplearon tanto en español como en inglés. El único término libre de esta revisión sistemática es “pecado antigenico original” (*original antigenic sin*), los demás términos MeSH fueron los siguientes: “SARS-CoV-2”, “memoria inmunológica” (“immunological memory”), “reactividad cruzada” (“cross reactivity”), “coronavirus humano 229E” (“human Corona-

virus 229E"), "coronavirus humano OC43" ("human Coronavirus OC43"), "coronavirus humano NL63" ("human Coronavirus NL63") y "Beta coronavirus" ("Betacoronaviruses").

Figura 1. Selección de estudios según el protocolo de revisión sistemática PRISMA 2020. Elaboración propia.



Para los criterios de elegibilidad, la búsqueda de artículos se realizó de forma general en las tres plataformas científicas, seleccionando artículos de títulos temáticos apropiados con las palabras clave establecidas en la búsqueda sistemática, con fecha de publicación entre el 2017-2024, entre estos: reportes, estudios de casos o artículos que experimentalmente evaluaron o presentaron reacciones de protección cruzada entre HCoVs y SARS-CoV-2. Y estudios de casos en pacientes con reactividad cruzada a COVID-19 que generaron una respuesta humoral de patogenicidad. Para la selección de estudios se crearon dos equipos de trabajo que, utilizando las palabras clave, examinaron los resúmenes y títulos de manuscritos encontrados en las bases de datos. Después de verificar la información, se trajeron, leyeron y analizaron

completamente los artículos e informes, evaluándolos según los criterios de inclusión y exclusión. Por último, se eliminaron los registros duplicados.

Al realizar las actividades señaladas anteriormente, Se encontraron 956 artículos utilizando el método de búsqueda. Entre ellos, 725 artículos de MEDLINE, 203 artículos de EMBASE y 28 artículos de la BVS. Posterior a eso, se detectaron 241 artículos duplicados y se registraron 458 artículos cribados. Se excluyeron 170 artículos por no tener relación con HCoV y se recuperaron 288 artículos para evaluación; por otro lado, 24 artículos fueron publicaciones no recuperadas. Tras el proceso de selección inicial basado en resúmenes y títulos, se eligieron 264 artículos para una revisión completa. De estos, 204 fueron descartados debido a su falta de relevancia con los objetivos de la investigación, información insuficiente, y por ser artículos de opinión. Finalmente, se incluyeron 60 artículos para esta revisión sistemática (Figura 1).

La información obtenida se organizó bajo los siguientes subtítulos: pecado antigénico original y estimulación de las células B previamente activadas a través del fenómeno de back-boosting. La memoria inmunológica generada por HCoV desencadena patrones anormales de seroconversión durante la infección por SARS-CoV-2, mecanismo fisiopatológico que desencadena el fenómeno de amplificación de la infección mediada por anticuerpos (ADE). El fenómeno del pecado antigénico original en relación con la eficacia de la vacunación contra el SARS-CoV-2 y las nuevas variantes del virus.

Pecado antigénico original (OAS) y la estimulación de las células B previamente activadas a través del fenómeno de back-boosting

El concepto de OAS es un fenómeno descrito por Thomas Francis en 1960, quien investigó la respuesta a la revacunación contra la influenza, y acuñó un término de carga teológica para describir un fenómeno biológico (Reina et al., 2022). La idea central se sintetizó como "la primera gripe es para siempre" (*First flu is forever*), explicando que la pri-

mera infección en la vida puede influir en la protección futura contra los virus de la influenza. (Roncati y Palmieri, 2020). Para esto se basó en su observación donde los títulos de ensayo de inhibición de la hemaglutinación de la gripe fueron más altos contra las cepas de la gripe estacional a las que se habían expuesto por primera vez cohortes de edad específicas (Rijkers y van Overveld, 2021). La confirmación de su hipótesis mostró que aquellos que recibieron una revacunación tenían una respuesta inmunitaria de anticuerpos más baja que los no vacunados previamente (Zhang et al., 2019).

Este fenómeno, conocido también como "efecto Hoskins" o "paradoja de Hoskins", implica una interacción antigénica o una interferencia negativa. Esto ocurre cuando al vacunarse nuevamente con cepas de la gripe que son antigenicamente diferentes del virus, el sistema inmunitario tiende a reaccionar principalmente con anticuerpos que ya existen debido a una especie de "pereza" inmunológica, en lugar de generar en mayor cantidad los nuevos anticuerpos provocados por la vacuna reciente, lo que reduce la efectividad de la protección ante una segunda respuesta inmune (Pillai, 2022).

El concepto tiene implicaciones extremas; un organismo entra en contacto con un hipotético primer virus, el cuerpo no tiene una exposición previa a este virus, entonces puede establecer una respuesta primaria, mediante un proceso lento e intrincado de identificación de un antígeno de un virus y desarrollar la respuesta inmune clásica a través de componentes innatos y adaptativos con el objetivo de activar las defensas tanto celulares como humorales para combatir el virus (Reina, 2022). La posterior exposición al virus provoca una respuesta secundaria amplificada, en la que el organismo responde mucho más rápido ante la señal de un antígeno conocido (Rijkers y van Overveld, 2021).

Sin embargo, en el OAS, si un individuo se expone a un genotipo muy similar al del virus pionero, el sistema inmunitario puede identificar erróneamente los antígenos del primer virus encontrado, y pasar a una respuesta de memoria clásica que produce

anticuerpos de reacción cruzada específicos del primer virus, ineficaces frente al nuevo patógeno (Brown y Essigmann, 2021). El resultado es que la respuesta inmunológica puede ser inadecuada contra la nueva cepa, debido a que el sistema inmunitario no se adapta y en su lugar confía en su memoria para montar una respuesta (Roncati y Palmieri, 2020).

Se ha documentado que el OAS ocurre en varias enfermedades infecciosas tanto en animales como en humanos, incluyendo la influenza humana, el dengue y el VIH (Zhang et al., 2019). El OAS tiene especial relevancia para entender la fisiopatología de las infecciones por SARS-CoV-2 que conducen al COVID-19 (Rijkers y van Overveld, 2021). Según los reportes, los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan niveles más elevados de anticuerpos contra regiones conservadas de la proteína S de los β -HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, desencadenando el proceso de *Back-boosting* (Brown y Essigmann, 2021).

