

La risposta anticorpale e T cellulare alla vaccinazione COVID-19: cinetiche di risposta e impatto dell'età avanzata

Eleonora Sabetta

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Questo contributo è stato in parte presentato al WorldLab EuromedLab di Roma, 21-25 maggio 2023, sotto forma di abstract

ABSTRACT

Antibody and T-cell response to COVID-19 vaccination: kinetics of response and impact of advanced age

The COVID-19 pandemic has galvanized global research about the immunogenicity of vaccines. This review investigates the kinetics of immune responses (both antibody and T-cellular) to SARS-CoV-2 vaccination, examining the influence of a number of factors, including advanced age, on their efficacy and longevity. A search was conducted on PubMed accessed until December 2023 using keywords related to healthcare workers, the elderly, COVID-19 vaccines, and various aspects of humoral and cellular responses. Results were filtered for 2021-2023 timeframe. Specific attention was given to examining the responses within subpopulations like healthcare workers and the geriatric population. The analysis included an assessment of different variables that may modulate post-vaccination immune efficacy. The antibody response peaks after the second dose and then gradually decreases over time, re-increasing post boosters. T cells, on the other hand, demonstrate a more enduring response, with significant variations between seropositive and seronegative subjects. In older individuals, the adaptive response to vaccination, although initially weaker, proved surprisingly resilient, suggesting a potential optimization of vaccination protocols for this age group. Lastly, the humoral response appears to be more distinctly affected by the sex variable in terms of immunological outcomes. These data suggest that a combined assessment of antibody and T-cell responses provides a more comprehensive portrait of the post-vaccination immune status. Public health implications include the need for personalized immunization strategies, particularly for high risk populations such as the elderly. Further research is needed to optimize dosing regimens and booster intervals, based on the different variables of influence.

Parole chiave: *vaccinazione COVID-19, risposta immune, popolazione geriatrica*

INTRODUZIONE

La pandemia globale da COVID-19 causata dall'infezione da SARS-CoV-2 ha registrato dai suoi esordi oltre 772 milioni di casi e oltre 6 milioni di morti in tutto il mondo (1). La rapida risposta della comunità scientifica ha portato allo sviluppo e all'approvazione di vaccini in tempi ridotti (2), rappresentando una pietra miliare nella storia della medicina e della ricerca. Ad oggi, le dosi somministrate globalmente sono circa 13,5 miliardi e gli individui vaccinati con almeno una dose risultano essere oltre 5 miliardi (1). Sebbene negli ultimi anni la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 abbia svolto un ruolo critico nel minimizzare il carico del sistema sanitario, la campagna vaccinale globale ha affrontato diverse sfide, tra cui l'equità nella distribuzione dei vaccini (3),

l'esitanza vaccinale (4) e l'emergere di varianti virali che potrebbero influenzarne l'efficacia (5). Inoltre, per raggiungere una corretta copertura vaccinale mondiale, è stato fondamentale valutare lo stato di immunizzazione dei riceventi, alimentando un filone prolifico di ricerca. La comprensione dell'andamento delle risposte immunitarie a lungo termine indotte dalla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 e delle variabili di influenza sulle stesse, potrebbe rivelarsi cruciale per aumentare l'efficacia di future strategie vaccinali mondiali.

L'obiettivo di questa rassegna è analizzare la cinetica della risposta immunitaria anticorpale e T cellulare alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 e le relative variabili di influenza, con particolare attenzione all'impatto che l'età avanzata esercita sull'entità e sulla persistenza della risposta immune al vaccino anti COVID-19.

Corrispondenza a: Sabetta Eleonora, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano E-mail Sabetta.Eleonora@hsr.it

Ricevuto: 31.12.2023

Revisionato: 09.01.2024

Accettato: 07.02.2024

Pubblicato on-line: 21.02.2024

DOI: 10.19186/BC_2024.011

I fattori modulanti la risposta ai vaccini

La risposta immunitaria alle vaccinazioni dipende dall'interrelazione complessa tra numerosi fattori (come ad esempio sesso, età e immunità pre-esistente) (6), pertanto, la conoscenza di queste variabili di influenza può essere cruciale quando si pianifica una strategia di vaccinazione mirata. Le differenze nella risposta immunitaria di tipo umorale alle vaccinazioni tra i generi sono state ampiamente documentate (7): indipendentemente dall'età, si osserva come il sesso femminile manifesti una risposta anticorpale più marcata rispetto al sesso maschile, con livelli basali di immunoglobuline generalmente superiori e un conteggio più elevato di cellule B (8). La risposta umorale indotta dalla vaccinazione contro il SARS-CoV-2 è in linea con questa osservazione: nel sesso femminile si osserva una risposta significativamente più accentuata rispetto a quella osservata nella popolazione maschile (6). Relativamente alla risposta cellulare, si registra nel sesso femminile una concentrazione più alta di cellule T CD4+ e un rapporto CD4+/CD8+ superiore rispetto ai maschi coetanei. Al contrario, nel sesso maschile si evidenziano frequenze più elevate di cellule T CD8+ (8). La presenza di queste differenze nel compartimento T tra i generi potrebbe influenzare la risposta immunitaria alle vaccinazioni.

Con l'avanzare dell'età, l'immunità adattativa è soggetta al fenomeno dell'immunosenescenza (9), che si manifesta attraverso una diminuita capacità della risposta immunitaria acquisita, un incremento dei livelli di infiammazione sistemica, e una suscettibilità accresciuta allo sviluppo di patologie di natura autoimmune (6). In particolare, il compartimento T cellulare va incontro a senescenza con la perdita delle molecole co-stimolatorie CD27 e CD28, la diminuzione del fattore di crescita IL-2 accompagnata dall'aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie (9). Allo stesso modo, il compartimento delle cellule B subisce modificazioni con l'avanzare dell'età. Si verifica una riduzione della proporzione di cellule B periferiche, mentre aumentano sia in numero sia in frequenza le cellule B pro-infiammatorie, dovuto principalmente all'intensificarsi dei segnali proinfiammatori come CD40L, IFN- γ e IL-21. Negli individui anziani si osserva una ridotta varietà del repertorio antigenico e un incremento della clonalità del recettore delle cellule B (BCR). L'invecchiamento compromette altresì l'espressione di molecole coinvolte nella ricombinazione di classe delle immunoglobuline (Class-Switch Recombination, CSR) e nella ipermutazione somatica (Somatic Hypermutation, SHM), portando a una minore produzione di anticorpi ad alta affinità (9). L'insieme di questi cambiamenti incrementano la vulnerabilità degli anziani a infezioni severe e possono risultare in una riduzione della produzione di anticorpi nonché in una minore efficacia delle risposte immunitarie post-vaccinali (6).

