Резюме: Встречаемость Т-лимфоцитов, специфичных для различных белков SARS-CoV-2, на ранних этапах выздоровления была одинаковой у бессимптомных и симптоматических лиц. Однако, мы обнаружили повышенную продукцию IFN-γ и IL-2 у бессимптомных людей по сравнению с симптомными индивидуумами после активации SARS-CoV-2-специфических Т-клеток в крови. Это было связано с пропорциональной секрецией ИЛ-10 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1β) только при бессимптомной инфекции, в то время как непропорциональная секреция воспалительных цитокинов была вызвана SARS-CoV-2- специфической активацией Т-клеток у лиц с симптомами. Таким образом, бессимптомные лица, инфицированные SARS-CoV-2, не характеризуются слабым противовирусным иммунитетом; напротив, они формируют устойчивый и высоко-функциональный вирусоспецифический клеточный иммунный ответ.

### Высокофункциональный вирусоспецифический клеточный иммунный ответ при бессимптомной инфекции SARS-CoV-2

Нина Ле Берт, Ханна И. Клэпхэм, Энтони Т Тан, Ван Ни Чиа, Кристин Ю.Л. Там, Джейн М. Лим, Камини Кунасегаран, Линда Тан, Шарль-Антуан Дутертр, Ниведита Шанкар, Джои М.Е. Лим, Луиза Джин Сун, Марина Захари, Зоу Мио Тун, Вишакха Кумар, Бенг Ли Лим, Сью Хун Лим, Аделина Чиа, Йи-Джу Тан, Пол Анантараджа Тамбья, Ширин Калимуддин, Дэвид Лай, Дженни Г.Х. Лоу, Лин-Фа Ван, Вей Йи Ван, Ли Ян Хсу, Антонио Бертолетти, Кларенс К. Там

<https://doi.org/10.1101/2020.11.25.399139>

Nina Le Bert, Hannah E Clapham, Anthony T Tan, Wan Ni Chia, Christine YL Tham, Jane M Lim, Kamini Kunasegaran, Linda Tan, Charles-Antoine Dutertre, Nivedita Shankar, Joey ME Lim, Louisa Jin Sun, Marina Zahari, Zaw Myo Tun, Vishakha Kumar, Beng Lee Lim, Siew Hoon Lim, Adeline Chia, Yee-Joo Tan, Paul Anantharajah Tambyah, Shirin Kalimuddin, David Lye, Jenny GH Low, Lin-Fa Wang, Wei Yee Wan, Li Yang Hsu, Antonio Bertoletti, Clarence C Tam.

November 27, 2020.

https://doi.org/10.1101/2020.11.25.399139

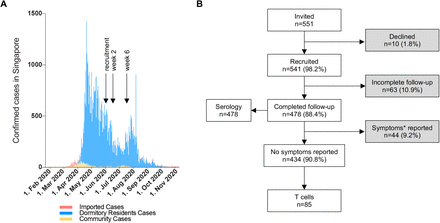
## Аннотация

Эффективность вирус-специфических Т-клеток в устранении патогенов включает в себя тонкий баланс между их противовирусными и воспалительными свойствами. Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, у людей, избавившихся от инфекции SARS-CoV-2 без симптомов или заболевания, могут проявлять не патологические, но защитные характеристики. Поэтому мы сравнили количество и функцию Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, в когорте бессимптомных лиц (n = 85) и пациентов с симптомами COVID-19 (n = 76) в разные моменты времени после сероконверсии антител. Мы количественно оценили Т-клетки, реактивные к структурным белкам (M, NP и Spike), используя пробы ELISpot, и измерили уровень секреции цитокинов (IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-6, IL-1β, TNF-α. и IL-10) в цельной крови после активации Т-клеток наборами пептидов SARS-CoV-2 в качестве индикатора функционального состояния. Встречаемость Т-лимфоцитов, специфичных для различных белков SARS-CoV-2, на ранних этапах выздоровления была одинаковой у бессимптомных и симптоматических лиц. Однако, мы обнаружили повышенную продукцию IFN-γ и IL-2 у бессимптомных людей по сравнению с симптомными индивидуумами после активации SARS-CoV-2-специфических Т-клеток в крови. Это было связано с пропорциональной секрецией ИЛ-10 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1β) только при бессимптомной инфекции, в то время как непропорциональная секреция воспалительных цитокинов была вызвана SARS-CoV-2- специфической активацией Т-клеток у лиц с симптомами. Таким образом, бессимптомные лица, инфицированные SARS-CoV-2, не характеризуются слабым противовирусным иммунитетом; напротив, они формируют устойчивый и высоко-функциональный вирусоспецифический клеточный иммунный ответ.