El término *Back-boosting* se refiere a la activación de células B de memoria contra secuencias conservadas de proteínas relacionadas de diferentes virus o bacterias (Rijkers y van Overveld, 2021). Este proceso puede considerarse una variación del OAS, desde una perspectiva diferente. Los linfocitos B de memoria potenciados por la exposición o vacunación contra el SARS-CoV-2 serían linfocitos B de memoria inducidos por β -HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 circulantes (McNaughton et al., 2022). Se ha reportado una relación inversa entre la exposición previa a los β CoV humanos y la generación de anticuerpos frente al SARS-CoV-2, mencionando la reducción de la respuesta inmunitaria humorada de novo y la aparición de OAS en pacientes con inmunidad preexistente contra los CoV relacionados (Brown y Essigmann, 2021). Igualmente, se han reportado estudios que concluyen que pacientes COVID-19 no vacunados con infección previa de HCoV-229E (Lesmes-Rodríguez et al., 2023) o coinfección subyacente de α -CoV humanos (HCoV-229E y HCoV-NL63) podrían padecer un COVID-19 grave posiblemente debido al OAS (Lesmes-Rodríguez et al., 2024).

La memoria inmunológica generada por HCoV desencadena patrones anormales de seroconversión durante la infección por SARS-CoV-2

La inmunidad adaptativa debe ser altamente específica al antígeno y proveer protección a largo plazo, debido a su capacidad de crear una memoria inmunológica que puede proteger al paciente frente a una nueva infección del virus. Esta se encuentra mediada por las células B y T, que reconocen pequeños fragmentos o epítopos en los antígenos blanco (Patel et al., 2021). Durante la infección por SARS-CoV-2, los epítopos reconocidos por las células B, incluyendo los dominios funcionales de la subunidad 1 (S1) y subunidad 2 (S2) de la proteína S, el dominio N-terminal, el dominio de unión al receptor (RBD), parte esencial del S1 y la proteína N del virus, se convierten en los principales blancos de los anticuerpos (McNaughton et al., 2022). Por otro lado, los linfocitos T CD8+ y T CD4+ identifican epítopos asociados a partículas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y clase II, respectivamente, que se encuentran en la membrana de las células presentadoras de antígenos (Reche, 2020).

Durante una infección primaria, los T CD8+ son activados mediante el complejo epítopo-MHC-I, reconocido por el receptor de linfocitos T específico (TCR). Esta interacción genera T CD8+ de memoria y efectores (citotóxicos-CTL), capaces de lisar células infectadas mediante la secreción de citoquinas y enzimas líticas (Patel et al., 2021). La secreción de interferones humanos tipo I (IFNI) aumenta la respuesta de los linfocitos T CD8+ contra los virus; sin embargo, se ha observado que el virus que produce COVID-19 posee proteínas no estructurales que reducen la respuesta de IFNI en células infectadas. Esto podría explicar la débil respuesta de las células T citotóxicas en pacientes positivos (Sánchez-Zuno et al., 2021), incluso cuando se han reportado epítopos inmunogénicos detectados por linfocitos T CD8+ de memoria, generados por HCoV en individuos no expuestos previamente al SARS-CoV-2 (Quiros-Fernandez et al., 2021).

Por el contrario, el virus o fragmentos de este son reconocidos por las células presentadoras de antígenos y presentados por medio del MHC II a los T CD4+, fundamentales para mediar la selección y supervivencia de células B que se diferenciarán, ya sea en células plasmáticas especiales capaces de producir anticuerpos de gran afinidad o en células B de memoria capaces de reactivarse rápidamente en el futuro (Patel et al., 2021). Significativamente, la reacción de los linfocitos T CD4+ y la creación de anticuerpos neutralizantes son interdependientes, lo que hace que la activación de los T CD4+ durante la infección sea esencial para dirigir la formación de respuestas de anticuerpos de gran afinidad y potencialmente neutralizantes (Braun et al., 2020). En general, los pacientes con COVID-19 parecen desarrollar una respuesta robusta de T CD4+ y, como es reportado por Grifoni et al., hasta el 50% de individuos afectados por COVID-19 pueden presentar reacción cruzada de células T CD4+ (Grifoni et al., 2020).

Dicha reactividad cruzada ha sido confirmada por Steiner et al. que reportó la primera evidencia de linfocitos T de reacción cruzada generadas por la exposición previa a HCoVs en pacientes COVID-19, con una correlación en la reacción de células T CD4+ y T CD8+ en contra del SARS-CoV-2 y HCoV-229E y -OC43 (Steiner et al., 2020). Adicionalmente, Loyal et al. determinaron que existe protección cruzada de T CD4+ de HCoV frente a la subunidad S2 del SARS-CoV-2, protección que se ve disminuida con la edad, lo cual explicaría la deficiencia del sistema inmune para mantener una protección cruzada de células T, pudiendo contribuir al incremento de la susceptibilidad de adultos mayores al COVID-19 (Loyal et al., 2021).

Por otro lado, la respuesta de anticuerpos a nuevos agentes microbianos se caracteriza por la aparición temprana de inmunoglobulinas (Ig) clase M (IgM), seguido por una respuesta de anticuerpos Ig clase G (IgG) e Ig clase A (IgA) con un patrón de conmutación isotípica clásico de una infección primaria (Beretta et al., 2020). Sin embargo, diversos estudios han reportado patrones no convencionales de seroconversión frente a la infección prima-

ria con SARS-CoV-2 (Tabla 1), donde se presenta una respuesta de IgG anterior a la respuesta de IgM o una respuesta sincrónica de ambos anticuerpos (Crowley et al., 2021; Miyara et al., 2022). Este fenómeno surge debido a la existencia de superficies inmunogénicas conservadas (epítopos) entre el SARS-CoV-2 y los HCoV, las cuales durante la infección primaria con SARS-CoV-2, son reconocidas por células B de memoria previamente generadas por HCoV (Nguyen-Contant et al., 2020).