Infine, nel caso della vaccinazione anti-COVID-19, l'immunità ibrida ottenuta in seguito a vaccinazione e pregressa infezione sembra apportare vantaggi sia in termini quantitativi sia qualitativi sulla risposta immune,

influenzando positivamente le popolazioni di cellule T CD4+ effettori, con miglioramenti delle proprietà antivirali e amplificando sia la potenza che lo spettro delle risposte delle cellule B (10). Tuttavia, alcuni di questi benefici potrebbero non estendersi alle dosi di richiamo (11) e gli effetti potrebbero essere modulati dalla storia individuale vaccinale e/o di infezione.

Profili di risposta: il panorama immunitario post-vaccinazione

Il sistema immunitario adattativo, con le sue due componenti fondamentali, le cellule B e T, è coinvolto nel controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 (12), nella clearance virale e nella protezione dalla reinfezione a seguito della vaccinazione (6,13). Gli anticorpi generati in risposta a un'infezione naturale tendono ad avere una maggiore potenza e varietà rispetto a quelli prodotti in risposta alla vaccinazione anti COVID-19, il che si riflette in una diversa traiettoria evolutiva nel tempo, influenzata da vari fattori come la modalità di somministrazione dell'antigene, la sua natura e la persistenza dello stesso nell'organismo. Tali fattori possono incidere sull'evoluzione e selezione delle cellule B mediante un differente processo di reclutamento delle cellule T (14). Con il passare del tempo dalla vaccinazione anti-SARS-CoV-2, si osserva una riduzione dei titoli anticorpali, particolarmente significativa nei soggetti naïve, cioè mai esposti al virus (15).

Allo stesso modo, l'immunità T cellulare gioca un ruolo centrale nel controllo del SARS-CoV-2 (16). I vaccini a mRNA, incluso il BNT162b2, utilizzato inizialmente su vasta scala per la vaccinazione del personale sanitario, sono progettati per indurre una risposta cellulare polarizzata T helper 1 (Th1) (17). Dopo la vaccinazione, si assiste alla differenziazione delle cellule T CD4+ presenti negli organi linfoidi periferici in cellule Th1, che producono e rilasciano una varietà di citochine, inclusa l'interleuchina 2 (IL-2), regolando al rialzo l'espressione dei rispettivi recettori (IL-2R). L'interazione tra IL-2 e IL-2R favorisce la proliferazione delle cellule T e l'attivazione delle cellule T CD8+. Le cellule T CD8+ riconoscono ed eliminano le cellule infette, mentre le cellule T CD4+ assistono nella produzione di anticorpi da parte delle cellule B e nell'amplificazione della risposta citotossica delle cellule T CD8+. Inoltre, le cellule Th1 possono secernere l'interferone-gamma (IFN- γ) che intensifica ulteriormente la risposta immunitaria e il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α). Infine, le cellule T della memoria specifiche per l'antigene sembrano essere fondamentali per una protezione a lungo termine (18). Considerare questi aspetti è la chiave per pianificare strategie di vaccinazione efficaci, soprattutto considerando il progressivo declino dei titoli anticorpali (15,19).

METODOLOGIA

Per raccogliere documentazione aggiornata sulla cinetica di risposta umorale e cellulare post vaccinazione contro il SARS-CoV-2 e sulle variabili di influenza delle risposte, è stata effettuata una ricerca su PubMed,

con le seguenti parole chiave (healthcare workers) OR (professionals) AND (elderly) OR (older adults) OR (aged people) OR (COVID-19 vaccines) OR (SARS-CoV-2 vaccination) OR (BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine) OR (mRNA vaccines) OR (COVID-19 vaccination) OR (SARS-CoV-2 mRNA vaccines) OR (Third Dose) OR (booster dose) OR (booster) AND (humoral response) OR (serological) OR (antibody titer) AND (T cell response) OR (cellular immune response) OR (T cell assays) OR (adaptive immune responses) OR (immunological T cell memory) OR (T cell immunity) AND (response determinants). I risultati sono stati filtrati per gli anni 2021-2023. Si è prestata specifica considerazione nell'esaminare la documentazione all'interno di sottopopolazioni quali gli operatori sanitari e la popolazione geriatrica. L'analisi ha incluso una valutazione delle diverse variabili suscettibili di modulare l'efficacia della risposta immunitaria post-vaccinale. I criteri di inclusione sono stati: studi che misuravano la risposta immunitaria specifica per SARS-CoV-2 post-vaccinazione che includessero variabili come l'età dei partecipanti, l'analisi di dati disaggregati per sesso e lo stato di salute, il tipo di vaccino ricevuto e la presenza di infezione pregressa. Sono state fatte ricerche anche su siti istituzionali come World Health Organization (WHO).

CINETICA DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA POST-VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2 E VARIABILI DI INFLUENZA

Risposta immunitaria umorale

La valutazione della cinetica della risposta anticorpale indotta dalla vaccinazione contro il SARS-CoV-2 ha rappresentato un campo di indagine privilegiato, e numerosi studi si sono concentrati nella valutazione del titolo anticorpale nel personale sanitario, prioritizzato nella fase iniziale delle campagne vaccinali (6,15,19-21). Successivamente, si è riusciti a monitorare la risposta immunitaria a conclusione del primo ciclo vaccinale e dopo la terza dose, contribuendo significativamente alla comprensione dell'efficacia vaccinale e della durata della protezione conferita, nonché alla pianificazione di possibili somministrazioni booster future (6,15,20,22-26).