## Введение

Характеристика адаптивного иммунитета против SARS-CoV-2 имеет решающее значение для понимания его роли в защите или патогенезе. Антитела и Т-клетки действуют вместе, чтобы уменьшить распространение вируса в организме хозяина и уничтожить патоген из инфицированных клеток. Однако, защитный иммунный ответ может также запускать патологические процессы, характеризующиеся локализованными или системными воспалительными явлениями. Воспаление и повреждение тканей могут быть результатом прямого лизиса инфицированных клеток вирус-специфическими антителами и Т-клетками или высвобождения медиаторов воспаления, продуцируемых инфицированными клетками и активированными миелоидными клетками. Об этих сценариях сообщалось в патогенезе COVID-19 ([***1***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-1)). В более тяжелых случаях системные высокие уровни воспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6), наличие активированных моноцитов в кровеносном русле ([***2***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-2),[***3***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-3)) и в легких ([***4***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-4)) сосуществуют с вирус-специфическими антителами и Т-клетками ([***5***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-5)). Таким образом, вопрос о том, являются ли вирус-специфические антитела или Т-клетки преимущественно опосредующими защиту или повреждение, остается открытым. Антитела против Spike (S) белка SARS-CoV-2 обладают защитной способностью in vitro, но их титры у пациентов с COVID-19, как сообщается, положительно коррелируют с тяжестью заболевания ([***6***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-6),[***7***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-7)). Точно так же прямая связь с тяжестью заболевания была обнаружена во встречаемости SARS-CoV-2-специфичных Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19. Более широкий и количественно более устойчивый Т-клеточный ответ, специфичный для SARS-CoV-2, был продемонстрирован у выздоравливающих с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с выздоравливающими с легким течением ([***8***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-8)). Однако положительная связь между количеством Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, и тяжестью заболевания в недавних исследованиях, посвященных измерению Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, на ранних этапах COVID-19 не была подтверждена. Ранняя индукция и более устойчивый SARS-CoV-2-специфический CD4 и CD8 Т-клеточный ответ были связаны с более легким развитием болезни ([***9***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-9),[***10***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-10)). Кроме того, защитная роль Т-клеток была продемонстрирована на животных моделях коронавирусных инфекций, в которых вирус-специфические Т-клетки уничтожают вирус с небольшой патологией легких ([***11***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-11),[***12***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-12)).

В этой работе мы расширяем наше исследование вирус-специфических Т-лимфоцитов при инфекции SARS-CoV-2 путем изучения бессимптомных людей, инфицированных SARS-CoV-2. Они составляют значительную часть инфицированных лиц ([***13***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-13)) и являются ключом к пониманию иммунного ответа, способного контролировать вирус, не вызывая патологических процессов. Однако, современные знания об их противовирусном иммунитете ограничены. SARS-CoV-2-специфические антитела ([***14***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-14)) и Т-клетки индуцируются у бессимптомных людей ([***15***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-15)), но зафиксированные более низкие уровни антител ([***14***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-14)) и Т-клеточного ответа ([***15***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-15),[***16***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-16)), были интерпретированы как признак того, что у бессимптомных людей проявляется нормальный врожденный ([***17***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-17)), но слабый адаптивный противовирусный иммунитет ([***14***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-14)). Поскольку титры антител и встречаемость Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, в крови могут претерпевать динамические изменения после удаления вируса ([***10***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-10)), мы пришли к выводу, что правильное количественное сравнение Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, у лиц с симптомами и бессимптомных лиц должно проводиться в одинаковые моменты времени после заражения. Отсутствие симптомов затрудняет такую ​​оценку. Поэтому мы выбрали 85 бессимптомных лиц из когорты людей, живущих в густонаселенных общежитиях с активным распространением инфекции SARS-CoV-2 ([**Рис. 1A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F1)), которые, судя по кинетике появления и исчезновения антител против NP и Spike, вероятно, подверглись воздействию SARS-CoV-2 в разные моменты времени. У этих людей мы измерили непосредственно ex vivo количество Т-клеток, продуцирующих IFN-γ, реактивных к пулам пептидов, покрывающих различные структурные белки (M, NP и Spike), и сравнили его с величиной Т-клеток, обнаруженной у пациентов с симптомами, инфицированных SARS -CoV-2 в аналогичные моменты времени.

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F1.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F1.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F1.large.jpg)

**Рис. 1. Включение доноров, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2.**

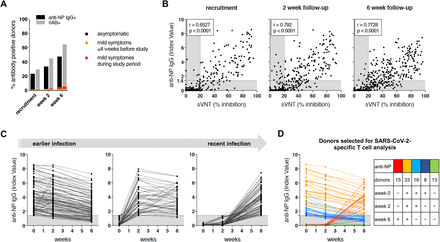
1. Подтвержденные случаи заражения SARS-CoV-2 в Сингапуре, разделенные на завезенные случаи (красный цвет), случаи среди жителей общежития (синий цвет) и все другие случаи в сообществе (желтый цвет). Черные стрелки указывают даты, когда были взяты образцы крови для исследования. (B) Диаграмма, показывающая количество участников, которые были приглашены для участия в исследовании. Участники, сдавшие кровь при наборе и через 2 и 6 недель наблюдения, были протестированы на серологию IgG к NP (Abbott) и sVNT-nAb (GenScript). Дополнительный образец крови был взят на 6 неделе у 85 бессимптомных участников с различными серологическими профилями для анализа Т-клеточных ответов, специфичных для SARS-CoV-2. \* Симптомы: лихорадка, кашель, насморк, боль в горле, одышка, усталость, мышечные боли, диарея или аносмия (потеря обоняния).