Tabla 1. Evidencia experimental de las respuestas de reactividad cruzada de linfocitos T e inmunoglobulinas hacia HCoV en la infección primaria por SARS-CoV-2

Tipo de estudio	Participantes	Métodos	Hallazgos	Referencia
Reactividad cruzada de células T				
Cohortes	11 pacientes COVID-19+, 11 pacientes COVID-19+ recuperados y 12 individuos sanos no expuestos	Determinación de IgG por medio de un ensayo ELISA competitivo y análisis de citometría de flujo de los linfocitos T reactivos a la proteína S del SARS-CoV-2 y de los HCoV -229E y -OC43	Se detectó la respuesta temprana de T CD4+ reactivas a SARS-CoV-2 en 7 de 11 pacientes COVID-19+, de los cuales, 4 tuvieron reacción simultánea en contra de los HCoV -229E y -OC43	(Steiner et al., 2020)
Caso control	20 donadores sanos y 20 pacientes COVID-19 +	Se analizaron y testearon <i>mega-pools</i> de epítopos para detectar las respuestas específicas de células T a cada una de las 25 proteínas codificadas en el genoma del SARS-CoV-2	Se detectaron T CD4+ reactivas a SARS-CoV-2 en 40 al 60% de individuos no expuestos al virus, sugiriendo reactividad cruzada entre los HCoV -OC43 y -NL63 y el SARS-CoV-2	(Grifoni et al., 2020)
Transversal	27 epítopos derivados del proteoma del SARS-CoV-2, encontrados en el banco de datos ProteoGenix	Se realizaron ensayos de estimulación - estabilización y finalmente se evaluó por medio de citometría de flujo la capacidad de los epítopos de estimular e inducir la expansión de T CD8+ aisladas de pacientes no expuestos al SARS-CoV-2	Los epítopos testeados fueron capaces de estabilizar las moléculas de HLA e inducir la activación de T CD8+ naïve, de memoria y efectoras en pacientes sanos no expuestos al SARS-CoV-2	(Quiros-Fernández et al., 2021)
Transversal	68 donadores sanos y 8 pacientes COVID-19 +	Se utilizaron células mononucleares de sangre periférica estimuladas con la glicoproteína S del SARS-CoV-2 para evaluar la capacidad de respuesta de los linfocitos T de donantes y pacientes sanos. Los T CD4+ reactivas al antígeno se identificaron por la coexpresión de 4-1BB y CD40L. El estudio también incluyó una prueba ELISA anti-SARS-CoV-2 IgG utilizando un kit comercial para validar la seronegatividad del SARS-CoV-2 en los donantes sanos	El estudio halló evidencia de reactividad cruzada de las células S reactivas a HCoV con las células S2 reactivas al SARS-CoV-2, sugiriendo que la preexistencia de células T reactivas al SARS-CoV-2 en individuos seronegativos al SARS-CoV-2 tiene su origen en respuestas inmunitarias previas a los HCoV endémicos. Igualmente, el estudio halló una correlación entre las respuestas de T CD4+ para S2 de SARS-CoV-2 y HCoV	(Loyal et al., 2021)
Reactividad cruzada de inmunoglobulinas				
Cohortes	50 donadores sanos, 165 pacientes COVID-19+ recuperados, 42 pacientes COVID-19+ internados en UCI y 22 pacientes COVID-19+ asintomáticos	Por medio de un ELISA indirecto se midieron las respuestas de IgG al RBD y la proteína S del SARS-CoV-2, así como a la proteína S de los HCoV -229E, -NL63, -HKU1 y -OC43. Posteriormente se estimó la actividad neutralizante de los anticuerpos presentes en la muestra llevando a cabo un ensayo de competencia MSD-ACE2	Los individuos con resultados falsos a COVID-19 tienen una menor respuesta de anticuerpos de novo al RBD del SARS-CoV-2, una región menos conservada entre betacoronavirus. En contraste, la respuesta de novo a la región más conservada de la espícula (S2) no fue significativamente diferente entre individuos sanos, asintomáticos o fatales	(McNaughton et al., 2022)

Tipo de estudio	Participantes	Métodos	Hallazgos	Referencia
Transversal	Suero de 175 pacientes COVID-19+, suero de 76 donantes sanos y 3 frascos de inmunoglobulina intravenosa	Aislamiento de IgG por medio de cromatografía en columna y determinación de los títulos de anticuerpos neutralizantes al medir la inhibición del efecto citopático	En la mayoría de los pacientes COVID-19+, se produjo una respuesta de anticuerpos IgG antes que una respuesta IgM. Además, la reactividad IgG contra el HCoV se detectó precozmente en la mayoría de los pacientes, antes de que la IgG anti-SARS-CoV-2 fuera visible	(Miyara et al., 2022)
Cohortes	152 pacientes COVID-19+, 10 pacientes COVID-19+ asintomáticos, 38 mujeres COVID-19+ no vacunadas, 50 mujeres vacunadas, 37 pacientes sanos vacunados, 16 donadores sanos y 38 sueros prepandémicos	Se recuperaron del Protein Data Bank las proteínas S de los siguientes virus: SARS-CoV-2, -229E, -OC43, -NL63, HKU1. Se realizaron ensayos de neutralización haciendo uso de anticuerpos (IgG, IgA e IgM) purificados	Aunque todos los isotipos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 fueron estimulados, sólo las respuestas de IgA e IgG que se potenciaron de forma robusta fueron contra HCoV y únicamente entre individuos infectados naturalmente, no en individuos vacunados. Las respuestas de reacción cruzada a HCoV reconocieron principalmente la región más conservada del SARS-CoV-2 (S2) y fueron no neutralizantes	(Crowley et al., 2021)
Cohortes	155 sueros de pacientes COVID-19+ y 188 sueros prepandémicos	Se perfilaron los anticuerpos IgG anti-proteína S y subunidades S1, S2 y de RBD contra el SARS-CoV-2 y contra 4 HCoV (-OC43, -HKU1, -NL63, -229E)	Los pacientes COVID-19+ demostraron un incremento significativo de niveles de IgG anti-SARS-CoV-2 tempranamente, los cuales estuvieron altamente relacionados con las IgG en contra de la proteína S de los HCoV -OC43 y -HKU1, así como con un aumento en la severidad de la enfermedad	(Wang et al., 2022)
Transversal	186 sueros de pacientes COVID-19, los cuales se agruparon de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Grupo 1: 94 pacientes asintomáticos y Grupo 2: 92 pacientes con enfermedad grave, sin vacunación	Se perfilaron los anticuerpos IgG anti-proteína N contra el SARS-CoV-2 y los 4 HCoV. (-OC43, -HKU1, -NL63, -229E)	Los pacientes con signos graves de COVID-19+ demostraron una correlación significativa en relación con los niveles de IgG en contra de la proteína N de HCoV-229E	(Lesmes-Rodríguez et al., 2023)
Transversal	93 sueros de pacientes COVID-19 se agruparon de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Grupo 1: 23 pacientes asintomáticos. Grupo 2: 24 pacientes con signos moderados. Grupo 3: 24 pacientes en UCI. Grupo 4: 22 pacientes fallecidos, sin vacunación	Se perfilaron los anticuerpos IgG anti-proteína N contra HCoV-NL63 y HCoV-HKU1	La coinfección subyacente de HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 se asoció al padecimiento de signos clínicos severos de COVID-19	(Lesmes-Rodríguez et al., 2024)