Fattori quali sesso, età e precedente esposizione al virus hanno rappresentato variabili chiave nella valutazione della risposta immunitaria al vaccino. La maggior parte degli studi ha consensualmente riconosciuto l'importanza di tali fattori, considerando il loro potenziale impatto sul modulare l'efficacia della risposta immunitaria (6,10,25,27-31). Queste variabili, infatti, possono condizionare significativamente entità e durata della protezione conferita dal vaccino, offrendo spunti essenziali per un approccio più personalizzato alla vaccinazione.

La durata della risposta anticorpale è stata oggetto di approfondimenti in numerosi studi, che hanno documentato un progressivo declino a partire da 3 mesi successivi alla vaccinazione (32), divenendo più marcata a 6 mesi, in particolare nei soggetti che non

avevano precedentemente incontrato il virus (6,20,33). Nonostante la riduzione, la risposta umorale rimaneva rilevabile a 10 mesi dall'immunizzazione con due dosi (15). Inoltre, il titolo anticorpale persisteva ad un livello significativamente superiore in individui sieropositivi naturali (20): un'infezione pregressa era in grado di indurre una rapida elevazione dei titoli anticorpali, seguita da un declino più graduale (33). Questi dati confermano che un pool di cellule B di memoria viene suscitato dopo l'infezione e viene rinvigorito dalla vaccinazione come precedentemente descritto (6,11,34,35).

Tuttavia, la riduzione del titolo anticorpale nel tempo ha evidenziato la necessità di somministrare dosi booster per potenziare la risposta umorale (23). La terza dose con vaccino BNT162b2 di Pfizer BioNTech ha dimostrato di indurre un significativo aumento delle concentrazioni di anticorpi specifici contro il SARS-CoV-2 (22-24,26,36).

In particolare, Panico et al. (23) misurando il livello di anticorpi contro il Receptor Binding Domain (RBD) della proteina Spike di SARS-CoV-2 nei lavoratori sanitari prima e dopo la terza dose del vaccino BNT162b2, hanno mostrato un aumento consistente della risposta umorale dopo la somministrazione della terza dose. Inoltre, in questo studio veniva confermato il decremento della stessa pre-booster, attestando un titolo anticorpale minore in donne anziane rispetto alla controparte più giovane e mettendo in luce nuovamente l'effetto di età e sesso come determinanti di risposta anticorpale.

Herzberg et al. (24) confermano questi dati, rivelando come la risposta umorale sia significativamente aumentata a seguito del booster con BNT162b2, dopo protocollo di vaccinazione primario con ChAdOx1 di AstraZeneca. Nello specifico, tra gli operatori sanitari arruolati (n=243), 179 avevano ricevuto due dosi di BNT162b2 (Gruppo 1), 50 avevano ricevuto vaccinazioni eterologhe con BNT162b2+ChAdOx1 (Gruppo 2), 12 vaccinati due volte con ChAdOx1 (Gruppo 3) e 2 individui (0,8%) avevano avuto un'infezione naturale da SARS-CoV-2 seguita da una singola dose di BNT162b2. Tutti i partecipanti, successivamente, hanno ricevuto una dose di richiamo con BNT162b2, indipendentemente dal loro protocollo di vaccinazione primario. L'analisi del titolo anticorpale ha evidenziato un incremento significativo del livello medio di anticorpi successivamente alla somministrazione della terza dose di vaccino. Inoltre, è stata osservata una correlazione positiva tra il Body Mass Index (BMI) e l'aumento del titolo anticorpale; tale fenomeno è stato interpretato dagli autori come conseguenza di una risposta umorale inizialmente inferiore nei soggetti con un BMI più elevato, prima della somministrazione della dose booster. Per quanto riguarda altre variabili, in questo studio, il sesso, l'età e l'abitudine al fumo, non sembrano influenzare in modo significativo la risposta immunitaria al booster.

Le variabili di influenza sulla risposta umorale sono state diffusamente studiate e definite per il protocollo di vaccinazione a due dosi, evidenziando come l'età avanzata e il sesso maschile siano associati ad una risposta immunitaria umorale meno efficace al vaccino (6,15,19,27). Nell'analisi delle variabili di influenza di Sabetta et al. (6) si evidenzia come nei soggetti naïve,

una risposta più elevata si registri nelle donne più giovani rispetto agli uomini più anziani a 6 e 10 mesi dopo la somministrazione di due dosi di BNT162b2 in operatori sanitari. Come osservato per altre vaccinazioni (37), le donne sviluppano risposte umorali più significative rispetto agli uomini a causa dell'effetto opposto sulla risposta umorale esercitato dagli estrogeni e dal progesterone/androgeni. Infatti, gli estrogeni promuovrebbero la produzione di anticorpi, mediata dalle citochine associate a Th2 IL-4 e IL-5 che guidano la proliferazione delle cellule B e la loro differenziazione in plasmacellule, il progesterone e gli androgeni invece mostrano effetti inibitori sulla risposta delle cellule B (38). Inoltre, in questo studio un'età più giovane è associata a titoli anticorpali più elevati, confermando che l'immunosenescenza influisce sul comparto B sia nelle femmine che nei maschi e determina un declino della risposta umorale con l'invecchiamento (6).