Мы также оценили функциональный профиль Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, как у лиц с симптомами, так и у бессимптомных. Мы разработали тест для количественной оценки секреции IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-6, IL-12p70, TNF-α, IL-1β и IL-10 непосредственно в цельной крови после активации Т-клеток пулами пептидов, покрывающими различные белки SARS-CoV-2. Эта экспериментальная система не только измеряет количество цитокинов Т-клеток (IL-2, IL-4, IFN-γ), непосредственно секретируемых SARS-CoV-2-специфическими Т-клетками, но также может напрямую оценивать способности Т-клеток активировать воспалительные или регуляторные пути в других циркулирующих иммунных клетках. Наши результаты предоставляют экспериментальные доказательства того, что у бессимптомных людей возникает вирус-специфический Т-клеточный ответ, который по величине неотличим от симптоматических пациентов, но функционально более подходит, характеризуется повышенной секрецией цитокинов Th1 (IFN-γ и IL-2), связанной с пропорциональным и скоординированным продуцированием про- (IL-6, TNF-α, IL-1β) и противовоспалительных (IL-10) цитокины. Обсуждаются последствия этих открытий для патологии и дизайна вакцины.

## Полученные результаты

### Продолжительные серологические исследования при бессимптомной инфекции SARS-CoV-2

С апреля 2020 года в Сингапуре наблюдались крупные вспышки инфекции SARS-CoV-2 среди рабочих-мигрантов, проживающих в густонаселенных общежитиях ([**Рис. 1A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F1)). Чтобы выбрать бессимптомных людей, которые подверглись воздействию SARS-CoV-2 в разное время, мы наблюдали за 478 жителями общежития, пораженными SARS-CoV-2, которые сдали кровь при приеме на работу, и через 2 и 6 недель спустя для серологического тестирования антинуклеопротеидных (NP) IgG и нейтрализующих антител (nAb) ([**Рис. 1B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F1)). При принятии на работу 131 из 478 (27,4%) участников были серопозитивными по любому из тестов, при этом 6 (4,6%) сообщили о симптомах, совместимых с COVID-19, в предшествующие 4 недели ([**Рис 2A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F2)). В течение 6-недельного периода наблюдения 171 из 347 (49,3%) изначально серонегативных лиц претерпели сероконверсию по любому из тестов, что свидетельствует о продолжающемся воздействии инфекции SARS-CoV-2. Только 15 (5,5%) человек сообщили о симптомах, как правило, легкой степени в течение периода наблюдения. Большинство серопозитивных лиц (281/302; 93%) не имели симптомов. Лица с симптомами были впоследствии исключены из этого исследования ([**Рис. 1B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F1)).

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F2.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F2.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F2.large.jpg)

**Рис. 2. Профиль антител, специфичных к SARS-CoV-2, показывающий рост распространенности инфекции среди жителей общежития в течение периода исследования.**

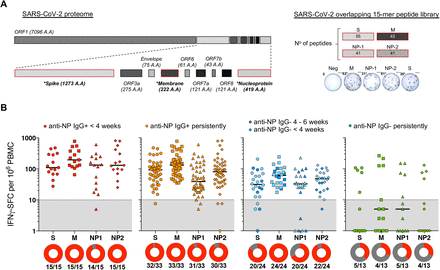
1. Процент доноров, положительных по анти-NP IgG (черный) и нейтрализующим антителам (серый) при поступлении и через 2 и 6 недель; выделены доноры с положительными антителами, у которых наблюдались симптомы COVID-19 до (желтый) и во время (красный) исследования. (B) Точечные графики показывают во времени количество антител против NP IgG (ось У) и % ингибирования антителами, нейтрализующими вирус (sVNT; ось Х) в сыворотке 434 бессимптомных участников исследования при наборе (слева), после 2 недели (в центре) и через 6 недель (справа). Серая область обозначает предел обнаружения анализа. Корреляция Спирмена. (C) Продольные уровни анти-NP IgG у бессимптомных доноров, которые были серопозитивными на момент набора (слева; n = 106, слева), у которых сероконверсия произошла на 2 неделе (n = 52, в середине) и у которых сероконверсия произошла к 6 неделе (n = 77, правильно). (D) Серологический профиль анти-NP IgG доноров, выбранных для анализа Т-клеток, специфичного для SARS-CoV-2, через 6 недель. Доноры с различными профилями антител показаны разными цветами и сведены в таблицу.

Кинетика анти-NP IgG и нейтрализующих антител к RBD суррогатного вируса (sVNT-nAb) ([***18***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-18)) у асимптоматических участников исследования показаны на [**Рисунке 2**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F2). В целом, существует сильная корреляция между титрами IgG к NP и % ингибирования sVNT-nAb ([**Рис. 2B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F2)). Однако во все моменты времени более высокий процент бессимптомных доноров был положительным на sVNT-nAb (30,9%, 47,0% и 65,4% при наборе, на 2-ю и 6-ю недели, соответственно) по сравнению с IgG против NP (24,4%, 34,6% и 47,5%) ([**Рис 2A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F2)). Среди 106 человек с положительными уровнями анти-NP IgG при наборе 27 (25,5%) потеряли их в течение шести недель ([**Рис 2B, C**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F2)). Напротив, из 134 участников, которые были серопозитивными по sVNT-nAb на исходном уровне, только 12 (9,0%) стали отрицательными за тот же период времени ([**Рис S1**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F7)).