Nota. ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2, COVID-19+: diagnóstico positivo a la enfermedad por coronavirus 2019, HCoV: coronavirus humanos, HLA: sistema del antígeno leucocitario humano, IgA: inmunoglobulina A, IgG: inmunoglobulina G, IgM: inmunoglobulina M, Naive: inexpertas, S: proteína de espícula "spike"; S1: dominio funcional subunidad 1 de la proteína S, S2: dominio funcional subunidad 2 de la proteína S, RDB: dominio de unión al receptor presente en la subunidad S1 de la proteína S, SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo. T CD4+: linfocitos T ayudadores, T CD8+: linfocitos T citotóxicos, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Como consecuencia, incrementan significativamente las concentraciones (títulos) de IgG o IgA de reactividad cruzada contra epítopos no neutralizantes, como la subunidad S2, mientras disminuye la respuesta de anticuerpos de novo contra epítopos neutralizantes, como la subunidad S1, un evento asociado a pacientes COVID-19 con desenlace fatal (McNaughton et al., 2022). Finalmente, las células B de memoria desarrolladas a partir de infecciones previas por HCoV pueden haber contribuido a la primera respuesta de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, como al reclutamiento acelerado de células B inexpertas ("naive") tras la exposición al virus, siendo el balance neto de ambas respuestas determinante del resultado clínico de la infección (Beretta et al., 2020).

Mecanismo fisiopatológico que desencadena el fenómeno de amplificación de la infección mediada por anticuerpos (ADE)

ADE hace referencia a la existencia de anticuerpos de memoria de reacción cruzada contra CoV relacionados, y estos no protegen, sino que potencian la infección de otros HCoV (Jiang et al., 2020). La hipótesis del ADE en SARS-CoV-2 se ha visto reforzada por los hallazgos de un estudio que analizó la cinética viral y la respuesta de los anticuerpos en pacientes con COVID-19, en el que se observó que los anticuerpos neutralizantes o subneutralizantes preexistentes contra las proteínas de superficie virales que se generaron durante una infección anterior por otros HCoV, puede promover el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula del hospedero e intensificar el proceso inflamatorio durante una infección secundaria con cualquier virus relacionado con el antígeno (Steiner et al., 2020).

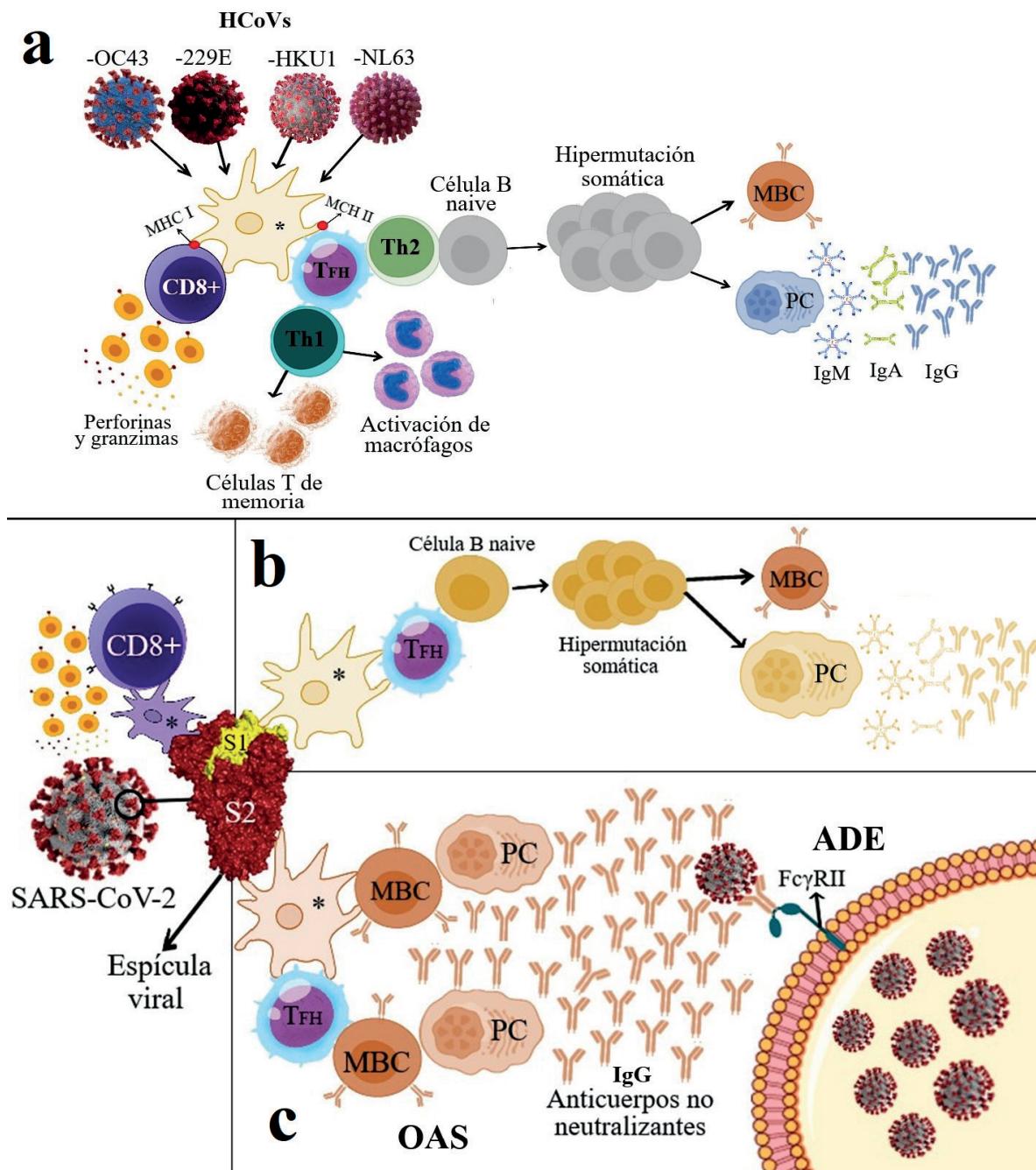
Hawkes (1964) introdujo la idea de ADE tras demostrar que varios arbovirus, entre ellos el virus de la encefalitis del valle del Murray, el virus de Gengatah y el virus del Nilo occidental, estaban perdiendo eficacia. El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad por presentación de antígenos (ADE) se deriva de la observación de que los anticuerpos no neutralizantes ayudan a la entrada del virus en la célula huésped a través de los receptores Fc cel-

ulares (FcR), favoreciendo así la replicación vírica e intensificando los síntomas de la enfermedad (Khan et al., 2020).