Dinamiche nella popolazione anziana

L'invecchiamento è stato identificato come un determinante significativo della risposta immunitaria (6). Studi recenti hanno evidenziato che, nonostante una possibile minore efficacia dei vaccini SARS-CoV-2 nella popolazione anziana (39), è generalmente possibile ottenere una robusta risposta anticorpale dopo la somministrazione del vaccino, in particolare nei soggetti che avevano già incontrato il virus (40-41). Dalla Gasperina et al. (25) hanno realizzato uno studio monocentrico per analizzare la risposta anticorpale in 49 residenti di strutture di lungodegenza, con un'età media (DS) di 84,8 (10,6) anni. Lo studio ha monitorato i titoli degli anticorpi IgG totali anti-proteina Spike, nonché gli anticorpi neutralizzanti contro le varianti Wild-type, Delta Plus e Omicron BA.2 a 8 mesi di distanza dalla somministrazione della seconda dose del vaccino BNT162b2 (T0) e almeno dopo 15 giorni dal booster (T1). È stato documentato un incremento dei titoli anticorpali post-booster. In linea con altri studi (6,20,33), il livello di IgG totali a 8 mesi dal primo ciclo di vaccinazione era diminuito significativamente nei soggetti non esposti all'infezione naturale, ma rimaneva elevato nei soggetti con precedente infezione da COVID-19 diagnosticata dopo la seconda dose di vaccino. Al contrario, la dose di richiamo ha aumentato significativamente i titoli di IgG, raggiungendo valori simili in tutti gli individui indipendentemente dalla precedente infezione (28,29). In aggiunta, l'attività neutralizzante contro la variante Omicron BA.2 si è rivelata significativamente più bassa (65%) rispetto a quella riscontrata nei confronti delle varianti Wild-type e Delta Plus (90%). Le variabili valutate come possibili influenze (grado di fragilità, età avanzata, sesso, declino cognitivo e presenza di comorbidità) non hanno mostrato effetti significativi sui titoli anticorpali. Nell'insieme, nei soggetti anziani esaminati, il vaccino a mRNA BNT162b2 ha evidenziato immunogenicità indipendente dal grado di fragilità.

L'età è stata considerata come variabile di impatto anche in Mwimanzani et al. (39). In questo studio, che ha incluso 151 adulti di età compresa tra 24 e 98 anni, è

stato riscontrato che dopo due dosi di vaccino a mRNA (BNT162b2 -BioNTech/Pfizer) or Spikevax (mRNA-1273-Moderna), l'immunità umorale era più debole, meno funzionale e meno duratura negli anziani, e un numero maggiore di patologie croniche era un correlato chiave di risposte più deboli e di minore durata. Tuttavia, post booster, le concentrazioni di anticorpi superavano i livelli post-seconda dose, e le risposte umorali negli anziani diventavano comparabili in grandezza a quelle degli adulti più giovani. Inoltre, considerando la risposta alle Variants Of Concern (VOC), veniva suscitata una risposta umorale contro la variante Omicron equivalente a quelle degli adulti più giovani. Un mese dopo il booster, il numero di condizioni di salute croniche (ipertensione, diabete, asma, BMI ≥ 30 , malattie croniche polmonari, epatiche, renali, cardiache o malattie ematologiche, cancro e immunosoppressione), ma non l'età, era il correlato più forte e coerente delle risposte umorali più deboli.

Ancora, nella valutazione delle risposte immunitarie dell'anziano, il recente studio di Ravussin et al. (42) coinvolgendo una vasta coorte di 4551 anziani, ha confermato una risposta sierologica robusta dopo le prime due dosi di vaccino, intensificata con la somministrazione del booster soprattutto con profili di vaccinazione eterologa. Contrariamente alle aspettative, la fragilità misurata con Anamnestic Frailty Phenotype (sulla base della perdita di peso involontaria, dello sfinitimento e della scarsa attività fisica riferite dai soggetti stessi) non ha influenzato negativamente la risposta immunitaria, mentre la presenza di ipertensione sembrava diminuire l'efficacia del vaccino, effetto persistente anche dopo il booster.

In parallelo, Trevisan et al. (30) hanno esplorato la risposta alla vaccinazione in una coorte di 3259 individui in strutture di lunga degenza. Questo studio, soffermandosi sull'approfondimento dell'impatto del genere su variabili legate alla vaccinazione, evidenziava una maggiore incidenza di effetti avversi locali nelle donne anziane dopo la prima dose con vaccino per la maggioranza a mRNA (Moderna mRNA-1273 or Cominarty BNT162b2), pur non rilevando differenze sostanziali basate sul sesso nella risposta umorale nel tempo, indipendentemente dal numero di dosi di vaccino ricevute e dal pregresso COVID-19.

In entrambi i sessi, un livello di mobilità inferiore era associato ad un aumento dei livelli anticorpali a 12 mesi post prima dose, mentre gli anziani con disturbi depressivi tendevano ad avere titoli anticorpali più bassi. Si è osservata una concentrazione anticorpale significativamente più bassa nelle donne affette da diabete. A 12 mesi post prima somministrazione, le donne con disturbi cognitivi presentavano un titolo anticorpale minore rispetto alla restante popolazione anziana. Similmente, gli anziani di sesso maschile con patologie cardiovascolari mostravano titoli anticorpali diminuiti ad un anno dalla prima dose.

Da queste considerazioni, emerge la variabile diabete come possibile fattore di influenza della risposta immune nella popolazione geriatrica. Virgilio et al. (43), esaminando l'effetto del diabete di tipo 2 e

del relativo trattamento sulla risposta immunitaria in 555 anziani hanno concluso che sebbene gli anziani diabetici mostrassero una risposta anticorpale ridotta, il trattamento con insulina sembrava attenuare questo fenomeno.

Infine, ci sembra interessante osservare che una delle variabili di influenza in una popolazione geriatrica potrebbe essere la farmacoterapia assunta, vista la frequente associazione polifarmacoterapia-multimorbilità nell'anziano. Il fenomeno della polifarmacoterapia è stato indagato per i suoi effetti sulla risposta vaccinale da Trevisan et al. (44) che hanno osservato che la risposta umorale alla vaccinazione dei lungodegenti più anziani ha mostrato solo lievi cambiamenti in funzione del numero di farmaci assunti. In particolare, l'assunzione di 10 o più farmaci era stata associata a un declino più ripido degli anticorpi dopo 6 mesi dalla prima dose di vaccino rispetto a individui che assumevano da 5 a 0 farmaci. Tuttavia, non si osservavano differenze significative tra i gruppi di anziani sulla base del numero dei farmaci assunti a 12 mesi dal ciclo di vaccinazione primario. Inoltre, la dose di richiamo era stata in grado di suscitare una risposta umorale omogenea nella popolazione considerata.

In conclusione, gli studi analizzati permettono di ottenere informazioni sullo stato immunitario dei riceventi, sottolineando l'importanza delle variabili di influenza nella pianificazione di strategie di vaccinazione efficaci. La risposta immunitaria umorale nell'anziano evidenzia una variabilità influenzata da numerosi fattori, ma generalmente risulta efficacemente rinvigorita dal booster. Ciò sottolinea l'importanza di continuare la ricerca per definire protocolli vaccinali ottimizzati per questa fascia di età, che è tra le più vulnerabili.