### Количественное определение вирус-специфических Т-лимфоцитов у бессимптомных доноров, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2

Чтобы исследовать Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, в 6-недельную временную точку, которая соответствует 3 месяцам после первого подтвержденного случая в этом общежитии, мы выбрали из 434 бессимптомных участников исследования, 85 человек с различными профилями антител ([**Рис 2C, D**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F2)). 57 были положительными по отношению к NP IgG при наборе. Из них 33 человека оставались устойчиво положительными по отношению к NP IgG в течение 6-недельного наблюдения, в то время как у 24 человек уровень антител снизился ниже предела обнаружения при анализе. Затем мы отобрали 28 человек, которые были серонегативными при наборе. Из них 15 стали анти-NP IgG положительными, а 13 были устойчиво отрицательными.

Сначала мы проанализировали частоту клеток, реагирующих на три структурных белка SARS-CoV-2, с помощью анализов ex vivo IFN-γ-ELISpot ([**Рис 3A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F3)). Мы разработали пулы 15-мерных пептидов, покрывающих целые белки NP и M, и выбранный пептидный пул из 15-мерных пептидов, покрывающий наиболее иммуногенные области Т-клеток для S белка ([**Рис 3A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F3),[**Рис S2**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F8)). Как было показано ранее ([***19***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-19)), мы демонстрируем путем окрашивания внутриклеточных цитокинов, что IFN-γ продуцируется CD4 и CD8 T-клетками в ответ на пептидную стимуляцию, как непосредственно ex-vivo, так и после кратковременного размножения линий T-клеток, повторно стимулированных отдельными пептидами ([**Рис S3**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F9)).

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F3.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F3.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F3.large.jpg)

**Рис. 3. Частота Т-клеток, специфичных для различных белков SARS-CoV-2, у бессимптомных доноров с различными серологическими профилями.**

1. Протеомная организация SARS-CoV-2; анализируемые белки выделены красным контуром и отмечены \*. 15-мерные пептиды, перекрывающиеся 10 аминокислотами, были разделены на пулы, покрывающие нуклеопротеин (NP1, NP-2) и мембрану (M), и отобраны 15-мерные пептиды, покрывающие больше иммуногенных областей Т-клеток к Spike белку (S). Реактивность Т-клеток тестировали с помощью IFN-γ-ELISpot ex vivo. (B) Частота IFN-γ-образующих пятен клеток (SFC), реактивных к отдельным пулам пептидов, показана для бессимптомных доноров с различными серологическими профилями (линия = медиана). IFN-γ-SFC ≥10 / 106 PBMC считались положительными (серая зона ниже предела обнаружения). Кружки ниже представляют процент положительного ответа (красный) на отдельные пулы пептидов.

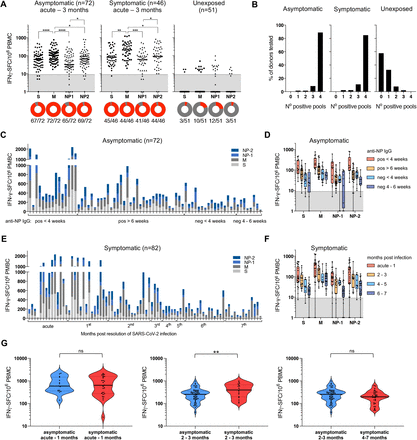
### SARS-CoV-2-специфические Т-клетки присутствуют у всех бессимптомных серопозитивных людей.

Клетки, реактивные к пулам пептидов SARS-CoV-2, были обнаружены у всех людей, положительных по анти-NP IgG, независимо от продолжительности персистенции антител ([**Рис. 3B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F3)). Более того, почти у всех людей с положительной реакцией на анти-NP IgG были Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, которые одновременно реагировали как минимум на 3 пула, за исключением 2 (из 24) людей, которые утратили анти-NP специфичные IgG ([**Рис. 3B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F3)). Во всех группах с разными серологическими профилями пул М-пептида вызывал более высокую частоту специфических Т-клеток по сравнению с пулами S и двумя NP.

Среди 13 устойчиво отрицательных анти-NP IgG участников, 4 имели Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, с такой же частотой, как и участники, положительные по антителам ([**Рис. 3B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F3), справа).

### Частота, мультиспецифичность и кинетика клеточного иммунитета, специфичного для SARS-CoV-2, при симптоматической и бессимптомной инфекции.

Далее мы сравнили Т-клеточный ответ, специфичный для SARS-CoV-2, бессимптомной когорты с ответом с когортой госпитализированных пациентов с COVID-19 с легкими и тяжелыми симптомами ([**Таблица S1**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#T1)). В течение первых 3 месяцев после заражения вирусом частота вирусоспецифических Т-клеток, реактивных к пептидам M, NP и S, была одинаковой у пациентов с симптомами COVID-19 и у бессимптомно инфицированных лиц, и в обеих группах наблюдалась более высокая частота M-пул-реактивных Т-клеток по сравнению с другими пулами ([**Рис 4A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4)). Важно отметить, что почти все пациенты с COVID-19 и бессимптомные люди с серологическими признаками инфекции имели Т-клетки, распознающие по крайней мере 3 пептидных пула ([**Рис 4B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4)).