Para alcanzar la célula diana, el SARS-CoV-2 interactúa directamente con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Sánchez-Zuno et al., 2021). La primera etapa del mecanismo de infección por SARS-CoV-2 consiste en que el virus se dirige a diferentes células del sistema respiratorio, incluidos macrófagos, células endoteliales y células epiteliales (Patel et al., 2021); una vez identificado el virus, la interacción de la glicoproteína viral S y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) facilita la entrada del SARS-CoV-2 en las células, y la ACE2 funciona como receptor para ayudar a unir el virus a la membrana de la célula huésped (Hoepel et al., 2021). El virus entra por endocitosis, el ARN se replica y libera nuevas partículas virales que provocan una rápida progresión de la infección (Buckley et al., 2022). Por otro lado, durante el fenómeno de ADE, la entrada del virus también está mediada y potencializada por la unión de los FcR con los anticuerpos neutralizantes, a través del receptor CD32+, también llamado FcγRII, expresado en diferentes células inmunitarias, incluyendo monocitos, macrófagos y células B. La invasión de las células CD32+ constituye un paso fundamental en el desarrollo de la COVID-19 y su progresión de forma leve a grave (Ajmeriya et al., 2022) (Figura 2).

La infección de los neumocitos alveolares de tipo I y II, las células endoteliales capilares y las células epiteliales bronquiales conduce a la siguiente etapa, que es la generación de citocinas y el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y macrófagos en la respuesta (Sánchez-Zuno et al., 2021). Los anticuerpos neutralizantes, generados por linfocitos B, pueden colaborar con los fagocitos y las células asesinas naturales (NK) para mejorar la eliminación del SARS-CoV facilitada por anticuerpos (Crowley et al., 2021). La respuesta inmunitaria disfuncional provoca una infiltración celular excesiva, una tormenta de citoquinas, inflamación, apoptosis y daños multiorgánicos (Patel et al., 2021).

Figura 2. a. Mecanismos de reconocimiento y respuesta inmunológica frente a coronavirus humanos: activación de células T y diferenciación de linfocitos B. b. Respuesta inmunitaria humoral de novo frente al SARS-CoV-2 c. Dinámicas de la respuesta inmunológica de memoria en la infección por SARS-CoV-2: pecado antigénico original (OAS) y amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE).



Elaboración propia.

La replicación y liberación masiva del virus, luego de escapar la respuesta inmune primaria, genera una activación exacerbada de macrófagos, liberando grandes cantidades de citoquinas. La tormenta de citoquinas es particularmente importante en la infección por SARS-CoV-2, dado que es responsable de la obstrucción de vías aéreas y la falla multiorgánica (Patel et al., 2021). En pacientes con infección severa, la intensa replicación del virus en las células epiteliales alveolares provoca daño alveolar extenso, edema, creación de membranas hialinas, infiltración de células inmunitarias en los pulmones y descamación de neumocitos. Estas son características del SARS, siendo la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19 (McNaughton et al., 2022).

La hipótesis de Tan et al. de la cinética viral y las respuestas de anticuerpos a la infección por SARS-CoV-2 apoya el concepto de ADE, al descubrir que una respuesta IgG robusta está relacionada con un retraso en la eliminación viral y en la severidad de la enfermedad (Tan et al., 2020). Sin embargo, el estudio de Wang et al. presta apoyo a la hipótesis OAS-ADE, ya que los títulos de IgG anti-S2 de reactividad cruzada producidos por la infección previa con HCoV-OC43 y -HKU1 aumentaron rápidamente en el grupo de individuos con enfermedad grave por COVID-19, modificando la proporción de IgG S2/S1, que aumentó en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y disminuyó en los pacientes con enfermedad moderada (Wang et al., 2022).

En los pacientes con COVID-19 que presentan el fenómeno de ADE como resultado de una exposición previa a HCoV, las funciones de los linfocitos T efectores, los fagocitos y los anticuerpos pueden sobre activarse, lo que conduce a un fenómeno de ADE (Sánchez-Guno et al., 2021). Esto, a su vez, provoca una respuesta exagerada de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF α) y la interleucina (IL) 6, dañando las paredes del endotelio pulmonar (Wong y Perlman et al., 2022) e induciendo la activación plaquetaria a través del receptor Fc γ RIIa, la trombosis de la

microvasculatura y, en última instancia, la presentación grave de la enfermedad (Hoepel et al., 2021).

El fenómeno del OAS en relación con la eficacia de la vacunación contra el SARS-CoV-2 y las nuevas variantes del virus

Las nuevas variantes emergentes del SARS-CoV-2 exigieron el desarrollo de vacunas universales contra el COVID-19 eficaces para el virus original y las nuevas cepas mutantes. Estas mutaciones se localizan principalmente en la región de la proteína S (Gu et al., 2020). Se ha demostrado que las mutaciones en la proteína S, especialmente en la subunidad S1, incluida la RBD, indujeron el escape inmunitario, cambiando la capacidad de unión del virus a la ACE2 para aumentar la transmisibilidad y disminuyendo la eficacia de los fármacos y las vacunas existentes (Yuan et al., 2020). De modo que las variantes actuales han evolucionado en lo que respecta a la tasa de transmisión y a la capacidad para eludir el control farmacológico e inmunológico (Mohammadi et al., 2021). Lo que ha evidenciado que el desarrollo de una vacuna universal que desciere el efecto de las mutaciones del SARS-CoV-2 era extremadamente urgente (Dai et al., 2020).