Risposta immunitaria T cellulare

Data la ben nota attenuazione della risposta anticorpale nel corso del tempo e l'urgente necessità di approfondire la conoscenza della componente cellulare dell'immunità adattativa, sono stati intrapresi diversi studi con l'obiettivo di definire la dinamica della risposta T cellulare post-vaccinazione (6,35,45-47).

In generale, il rilevamento della risposta cellulare alla vaccinazione, è stata considerata complementare alla risposta umorale (6,48), vista la sua persistenza almeno nei primi mesi post vaccino (6), indipendentemente dall'andamento del titolo anticorpale (49). In dettaglio, l'immunità T cellulare Spike-specifica era stata descritta come persistente, nonostante la riduzione degli anticorpi, già dopo 3 mesi dal vaccino BNT162b2 di Pfizer\BioNtech (48). Prolungando la valutazione sull'asse temporale, in individui senza precedente esposizione al virus, le risposte T cellulari raggiungevano un picco dopo la seconda dose ma poi si contraevano, a partire dal sesto mese dopo la vaccinazione (27,50,51). Al decimo mese post seconda dose le risposte cellulari mostravano una netta diminuzione sia in individui sieropositivi naturali che naïve (6). La valutazione della risposta T cellulare alla dose booster suggerisce che le dosi di richiamo possano migliorare le risposte delle cellule T (52) contribuendo a migliorare la protezione immunitaria contro le varianti

SARS-CoV-2 (53).

Analogamente alla risposta umorale, prendendo in considerazione variabili come sesso, età e precedente esposizione al virus, Sabetta et al. (6) hanno delineato i fattori di influenza sulla risposta T cellulare post-vaccinazione con BNT162b2 nel personale sanitario. Partendo dalla precedente esposizione al virus, è stata rilevata una cinetica differenziata tra individui naïve e sieropositivi naturali. È emerso che una pregressa esposizione al SARS-CoV-2 esercitava un impatto significativo: nei soggetti precedentemente esposti la risposta delle cellule T specifiche risultava essere di maggiore durata rispetto a quelli non esposti al virus. Tale fenomeno ha sottolineato la capacità del vaccino di rinvigorire il pool di memoria T cellulare preesistente a seguito dell'infezione naturale (54).

Ancora, Keeton et al. (55), esaminando una coorte di 190 individui caratterizzati da una variegata cronologia di esposizione al SARS-CoV-2, indicano che le cellule T CD4+ specifiche per la proteina Spike dimostrano un profilo di polifunzionalità migliore in presenza di un'immunità combinata, ovvero post-infezione naturale e successiva vaccinazione, rispetto all'immunità mediata esclusivamente dalla vaccinazione. Questo suggerisce che l'immunità naturale possa giocare un ruolo sinergico nel potenziamento della qualità della risposta immunitaria cellulare indotta dalla vaccinazione.

Considerando la variabile sesso, Sabetta et al. (6) hanno registrato un impatto limitato dello stesso sulle risposte specifiche delle cellule T. Il mancato effetto del genere come determinante della risposta T cellulare al vaccino COVID-19 viene considerato anche da altri autori (48,56). Diversamente, Costa et al. (50) hanno riscontrato una minore risposta cellulare nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile, una differenza possibilmente attribuibile alla più vasta coorte di soggetti esaminati nello studio rispetto a Sabetta et al. (6), che evidenzerebbe maggiormente l'influenza inibitoria degli androgeni sulle cellule TH1 (57).

Diversi studi hanno stabilito un potenziale ruolo delle cellule T nel ridurre la gravità della malattia COVID-19 e nel contribuire alla protezione dalla malattia stessa (12). Per approfondire l'effetto della protezione fornita dall'immunità cellulare con l'emergere delle varianti del SARS-CoV-2, è stato dimostrato che per le prime varianti (Alfa, Beta, Gamma ed Epsilon) l'impatto delle mutazioni è limitato e la maggior parte delle risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ sono preservate sia in seguito a infezione naturale che vaccinazione (58,59). Inoltre, Tarke et al. (53) hanno messo in luce che la maggioranza degli epitopi delle cellule T è completamente conservata, non solo nelle varianti precedentemente analizzate, ma anche nelle varianti più recenti, suggerendo come la continua evoluzione delle varianti non sia associata ad un maggiore evasione dalla sorveglianza immunologica delle cellule T.

La risposta cellulare potrebbe quindi esercitare un ruolo cruciale nel fornire un'immunità duratura ed adeguata contro il SARS-CoV-2, specialmente considerando che sembrerebbe essere più efficace contro le varianti emergenti del virus (60).

Il fattore età come determinante della risposta cellulare alla vaccinazione appare come un aspetto più controverso. Costa et al. (50) hanno descritto una correlazione positiva tra l'età dei soggetti e l'intensità della risposta immunitaria; al contrario, diversi studi condotti su personale sanitario hanno segnalato una tendenza alla riduzione della risposta immunitaria cellulare negli individui più anziani, con un decremento delle differenze post somministrazione del richiamo vaccinale (29). Ancora, in Sabetta et al. (6) l'età non ha mostrato di essere un determinante critico nella modulazione dell'ampiezza della risposta cellulare.