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F4.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F4.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F4.large.jpg)

**Рис. 4. Динамика и иерархия Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, при бессимптомной и симптомной инфекции.**

1. Частота IFN-γ-образующих пятен клеток (SFC), реактивных к индивидуальным пулам пептидов, показана для бессимптомных доноров, инфицированных SARS-CoV-2, которые были серологически положительными по анти-NP-IgG по крайней мере в одной временной точке в течение периода исследования (n = 72; слева), для пациентов с COVID-19 от острой болезни до 3 месяцев после заражения (n = 45; в центре) и архивных пациентов, не подвергавшиеся воздействию (n = 51; справа) (линия = медиана). Круги ниже представляют частоту положительного (IFN-γ-SFC ≥10 / 106 PBMC) ответа (красный) на отдельные пулы пептидов. Односторонний дисперсионный анализ RM с поправкой Гринхауса-Гейссера, за которым следует тест множественных сравнений Холма-Сидака. (B) Гистограммы показывают процент доноров, реагирующих на количество протестированных пулов пептидов. (C) Частота IFN-γ-SFC, реактивного к индивидуальным пептидным пулам, показана для каждого донора бессимптомной когорты (n = 72). Доноры организованы в соответствии с их серологическим статусом антител против NP IgG. (D) Частота реактивности IFN-γ-SFC по отношению к индивидуальным пулам пептидов показана у бессимптомных доноров, сгруппированных по статусу анти-NP IgG. (E) Частота IFN-γ-SFC, реактивных к отдельным пулам пептидов, показана для пациентов с симптомами COVID-19, распределенная по месяцам после выведения инфекции SARS-CoV-2 (n = 82). (F) Частота реакции IFN-γ-SFC на отдельные пулы пептидов показана у пациентов с COVID-19, сгруппированных по месяцам после заражения. (G) Частота реактивных клеток на SARS-CoV-2-пептид у лиц с бессимптомной (синий) и симптомной (красный) инфекцией во время острой фазы до 1 месяца после выздоровления (слева), у выздоравливающих через 2-3 месяца после заражения (посередине), и бессимптомным через 2-3 месяца, симптомным через 4-7 месяцев после заражения (справа).

В контрасте, картина перекрестно-реактивных Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, в архивных образцах от людей, не подвергавшихся воздействию SARS-CoV-2, была иной. Общая частота была ниже (от 10 до 100 пятен на 106 PBMC), и там, где присутствовали Т-клетки, реагирующие с SARS-CoV-2-пептидом (20 из 51), они в основном реагировали с единым пептидным пулом ([**Рис. 4A / B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4)). Только у 1 из 51 протестированного человека, не подвергавшегося воздействию, были Т-клетки, специфичные для 3 пулов пептидов.

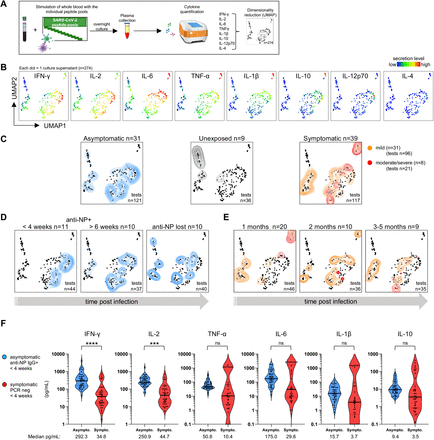
Чтобы выяснить, претерпевают ли вирус-специфические Т-клетки клональную редукцию с течением времени, мы сравнили их силу и специфичность пептидного пула у лиц, у которых произошла сероконверсия в анти-NP IgG-позитивные в течение предыдущих 4 недель, у людей, у которых произошла сероконверсия более 6 недель назад, и у лиц с первоначальной серопозитивностью, которые стали анти-NP IgG негативными. Частота Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, была выше у недавних сероконвертеров (анти-NP-IgG + <4 недель), чем у инфицированных ранее ([**Рис. 4C, D**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4)). Среди тех, кто стал отрицательным по отношению к NP IgG, частота SARS-CoV-2-специфических Т-клеток была ниже.

Снижение частоты Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, также было очевидно из серийных перекрестных проб пациентов с COVID-19 в острой фазе в течение 7 месяцев после выведения вируса ([**Рис. 4E, F**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4)). Со временем некоторые пациенты теряли Т-клетки, специфичные для отдельных пептидных пулов, но М-специфические Т-клетки сохранялись у всех протестированных доноров с симптомами и без них ([**Рис. 4D, F**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4)).