A diferencia de la cepa Wuhan, se desarrollaron vacunas novedosas y altamente eficaces para provocar respuestas inmunitarias contra las variantes del SARS-CoV-2 que se sabe que son motivo de preocupación (VoC), como las variantes beta (B.1.351) y delta (B.1.617). La variante ómicron (B.1.1.529) se identificó en noviembre de 2021 y se extendió rápidamente por todo el mundo con linajes derivados como BA.1 y BA.2. Ómicron, con sus sublinajes, es una variante de la variante beta (B.1.351) y delta (B.1.617). Ómicron con sus sublinajes BA.4 y BA.5 dominó como un nuevo tipo de VoC durante 2022, mientras que las cepas VoC anteriores desaparecieron (Tegally et al., 2022).

Ómicron presenta un peligro significativo para la eficacia de las vacunas y terapias con anticuerpos COVID-19, debido al alto número de mutaciones en la proteína S (Rijkers y van Overveld et al.,

2021). La variedad ómicron de la cepa Wuhan-Hu-1 (WH1) contiene hasta 34 mutaciones en la proteína S, quince de las cuales se localizan en el dominio RBD de la proteína. Los anticuerpos neutralizantes generados tras una infección o inmunización se dirigen principalmente a este dominio. El motivo de unión al receptor RBM, un subdominio RBD que interactúa directamente con el receptor ACE2 del huésped, contiene nueve de estas alteraciones (Planas et al., 2022). Se ha demostrado que las diversas vacunas creadas para combatir el SARS-CoV-2 son bastante eficaces para reducir la infección, la gravedad y la hospitalización causadas por diferentes cepas del virus, con la excepción de las cepas ómicron (Wratil et al., 2022).

Las vacunas se desarrollaron con base en la secuencia de la proteína S de la cepa ancestral que surgió a finales del 2019. Sin embargo, dada la diferencia de RBD entre ómicron y la cepa original, estudios han demostrado que la tercera o cuarta dosis de vacunación ARNm del SARS-CoV-2 basada en la cepa original muestra eficacias crecientes de protección contra las cepas ómicron, así como contra otras VoC, pero la protección disminuye a través del tiempo (Meng et al., 2022). Cabe resaltar que la inmunidad provocada contra la cepa vírica original pierde potencia frente a los virus con cambio antigénico, puesto que se ha demostrado que las vacunas de fusión bivalentes de protección cruzada fueron excelentes debido a su acción neutralizadora contra las variantes del virus del SARS-CoV-2 (Gagne et al., 2022).

Es allí donde el fenómeno del OAS tiene implicaciones severas en el desarrollo de las nuevas vacunas, los anticuerpos inducidos tras la primera exposición a un antígeno interfieren con la respuesta posterior de anticuerpos frente a antígenos parcialmente diferentes del original (Zhang et al., 2019). Con base en un estudio en primates vacunados previamente con ARNm-1273 -basado en la cepa original-, se reforzaron con la vacuna ARNm-1273 o ARNm-ómicron y obtuvieron niveles similares de protección tras la provocación con SARS-CoV-2 ómicron (Gagne et al., 2022). Es de-

cir, la memoria de los anticuerpos neutralizantes universales presentes en los individuos convalecientes iniciales con COVID-19 contribuye a una inmunidad híbrida y confiere una protección contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2 (García-Beltrán et al., 2021). Por otro lado, las vacunas bivalentes ómicron-específicas pueden estimular potentes anticuerpos neutralizantes contra las variantes ómicron incluso en el huésped prevacunado con el antígeno original (Gagne et al., 2022).

Por último, las ventajas de la vacunación superaron con creces los peligros, aunque las vacunaciones con COVID-19 inactivado suscitaron cierta preocupación por la posibilidad de que se produjera un OAS (Kan y Li, 2023). Sin embargo, debe mantenerse el enfoque de monitorear casos clínicos graves de COVID-19, con la finalidad de estudiar y detectar la aparición de estos fenómenos inmuno-lógicos en población vacunada (Aguilar-Bretones et al., 2023). Igualmente, el desarrollo de vacunas de nueva generación debe tener en cuenta la habilidad de estas para superar el OAS (Evan y Liu, 2023; Wang et al., 2024).

Consideración final

La memoria inmunológica generada por HCoV tiene la capacidad de inducir inmunopatología a través del fenómeno OAS, incrementa los títulos de IgG o IgA no neutralizantes de reactividad cruzada contra epítopos del SARS-CoV-2 y disminuye la respuesta de anticuerpos *de novo* neutralizantes contra estos epítopos. El cuadro clínico puede verse exacerbado por el ADE, que puede ser responsable del desencadenamiento de una tormenta de citoquinas que da lugar al SARS, característico de los pacientes COVID-19 con enfermedad grave. Ambos procesos inmunitarios deben tenerse en cuenta a la hora de desarrollar nuevas vacunas, ya que impiden lograr una inmunidad protectora universalmente eficaz contra las cepas mutantes del SARS-CoV-2, aunque no hay pruebas de que las vacunas actuales contra el SARS-CoV-2 estén relacionadas con el ADE o de que el fenómeno OAS afecte a su respuesta vacunal protectora.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés respecto a la publicación de este artículo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo del Laboratorio de Farmacología adscrito a la Facultad de Ciencias Animales de la Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales de la Universidad de los Llanos.

Financiación

Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Ciencias Animales, Universidad de los Llanos.

Contribución autores

Todos los autores participaron en la recopilación y selección de estudios, así como en la redacción y revisión final del manuscrito.