Dinamiche nella popolazione anziana

La reattività delle cellule T conseguente all'immunizzazione con vaccino a m-RNA nei soggetti di età avanzata manifesta una cinetica rallentata e un'entità attenuata in confronto a quella osservata nella popolazione adulta di minore età (61). Una risposta subottimale mediata dalle cellule T CD4+ si può tradurre in una cascata immunologica alterata, caratterizzata da una sintesi compromessa di citochine specifiche delle cellule T helper. Tale fenomeno è di particolare rilievo, poiché induce una riduzione della capacità di orchestrazione dell'immunità umorale e cellulare, risultando in una risposta immunitaria complessiva meno efficace e in una capacità reattiva sistemica diminuita. Questo assetto può avere implicazioni significative nella formulazione di strategie vaccinali, soprattutto in popolazioni con risposta immunitaria modulata o in età avanzata (62). Oltre ai meccanismi intrinseci di risposta immunologica, è rilevante considerare come la fragilità fisica, le condizioni nutrizionali subottimali e i marcatori di immunosenescenza contribuiscano sinergicamente a modulare negativamente la funzionalità delle cellule T in questo particolare sottogruppo di individui. Tale interazione tra fattori sistemici e immunitari potrebbe riflettersi in una risposta quantitativamente e qualitativamente inferiore a quella attesa in una coorte di età più giovane, riducendo l'efficacia della risposta immunitaria post-vaccinale (29).

Tra gli studi esaminati per delineare il profilo della risposta T-cellulare nei soggetti anziani, Romero-Olmedo et al. (63) hanno descritto come la somministrazione di due dosi del vaccino induca una risposta T-cellulare meno marcata in individui ultraottantenni se confrontata con quella osservata in adulti di età compresa tra i 20 e i 53 anni. Nonostante ciò, l'analisi ha dimostrato che, successivamente alla somministrazione di una terza dose del vaccino BNT162b2, una percentuale pari al 10% del gruppo degli anziani evidenziava un incremento significativo della risposta immunitaria, con livelli di attività T-cellulare equiparabili a quelli registrati nei soggetti che avevano mostrato una pronta reattività iniziale. Di contro, nello studio condotto da Vitallè et al. (64) si è osservata una compromissione sia quantitativa che funzionale delle cellule T specifiche per il SARS-CoV-2. È stata inoltre riscontrata una notevole riduzione della funzionalità timica, la quale incide sull'omeostasi delle cellule T nella popolazione anziana, parallelamente ad una scarsità di cellule T CD161+. Questi fattori sono stati collegati

ad un'attenuazione della risposta cellulare a distanza di 2 mesi dalla seconda dose del vaccino BNT162b2 di Pfizer\BioNtech. In aggiunta, negli anziani è emerso un deficit nell' homing (accasamento), nell'attivazione e nella funzionalità delle cellule dendritiche, mediate dai recettori di tipo Toll-like (TLR). Questa condizione si accompagnava ad un profilo pro-infiammatorio dei monociti, che risultava associato a una ridotta risposta immunitaria cellulo-mediata successiva alla vaccinazione (64).

Infine, Dalla Gasperina et al. (25) hanno condotto uno studio monocentrico per la valutazione della risposta immunitaria in 49 residenti di strutture di lungodegenza con un'età media di 84,8 (10,6) anni. È stata valutata la risposta delle cellule T, 8 mesi dopo la seconda dose del vaccino BNT162b2 e almeno 15 giorni dopo il richiamo. Anche questo gruppo confermava un aumento della risposta T cellulare specifica dopo la dose di richiamo nei lungodegenti. In questo caso, inoltre, variabili come fragilità, sesso, età avanzata, deficit cognitivo e comorbidità (patologie cardiovascolari, diabete, malattia polmonare ostruttiva cronica e patologie autoimmuni) sono state rilevate come non influenti sulla risposta cellulare.

In conclusione, i dati suggeriscono che la risposta cellulare negli anziani vaccinati possa essere rallentata e attenuata rispetto agli adulti più giovani, ma rafforzata dalle dosi booster. Essendo le cellule T coinvolte nella protezione a lungo termine, la conoscenza del profilo immunitario anche nella popolazione anziana, potrebbe rappresentare una risorsa chiave nella pianificazione delle strategie vaccinali.

DISCUSSIONE

L'analisi delle risposte immunitarie alla vaccinazione COVID-19 sottolinea la complessità e la variabilità delle risposte sia cellulari che anticorpali. Mentre è noto che età avanzata e sesso maschile possono influenzare negativamente la risposta anticorpale, la persistenza delle risposte delle cellule T, anche negli anziani offre una prospettiva ottimistica per la protezione a lungo termine. Inoltre, il dato che la terza dose del vaccino possa potenziare significativamente le risposte delle cellule T, anche in quest'ultima categoria di soggetti, appare particolarmente rilevante. Ciò suggerisce che gli esami di monitoraggio della risposta potrebbero avvalersi dell'utilizzo della determinazione di Interferon gamma a fronte di un declino del titolo anticorpale in popolazioni selezionate (65) e che le strategie di booster potrebbero essere personalizzate per migliorare la protezione in questa popolazione vulnerabile. Inoltre, l'osservazione che la pregressa infezione influenzi anche le risposte cellulari post-vaccinazione suggerirebbe l'importanza di considerare la storia di infezione precedente nella pianificazione delle strategie di vaccinazione. È anche importante notare che la variabilità individuale nelle risposte immunitarie pone sfide significative. La genetica, le comorbidità possono influenzare l'efficacia della risposta immunitaria alla vaccinazione (60). Questo pone l'accento sulla necessità di approcci personalizzati e di

ricerca continua per identificare i fattori che contribuiscono alla variabilità delle risposte immunitarie.