Поскольку со временем наблюдалось постепенное снижение количества Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, у всех подвергшихся воздействию людей, мы сравнили кинетику их снижения между бессимптомными и симптомными когортами. Среди недавно выявленных сероконвертеров (<4 недель) частота Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, была сопоставима с таковой у пациентов с симптомами COVID-19, протестированных во время инфекции и в течение 1 месяца после выведения вируса ([**Рис 4G**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4), слева). Однако у бессимптомных доноров, которые подверглись воздействию SARS-CoV-2 примерно на 2-3 месяца раньше (anti-NP +> 6 недель назад, первый подтвержденный случай 3 месяца назад), была выявлена ​​сниженная частота SARS-CoV-2-специфического пула T-клеток по сравнению с пациентами, вылечившимися от симптоматической инфекции на 2-3 месяца раньше ([**Рис 4G**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4), посередине). Таким образом, частота Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, снижается быстрее после бессимптомной инфекции и в течение 2-3 месяцев достигает уровней, обнаруженных у пациентов с симптомами, обнаруженных через 4-7 месяцев после заражения ([**Рис 4G**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F4), справа).

### Характер цитокинов, индуцированных активацией Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, при симптомной и бессимптомной инфекциях

Чтобы функционально определить противовирусный клеточный иммунный ответ, присутствующий у бессимптомных и симптомных лиц, инфицированных SARS-CoV-2, мы разработали анализ, в котором уровень Th1 (IFN-γ, IL-2, TNF-α), Th2 (IL- 4), провоспалительных (IL-6, IL-1β, IL-12p70) и регуляторных (IL-10) цитокинов тестировались непосредственно в цельной крови после стимуляции в течение ночи пулами пептидов SARS-CoV-2 ([**Рис. 5A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5)). Цитокины, секретируемые во время стимуляции в течение ночи, могут продуцироваться либо путем активации вирус-специфичных Т-клеток напрямую, либо косвенно другими типами клеток, которые реагируют на активацию антиген-специфических Т-клеток ([**Рис S4**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F10)).

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F5.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F5.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F5.large.jpg)

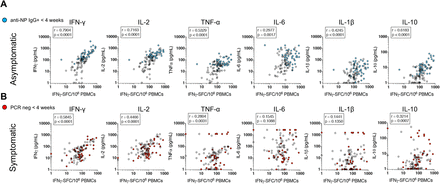
**Рис. 5. Профиль секреции цитокинов цельной крови бессимптомных и симптомных выздоравливающих, стимулированной пулами пептидов SARS-CoV-2.**

1. Схема стимуляции цельной крови пулами пептидов SARS-CoV-2 в течение ночи и анализа профиля секреции цитокинов (после учета DMSO в контроле) с использованием неконтролируемого алгоритма кластеризации UMAP. (B) UMAP плоты с тепловыми картами секреции цитокинов. (C) Объединенные профили секреции цитокинов в цельной крови, стимулированной пулом пептидов, от бессимптомных инфицированных SARS-CoV-2 (слева, синий, 31 донор, 121 тест), SARS-CoV-2, не подвергшихся воздействию (в центре, серый, 9 доноров, 36 тестов) ) и SARS-CoV-2 с легкими (справа, оранжевый, 31 донор, 96 тестов) и умеренными и тяжелыми симптомами (справа, красный, 8 доноров, 21 тест), наложенные на глобальный график UMAP всех проанализированных образцов (черные точки ; каждая точка соответствует одному супернатанту культуры). (D) Профиль секреции цитокинов образцов из бессимптомной когорты, разделенный донорами, у которых произошла сероконверсия к анти-NP IgG + < 4 недели назад (слева), которые постоянно были серопозитивными (в центре), и те, кто потерял анти-NP IgG в течение 6-недельного периода исследования (справа). (E) Профиль секреции цитокинов в образцах из когорты с симптомами, разделенных донорами, которые находятся на 1-м месяце (слева), 2-м месяце (в центре) и 3-5-м месяце (справа) после заражения SARS-CoV-2. (F) Количество указанных цитокинов, секретируемых при стимуляции цельной крови пулами пептидов, сравнивается между донорами, у которых недавно (<4 недель назад) была бессимптомная (синий) или симптомная (красный) инфекция SARS-CoV-2. Линия = средняя концентрация. Краскала Уоллиса (непараметрический односторонний дисперсионный анализ) с последующим тестом множественных сравнений Данна. (E) Профиль секреции цитокинов в образцах из когорты с симптомами, разделенных донорами, которые находятся в категориях 1-й месяц (слева), 2-й месяц (в центре) и 3-5-й месяц (справа) после заражения SARS-CoV-2. (F) Количество указанных цитокинов, секретируемых при стимуляции цельной крови пулами пептидов, сравнивается между донорами, у которых недавно (<4 недель назад) была бессимптомная (синий) или симптоматическая (красный) инфекция SARS-CoV-2. Линия = средняя концентрация. Краскала Уоллиса (непараметрический односторонний дисперсионный анализ) с последующим тестом множественных сравнений Данна. (E) Профиль секреции цитокинов в образцах из когорты с симптомами, разделенных донорами, которые находятся в категориях: 1-й месяц (слева), 2-й месяц (в центре) и 3-5-й месяц (справа) после заражения SARS-CoV-2. (F) Количество указанных цитокинов, секретируемых при стимуляции цельной крови пулами пептидов, сравнивается между донорами, у которых недавно (<4 недель назад) была бессимптомная (синий) или симптоматическая (красный) инфекция SARS-CoV-2. Линия = средняя концентрация. Краскала Уоллиса (непараметрический односторонний дисперсионный анализ) с последующим тестом множественных сравнений Данна.