Referencias

- Aguilar-Bretones, M., Fouchier, R. A., Koopmans, M. P. y van Nierop, G. P. (2023). Impact of antigenic evolution and original antigenic sin on SARS-CoV-2 immunity. *The Journal of clinical investigation*, 133(1), e162192. <https://doi.org/10.1172/JCI162192>
- Aguilar-Bretones, M., Westerhuis, B. M., Raadsen, M. P., de Bruin, E., Chandler, F. D., Okba, N. M., et al. (2021). Seasonal coronavirus-specific B cells with limited SARS-CoV-2 cross-reactivity dominate the IgG response in severe COVID-19. *The Journal of clinical investigation*, 131(21). <https://doi.org/10.1172/JCI50613>
- Ajmeriya, S., Kumar, A., Karmakar, S., Rana, S. y Singh, H. (2022). Neutralizing antibodies and antibody-dependent enhancement in COVID-19: A perspective. *Journal of the Indian Institute of Science*, 102(2), 671-687. <https://doi.org/10.1007/s41745-021-00268-8>
- Banerjee, A., Mossman, K. y Baker, M. L. (2021). Zooanthroponotic potential of SARS-CoV-2 and implications of reintroduction into human populations. *Cell Host & Microbe*, 29(2), 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.004>
- Barnes, C. O., West, A. P., Huey-Tubman, K. E., Hoffmann, M. A., Sharaf, N. G., Hoffman, P. R., et al. (2020). Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies. *Cell*, 182(4), 828-842. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.025>
- Beretta, A., Cranage, M. y Zipeto, D. (2020). Is cross-reactive immunity triggering COVID-19 immunopathogenesis? *Frontiers in immunology*, 11, 567710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.567710>
- Braun, J., Loyal, L., Frentsche, M., Wendisch, D., Georg, P., Kurth, F., et al. (2020). SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*, 587(7833), 270-274. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- Brown, E. L. y Essigmann, H. T. (2021). Original antigenic sin: the downside of immunological memory and implications for COVID-19. *MSphere*, 6(2), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00056-21>
- Buckley, P. R., Lee, C. H., Pereira Pinho, M., Ottakan-dathil Babu, R., Woo, J., Antanaviciute, A., Simmons, A. y Koohy, H. (2022). HLA-dependent variation in SARS-CoV-2 CD8+ T cell cross-reactivity with human coronaviruses. *Immunology*, 166(1), 78-103. <https://doi.org/10.1111/imm.13451>
- Buggert, M., Vella, L. A., Nguyen, S., Wu, V. H., Chen, Z., Sekine, T., et al. (2020). The identity of human tissue-emigrant CD8+ T cells. *Cell*, 183(7), 1946-1961. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.019>

- Cao, Y., Su, B., Guo, X., Sun, W., Deng, Y., Bao, L., et al. (2020). Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*, 182(1), 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025>
- Crowley, A. R., Natarajan, H., Hederman, A. P., Bobak, C. A., Weiner, J. A., Wieland-Alter, W., et al. (2021). Boosting of cross-reactive antibodies to endemic coronaviruses by SARS-CoV-2 infection but not vaccination with stabilized spike. *Elife*, 11, e75228. <https://doi.org/10.1101/2021.10.27.21265574>
- Cui, J., Li, F. y Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 17(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Dai, L., Zheng, T., Xu, K., Han, Y., Xu, L., Huang, E., et al. (2020). A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, 182(3), 722-733. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035>
- Evans, J. P. y Liu, S. L. (2023). Challenges and prospects in developing future SARS-CoV-2 vaccines: overcoming original antigenic sin and inducing broadly neutralizing antibodies. *The Journal of Immunology*, 211(10), 1459-1467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300315>
- Gagne, M., Moliva, J. I., Foulds, K. E., Andrew, S. F., Flynn, B. J., Werner, A. P., et al. (2022). mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits similar B cell expansion, neutralizing responses, and protection from Omicron. *Cell*, 185(9), 1556-1571. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.038>
- Garcia-Beltran, W. F., Lam, E. C., Denis, K. S., Nitido, A. D., Garcia, Z. H., Hauser, B. M., et al. (2021). Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*, 184(9), 2372-2383. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>
- Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., et al. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Grimwood, K., Lambert, S. B. y Ware, R. S. (2020). Endemic Non-SARS-CoV-2 human coronaviruses in a community-based Australian birth cohort. *Pediatrics*, 146(5), e2020009316. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009316>
- Gu, H., Chen, Q., Yang, G., He, L., Fan, H., Deng, Y. Q., et al. (2020). Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science*, 369(6511), 1603-1607. <https://doi.org/10.1126/science.abc4730>
- Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., et al. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 409-424. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
- Hoepel, W., Chen, H. J., Geyer, C. E., Allahverdiyeva, S., Manz, X. D., de Taeye, S. W., et al. (2021). High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Science Translational Medicine*, 13(596), eabf8654. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8654>
- Israelow, B., Mao, T., Klein, J., Song, E., Menasche, B., Omer, S. B. y Iwasaki, A. (2021). Adaptive immune determinants of viral clearance and protection in mouse models of SARS-CoV-2. *Science Immunology*, 6(64), eabl4509. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4509>
- Jiang, S., Hillyer, C. y Du, L. (2020). Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other

- human coronaviruses. *Trends in immunology*, 41(5), 355-359. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>
- Kan, A. K. C. y Li, P. H. (2023). Inactivated COVID-19 vaccines: potential concerns of antibody-dependent enhancement and original antigenic sin. *Immunology Letters*, 259, 21-23. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.05.007>
- Khan, S., Nakajima, R., Jain, A., De Assis, R. R., Jaszinskas, A., Obiero, J. M., et al. (2020). Analysis of serologic cross-reactivity between common human coronaviruses and SARS-CoV-2 using coronavirus antigen microarray. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.006544>
- Lesmes-Rodríguez, L. C., Lambarey, H., Chetram, A., Riou, C., Wilkinson, R. J., Joyimbana, W., et al. (2023). Previous exposure to common coronavirus HCoV-NL63 is associated with reduced COVID-19 severity in patients from Cape Town, South Africa. *Frontiers in Virology*, 3, 1125448. <https://doi.org/10.3389/fviro.2023.1125448>
- Lesmes-Rodríguez, L. C., Pedraza-Castillo, L. N. y Jaramillo-Hernández, D. A. (2024). HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 seroprevalence and its relationship with the clinical features of COVID-19 patients from Villavicencio, Colombia. *Biomédica*, 44(3), 340-354. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7168>
- Loyal, L., Braun, J., Henze, L., Kruse, B., Dingeldey, M., Reimer, U., et al. (2021). Cross-reactive CD4+ T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. *Science*, 374(6564), eabh1823. <https://doi.org/10.1126/science.abh1823>
- Lv, H., Wu, N. C., Tsang, O. T. Y., Yuan, M., Perera, R. A., Leung, W. S., et al. (2020). Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell reports*, 31(9), 107725. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107725>
- Ma, Z., Li, P., Ji, Y., Ikram, A., y Pan, Q. (2020). Cross-reactivity towards SARS-CoV-2: the potential role of low-pathogenic human coronaviruses. *The Lancet Microbe*, 1(4), e151. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30098-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30098-7)
- McNaughton, A. L., Paton, R. S., Edmans, M., Youngs, J., Wellens, J., Phalora, P., et al. (2022). Fatal COVID-19 outcomes are associated with an antibody response targeting epitopes shared with endemic coronaviruses. *JCI Insight*, 7(13), e156372. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.156372>
- Meng, B., Abdullahi, A., Ferreira, I. A., Goonawardane, N., Saito, A., Kimura, I., et al. (2022). Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*, 603(7902), 706-714. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04474-x>
- Miyara, M., Saichi, M., Sterlin, D., Anna, F., Marot, S., Mathian, A., et al. (2022). Pre-COVID-19 immunity to common cold human coronaviruses induces a recall-type IgG response to SARS-CoV-2 antigens without cross-neutralisation. *Frontiers in Immunology*, 13, 790334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.790334>
- Mohammadi, M., Shayestehpour, M. y Mirzaei, H. (2021). The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25(4), 101606. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101606>
- Moss, P. (2022). The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature immunology*, 23(2), 186-193. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>
- Nguyen-Contant, P., Embong, A. K., Kanagaiah, P., Chaves, F. A., Yang, H., Branche, A. R., et al. (2020). S protein-reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2