In conclusione, questa rassegna evidenzia la necessità di una comprensione più profonda delle risposte immunitarie alla vaccinazione COVID-19, in particolare nelle popolazioni ad alto rischio come gli anziani. L'ottimizzazione delle strategie di vaccinazione per massimizzare la protezione richiede un'attenta valutazione delle risposte delle cellule T oltre a quelle anticorpali. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sull'identificazione di biomarcatori che possano guidare la personalizzazione dei regimi di vaccinazione e sull'esplorazione di nuove strategie per migliorare la risposta immunitaria nelle popolazioni vulnerabili.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. COVID-19 Dashboard. <https://covid19.who.int/> (ultimo accesso: dicembre 2023).
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021;21:626-36.
- Altmann DM, Boyton RJ. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Science* 2022;375:1127-32.
- Walory J, Ksiazek I, Karynski M, Baraniak A. Twenty-month monitoring of humoral immune response to BNT162b2 vaccine: antibody kinetics, breakthrough infections, and adverse effects. *Vaccines (Basel)* 2023;11:10.
- Bian L, Liu J, Gao F, Gao Q, He Q, Mao Q, et al. Research progress on vaccine efficacy against SARS-CoV-2 variants of concern. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2057161.
- Sabetta E, Noviello M, Sciorati C, Viganò M, De Lorenzo R, Beretta V, et al. A longitudinal analysis of humoral, T cellular response and influencing factors in a cohort of healthcare workers: Implications for personalized SARS-CoV-2 vaccination strategies. *Front Immunol* 2023;14:1130802.
- Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012;38:J282-91.
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16:626-38.
- Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging, and successful aging. *Front Immunol* 2022;13:942796.
- Buckner CM, Kardava L, El Merhebi O, Narpala SR, Serebryanny L, Lin BC, et al. Interval between prior SARS-CoV-2 infection and booster vaccination impacts magnitude and quality of antibody and B cell responses. *Cell* 2022;185:4333-4346.e14.
- Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, Fahning ML, Howard CA, Franko N, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell* 2022;185:1588-601.e14.
- Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184:861-80.
- Castro Dopico X, Ols S, Loré K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med* 2022;291:32-50.
- Cho A, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Wang Z, Finkin S, Gaebler C, et al. Anti-SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. *Nature* 2021;600:517-22.
- Ferrari D, Ambrosi A, Di Resta C, Tomaiuolo R, Locatelli M, Banfi G. Evaluation of antibody titer kinetics and SARS-CoV-2 infections in a large cohort of healthcare professionals ten months after administration of the BNT162b2 vaccine. *J Immunol Methods* 2022;506:113293.
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23:186-93.
- Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol* 2021;21:475-84.
- Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7:146.
- Di Resta C, Ferrari D, Viganò M, Moro M, Sabetta E, Minerva M, et al. The Gender Impact Assessment among Healthcare Workers in the SARS-CoV-2 Vaccination-An Analysis of Serological Response and Side Effects. *Vaccines (Basel)* 2021;9:522.
- Ferrari D, Clementi N, Criscuolo E, Ambrosi A, Corea F, Di Resta C, et al. Antibody titer kinetics and SARS-CoV-2 infections six months after administration with the BNT162b2 vaccine. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1357.
- Bergami F, Arena F, Sammartino JC, Ferrari A, Zavaglio F, Zelini P, et al. Differential kinetics of effector and memory responses induced by three doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine in a cohort of healthcare workers. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1809.
- Hussein K, Dabaja-Younis H, Szwarcwort-Cohen M, Almog R, Leiba R, Weissman A, et al. Third BNT162b2 vaccine booster dose against SARS-CoV-2-Induced antibody response among healthcare workers. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1741.
- Panico A, Lobreglio G, Bagordo F, Zizza A, De Donno A, Rosato C, et al. Antibody response in healthcare workers before and after the third dose of anti-SARS-CoV-2 Vaccine: a pilot study. *Vaccines (Basel)* 2022;10:862.
- Herzberg J, Fischer B, Becher H, Becker AK, Honarpisheh H, Guraya SY, et al. Cellular and humoral immune response to a third dose of BNT162b2 COVID-19 vaccine - a prospective observational study. *Front Immunol* 2022;13:896151.
- Dalla Gasperina D, Veronesi G, Castelletti CM, Varchetta S, Ottolini S, Mele D, et al. Humoral and cellular immune response elicited by the BNT162b2 COVID-19 Vaccine booster in elderly. *Int J Mol Sci* 2023;24:13728.
- Yavuz E, Günel Ö, Başbulut E, Şen A. SARS-CoV-2 specific antibody responses in healthcare workers after a third booster dose of CoronaVac or BNT162b2 vaccine. *J Med Virol* 2022;94:3768-75.
- Bai J, Chiba A, Murayama G, Kuga T, Tamura N, Miyake S. Sex, age, and ethnic background shape adaptive immune responses induced by the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Front Immunol* 2022;13:786586.
- Pérez-Alós L, Armenteros JJA, Madsen JR, Hansen CB, Jarlhelt I, Hamm SR, et al. Modeling of waning immunity after SARS-CoV-2 vaccination and influencing factors. *Nat Commun* 2022;13:1614.
- Schwarz T, Tober-Lau P, Hillus D, Helbig ET, Lippert LJ, Thibeault C, et al. Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2174-8.
- Trevisan C, Raparelli V, Malara A, Abbatecola AM, Noale M, Palmieri A, et al. Sex differences in the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in residents of long-term care facilities: insights from the GeroCovid Vax study. *Intern Emerg Med* 2023;18:1337-47.
- Pérez-Alós L, Hansen CB, Almagro Armenteros JJ, Madsen JR, Heftdal LD, Hasselbalch RB, et al. Previous immunity