Мы использовали UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) для неконтролируемого уменьшения размерности и кластеризации ([***20***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-20)) секретом всех пептид-стимулированных образцов после учитывания уровней цитокинов, присутствующих в соответствующих контролях ДМСО ([**Рис. 5B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5)). Это показало, что секреция цитокинов, обычно продуцируемых Т-клетками, IFN-γ и IL-2, перекрывается. Кроме того, совместно секретируются IL-6 и IL-1β, а также TNF-α и IL-10. IL-12p70 и IL-4 не были обнаружены в большинстве образцов. В то время как стимуляция крови от неэкспонированных доноров не вызывала секреции цитокинов, секретомы инфицированных SARS-CoV-2 доноров различались при симптомной и бессимптомной инфекциях ([**Рис 5C**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5)). Большинство образцов от бессимптомных доноров совместно секретировали высокие уровни IFN-γ и IL-2, тогда как образцы симптоматических доноров продуцировали низкие уровни IFN-γ и IL-2. Группа проб от доноров с симптомами, в основном, пациентов с тяжелым заболеванием, характеризуется высокими уровнями секреции IL-6, TNF-α, IL-1β и IL-10 ([**Рис 5C**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5)).

Для людей с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 мы использовали появление, сохранение и снижение уровней анти-NP IgG в качестве показателя времени с момента заражения. Это отличает пациентов с недавней инфекцией (<4 недель анти-NP IgG +) от тех, кто был инфицирован в более ранние временные точки, и позволяет нам сравнивать их с симптомными пациентами, которые избавились от вируса в течение последних 4 недель. Поразительно, что профиль цитокинов между этими двумя недавно инфицированными симптомными и бессимптомными группами полностью разделен UMAP ([**Рис 5D**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5) слева, [**5E**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5) слева). Все образцы от недавно инфицированных бессимптомных лиц совместно секретировали высокие уровни IFN-γ (медиана = 292 пг / мл) и IL-2 (медиана = 250 пг / мл) и промежуточные уровни IL-6, TNF-α, IL. -1β и ИЛ-10. Напротив, образцы от недавно инфицированных симптоматических доноров совместно секретировали низкие уровни IFN-γ (медиана = 35 пг / мл) и IL-2 (медиана = 45 пг / мл), а подгруппа совместно секретировала очень высокие уровни IL -6, TNF-α, IL-1β и IL-10 ([**Рис. 5D, E, F**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F5)).

Затем мы сопоставили уровни цитокинов, секретируемых пептидной стимуляцией цельной крови, с частотой образования пятен IFN-γ клеток, обнаруженных с помощью анализа ELISpot в ответ на те же пулы пептидов ([**Рис 6**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F6)). Уровни секреции IFN-γ и IL-2, индуцированные стимулированными пептидом образцами, коррелировали (p <0,0001) с количеством пятен IFN-γ как у бессимптомных, так и у лиц с симптомами, но более высокие уровни обоих цитокинов по отношению к количеству пятен были обнаружены у бессимптомных лиц.

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F6.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F6.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F6.large.jpg)

**Рис. 6. Частота и функция пул реактивных клеток SARS-CoV-2-пептид.**

1. Частота IFN-γ-образующих пятна клеток (SFC), реактивных к пулам пептидов, проанализированным с помощью анализа ELISpot (ось Х), нанесена на график в зависимости от количества цитокинов, секретируемых после стимуляции цельной крови идентичными пулами пептидов (ось У) бессимптомной когорты. Образцы от доноров с недавней инфекцией SARS-CoV-2 (<4 недель анти-NP IgG +) выделены синим цветом. Корреляция Спирмена. **(B)** Частота IFN-γ-секретирующих клеток (SFC), реактивных к пулам пептидов, проанализированным с помощью анализа ELISpot (ось Х), нанесена на график в зависимости от количества цитокинов, секретируемых после стимуляции цельной крови идентичными пулами пептидов (У-ось) симптоматической когорты. Образцы от доноров с недавней инфекцией SARS-CoV-2 (<4 недель отрицательной ПЦР) выделены красным. Корреляция Спирмена.

Кроме того, уровни секретируемых провоспалительных (IL-6, TNF-α, IL-1β) и регуляторных (IL-10) цитокинов сильно коррелировали с количеством пятен IFN-γ у бессимптомных лиц ([**Рис 6A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F6)). У некоторых пациентов с симптомами вырабатывались высокие уровни IL-6, TNF-α, IL-1β и IL-10, но они не коррелировали с количеством пятен, обнаруженных в анализах ELISpot ([**Рис. 6B**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F6)).