- infection includes broad reactivity to the S2 subunit. *MBio*, 11(5), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/mBio.01991-20>
- Patel, M., Shahjin, F., Cohen, J. D., Hasan, M., Machhi, J., Chugh, H., et al. (2021). The immunopathobiology of SARS-CoV-2 infection. *FEMS Microbiology Reviews*, 45(6), fuab035. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab035>
- Pillai, S. (2022). SARS-CoV-2 vaccination washes away original antigenic sin. *Trends in Immunology*, 43(4), 271-273. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.02.009>
- Planas, D., Saunders, N., Maes, P., Guivel-Benhassine, F., Planchais, C., Buchrieser, J., et al. (2022). Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*, 602(7898), 671-675. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>
- Quiros-Fernandez, I., Poorebrahim, M., Fakhr, E. y Cid-Arregui, A. (2021). Immunogenic T cell epitopes of SARS-CoV-2 are recognized by circulating memory and naïve CD8 T cells of unexposed individuals. *EBioMedicine*, 72, 103610. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103610>
- Reche, P. A. (2020). Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Frontiers in Immunology*, 11, 586984. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586984>
- Reina J. (2022). Posible efecto del «pecado antigeníco original» en la vacunación frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2. *Revista Clínica Española*, 222(2), 91-92. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.05.003>
- Rijkers, G. T. y van Overveld, F. J. (2021). The "original antigenic sin" and its relevance for SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccination. *Clinical Immunology Communications*, 1, 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.clicom.2021.10.001>
- Roncati, L. y Palmieri, B. (2020). What about the original antigenic sin of the humans versus SARS-CoV-2? *Medical hypotheses*, 142, 109824. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109824>
- Sánchez-Zuno, G. A., Matuz-Flores, M. G., González-Estevez, G., Nicoletti, F., Turrubiates-Hernández, F. J., Mangano, K. y Muñoz-Valle, J. F. (2021). A review: Antibody-dependent enhancement in COVID-19: The not so friendly side of antibodies. *International journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, 20587384211050199. <https://doi.org/10.1177/20587384211050199>
- Shrock E, Fujimura E, Kula T, Timms RT, Lee IH, Leng Y, et al. 2020. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science*, 370(6520), eabd4250. <https://doi.org/10.1126/science.abd4250>
- Souris, M., Tshilolo, L., Parzy, D., Lobaloba Ingoba, L., Ntoumi, F., Kamgaing, R., et al. (2022). Pre-pandemic cross-reactive immunity against SARS-CoV-2 among Central and West African populations. *Viruses*, 14(10), 2259. <https://doi.org/10.3390/v14102259>
- Steiner, S., Sotzny, F., Bauer, S., Na, I. K., Schmueck-Henneresse, M., Corman, V. M., et al. (2020). HCoV-and SARS-CoV-2 cross-reactive T cells in CVID patients. *Frontiers in Immunology*, 11, 607918. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607918>
- Tan, W., Lu, Y., Zhang, J., Wang, J., Dan, Y., Tan, Z., et al. (2020). Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *MedRxiv*, 03. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>
- Tegally, H., Moir, M., Everett, J., Giovanetti, M., Scheepers, C., Wilkinson, E., et al. (2022). Emergence of SARS-CoV-2 omicron lineages BA. 4 and BA. 5 in South Africa. *Natu-*

- re Medicine, 28(9), 1785-1790. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2>
- Tso, F. Y., Lidenge, S. J., Peña, P. B., Clegg, A. A., Ngowi, J. R., Mwaiselage, J., et al. (2021). High prevalence of pre-existing serological cross-reactivity against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in sub-Saharan Africa. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 577-583. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.104>
- Vatti, A., Monsalve, D. M., Pacheco, Y., Chang, C., Anaya, J. M. y Gershwin, M. E. (2017). Original antigenic sin: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 83, 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.008>
- Yuan, M., Wu, N. C., Zhu, X., Lee, C. C. D., So, R. T., Lv, H., et al. (2020). A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 368(6491), 630-633. <https://doi.org/10.1126/science.abb7269>
- Wang, J., Li, D., Cameron, A., Zhou, Q., Wiltse, A., Nayak, J., et al. (2022). IgG against human beta-coronavirus spike proteins correlates with SARS-CoV-2 anti-spike IgG responses and COVID-19 disease severity. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(3), 474-484. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac022>
- Wang, M., Guo, H., Ju, B. y Zhang, Z. (2024). Original Antigenic Sin on Antibody Response in SARS-CoV-2 Infection. *Infectious Diseases & Immunity*, 4(3), 132-137. <https://doi.org/10.1097/ID9.0000000000000125>
- Wec, A. Z., Wrapp, D., Herbert, A. S., Maurer, D. P., Haslwanter, D., Sakharkar, M., et al. (2020). Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*, 369(6504), 731-736. <https://doi.org/10.1126/science.abc7424>
- Wong, L. Y. y Perlman, S. (2022). Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses—are we our own worst enemy? *Nature Reviews Immunology*, 22(1), 47-56. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00656-2>
- Wratil, P. R., Stern, M., Priller, A., Willmann, A., Almanzar, G., Vogel, E., et al. (2022). Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nature Medicine*, 28(3), 496-503. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01715-4>
- Zhang, A., Stacey, H. D., Mullarkey, C. E. y Miller, M. S. (2019). Original antigenic sin: how first exposure shapes lifelong anti-influenza virus immune responses. *The Journal of Immunology*, 202(2), 335-340. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801149>