- shapes immune responses to SARS-CoV-2 booster vaccination and Omicron breakthrough infection risk. *Nat Commun* 2023;14:5624.
32. Favresse J, Bayart JL, Mullier F, Elsen M, Eucher C, Van Eeckhoudt S, et al. Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2. *Emerg Microbes Infect* 2021;10:1495-8.
 33. Baratto N, Maistrello L, Paziienza E, Barresi R. Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibody response in individuals infected post complete vaccination: a 6-month longitudinal study in healthcare professionals. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1077.
 34. Naaber P, Tserel L, Kangro K, Sepp E, Jürjenson V, Adamson A, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;10:100208.
 35. Mise-Omata S, Ikeda M, Takeshita M, Uwamino Y, Wakui M, Arai T, et al. Memory B Cells and Memory T Cells Induced by SARS-CoV-2 Booster vaccination or infection show different dynamics and responsiveness to the omicron variant. *J Immunol* 2022;209:2104-13.
 36. Lo Sasso B, Agnello L, Giglio RV, Gambino CM, Ciaccio AM, Vidali M, et al. Longitudinal analysis of anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG antibodies before and after the third dose of the BNT162b2 vaccine. *Sci Rep* 2022;12:8679.
 37. Zimmermann P, Curtis N. Factors That influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00084-18.
 38. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;109:9-15.
 39. Mwimanzi F, Lapointe HR, Cheung PK, Sang Y, Yaseen F, Umvilighozo G, et al. Older adults mount less durable humoral responses to two doses of COVID-19 mRNA vaccine but strong initial responses to a third dose. *J Infect Dis* 2022;226:983-94.
 40. Fedele G, Palmieri A, Damiano C, Di Lonardo A, Leone P, Schiavoni I, et al. Humoral immunity induced by mRNA COVID-19 vaccines in nursing home residents previously infected with SARS-CoV-2. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:2577-84.
 41. Durier C, Ninove L, Lefebvre M, Radenne A, Desaint C, Ropers J, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants following mRNA booster vaccination in adults older than 65 years. *Sci Rep* 2022;12:20373.
 42. Ravussin A, Robertson AH, Wolf AS, Blix K, Kjørstad IF, Solum G, et al. Determinants of humoral and cellular immune responses to three doses of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in older adults: a longitudinal cohort study. *Lancet Healthy Longev* 2023;4:e188-99.
 43. Virgilio E, Trevisan C, Abbatecola A, Malara A, Palmieri A, Fedele G, et al. Diabetes affects antibody response to sars-cov-2 vaccination in older residents of long-term care facilities: data from the gerocovid vax study. *Diabetes Care* 2022;45:2935-42.
 44. Trevisan C, Haxhij L, Malara A, Abbatecola A, Fedele G, Palmieri A, et al. Polypharmacy and antibody response to sars-cov-2 vaccination in residents of long-term care facilities: the gerocovid vax study. *Drugs Aging* 2023;40:1133-41.
 45. Dourdouna MM, Tatsi EB, Syriopoulou V, Michos A. Evaluation of T cell responses with the QuantiFERON SARS-CoV-2 assay in individuals with 3 doses of BNT162b2 vaccine, SARS-CoV-2 infection, or hybrid immunity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023;106:115948.
 46. Gao F, Mallajosyula V, Arunachalam PS, van der Ploeg K, Manohar M, Röltgen K, et al. Spheromers reveal robust T cell responses to the Pfizer/BioNTech vaccine and attenuated peripheral CD8+ T cell responses post SARS-CoV-2 infection. *Immunity* 2023;56:864-878.e4.
 47. Corradini P, Agrati C, Apolone G, Mantovani A, Giannarelli D, Marasco V, et al. Humoral and T-Cell Immune response after 3 doses of messenger rna severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines in fragile patients: the italian VAX4FRAIL Study. *Clin Infect Dis* 2023;76:E426-38.
 48. Agrati C, Castilletti C, Goletti D, Sacchi A, Bordoni V, Mariotti D, et al. Persistent Spike-specific T cell immunity despite antibody reduction after 3 months from SARS-CoV-2 BNT162b2-mRNA vaccine. *Sci Rep* 2022;12:6687.
 49. Seraceni S, Zocca E, Cervone TE, Tomassetti F, Polidori I, Valisi M, et al. T-Cell Assay after COVID-19 Vaccination could be a useful tool? A pilot study on interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Diseases* 2022;10:49.
 50. Costa C, Scozzari G, Migliore E, Galassi C, Ciccone G, Ricciardelli G, et al. Cellular immune response to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large cohort of healthcare workers in a tertiary care university hospital. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1031.
 51. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* 2021;374:abm0829.
 52. Arunachalam PS, Lai L, Samaha H, Feng Y, Hu M, Hui HSY, et al. Durability of immune responses to mRNA booster vaccination against COVID-19. *J Clin Invest.* 2023;133:e167955.
 53. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, Dan JM, Yu ED, Methot N, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell* 2022;185:847-859.e11.
 54. Angyal A, Longet S, Moore SC, Payne RP, Harding A, Tipton T, et al. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2022;3:e21-31.
 55. Keeton R, Tincho MB, Suzuki A, Benede N, Ngomti A, Baguma R, et al. Impact of SARS-CoV-2 exposure history on the T cell and IgG response. *Cell Rep Med* 2023;4:100898.
 56. Martínez-Gallo M, Esperalba J, Pujol-Borrell R, Sandá V, Arrese-Muñoz I, Fernández-Naval C, et al. Commercialized kits to assess T-cell responses against SARS-CoV-2 S peptides. A pilot study in health care workers. *Med Clin (Barc)* 2022;159:116-23.
 57. Kissick HT, Sanda MG, Dunn LK, Pellegrini KL, On ST, Noel JK, et al. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:9887-92.
 58. Keeton R, Richardson SI, Moyo-Gwete T, Hermanus T, Tincho MB, Benede N, et al. Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COV2.S immunogenicity in a variant-dependent manner. *Cell Host Microbe* 2021;29:1611-9.e5.
 59. Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu ED, Zhang Y, Dan JM, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med* 2021;2:100355.
 60. Lippi G, Mattiuzzi C. COVID-19: imparare dal passato. *Biochim Clin* 2023;47:1-3.
 61. Jo N, Hidaka Y, Kikuchi O, Fukahori M, Sawada T, Aoki M, et al. Impaired CD4+ T cell response in older adults is associated with reduced immunogenicity and reactogenicity of mRNA COVID-19 vaccination. *Nat Aging* 2023;3:82-92.
 62. Demaret J, Corroyer-Simovic B, Aïdjinou EK, Goffard A, Trauet J, Miczek S, et al. Impaired functional T-Cell response to SARS-CoV-2 after two doses of BNT 162b2 mRNA vaccine in older people. *Front Immunol.* 2021;12:778679.
 63. Romero-Olmedo AJ, Schulz AR, Hochstätter S, Das Gupta

- D, Virta I, Hirseland H, et al. Induction of robust cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 after a third dose of BNT162b2 vaccine in previously unresponsive older adults. *Nat Microbiol* 2022;7:195-9.
64. Vitallé J, Pérez-Gómez A, Ostos FJ, Gasca-Capote C, Jiménez-León MR, Bachiller S, et al. Immune defects associated with lower SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine response in aged people. *JCI Insight* 2022;7:e161045.
65. Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Is cellular immunity the future key for deciphering and monitoring COVID-19 vaccines efficacy? [Editorial] *J Lab Precis Med* 2022;7:18.