## Обсуждение

Несмотря на их способность эффективно контролировать инфекцию бессимптомных лиц, избавившихся от SARS-CoV-2, была выдвинута гипотеза о снижении у нипротивовирусного адаптивного иммунного ответа ([***14***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-14)). Эта гипотеза подтверждается, главным образом, измерением специфических антител к SARS-CoV-2 ([***14***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-14), 21, [***22***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-22)) и количества В-клеток ([***23***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-23)).

Наше исследование ясно показывает, что способность создавать значительный вирус-специфический Т-клеточный ответ не обязательно связана с серьезностью симптомов. Наши результаты показывают, что общая величина ответа Т-клеток против различных структурных белков была одинаковой как у бессимптомных лиц, так и у пациентов с COVID-19. Более того, Т-клетки, индуцированные бессимптомной инфекцией, по-видимому, секретируют большее количество IFN-γ и IL-2 и вызывают более скоординированное производство провоспалительных и регуляторных цитокинов, чем Т-клетки пациентов с симптомами COVID-19. В целом, мы пришли к выводу, что бессимптомные люди, инфицированные SARS-CoV-2, способны проявлять эффективный и сбалансированный противовирусный клеточный иммунитет, который защищает хозяина, не вызывая при этом какой-либо видимой патологии.

Одна из основных характеристик нашего исследования заключалась в возможности отобрать с помощью 6-недельного продолжительного серологического исследования бессимптомных лиц, у которых можно было бы разумно оценить время воздействия вируса. Первая подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 в этом общежитии была выявлена ​​в середине апреля 2020 года, поэтому маловероятно, что бессимптомные серопозитивные люди в нашей когорте были инфицированы более чем за 3 месяца до отбора образцов (проведенного в середине июля 2020 года) ([**Рис. 1A**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F1)). Что еще более важно, оценивая период сероконверсии антител к SARS-CoV-2, мы могли отделить людей, которые, вероятно, были инфицированы более чем за 6 недель до отбора образцов, от тех, которые, вероятно, были инфицированы в течение последних 4 недель.

Возможность оценить время заражения позволила нам сравнить величину и функцию Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, у бессимптомно инфицированных лиц, с таковыми у пациентов с COVID-19 в аналогичные моменты времени во время и после заражения. Мы продемонстрировали, что все бессимптомные люди, способные продуцировать антитела против SARS-CoV-2, также вызывают Т-клеточный ответ, который одновременно нацелен на различные структурные белки SARS-CoV-2 (NP, M и S). Кроме того, мы наблюдали, что, как и у выздоровевших пациентов с COVID-19, частота SARS-CoV-2-специфических Т-лимфоцитов у бессимптомных лиц со временем прогрессивно снижалась. Удивительно, но недавно инфицированные бессимптомные люди обладают частотой Т-лимфоцитов, специфичной для SARS-CoV-2, по величине неотличимой от частоты, обнаруженной у пациентов с COVID-19 (легкая, средней и тяжелой степени тяжести), протестированных во время острой инфекции (положительный результат ПЦР SARS-CoV-2) или в течение 1 месяца после выведения вируса. Этот вывод также подтверждает накопление доказательств того, что количество Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, не пропорционально тяжести заболевания на ранней стадии инфекции ([***9***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-9),[***10***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-10)). Это контрастирует с положительной корреляцией между частотой Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, и наличием / серьезностью симптомов, о которых сообщают другие. Однако, в этих исследованиях Т-клеточные ответы, специфичные для SARS-CoV-2, оценивались через несколько месяцев после выздоровления ([***15***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-15),[***16***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-16),[***24***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-24),[***25***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-25)).

Мы также показываем, что, несмотря на аналогичное количество вирус-специфических Т-клеток, индуцируемых при бессимптомной и симптоматической инфекции, SARS-CoV-2-специфические Т-клетки, по-видимому, быстрее уменьшаются у бессимптомных людей. Частота Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, обнаруженная через 2-3 месяца после бессимптомной инфекции, была ниже, чем у пациентов с COVID-19 в аналогичное время после заражения, и идентична той, которая была обнаружена у выздоровевших от COVID-19 людей через 6 месяцев после заражения. Для подтверждения такой тенденции необходимо более обширное исследование персистенции Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, в нашей бессимптомной когорте. Тем не менее, на данный момент наши данные позволяют предположить, что недавно сообщенная более высокая частота SARS-CoV-2-специфических Т-клеток у выздоровевших пациентов с COVID-19 по сравнению с бессимптомными людьми через 6 месяцев после выздоровления скорее всего не вызвана более сильной активацией на начальных стадиях инфекции, как предполагалось ранее ([***24***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-24)). Альтернативным объяснением может быть то, что Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, сохраняются дольше и с большей частотой у выздоровевших пациентов с COVID-19, поскольку вирусный антиген может больше сохраняться у пациентов с симптомами, у которых обычно наблюдается более высокая репликация вируса ([***26***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-26)). Недавнее наблюдение, что В-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, прогрессивно эволюционировали после выздоровления от COVID-19 из-за присутствия антигена SARS-CoV-2 в тонкой кишке ([***27***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-27)), делает такую ​​гипотезу еще более правдоподобной.

Наконец, мы также показываем, что бессимптомные люди, инфицированные SARS-CoV-2, вырабатывают эффективный противовирусный клеточный иммунитет, путем анализа количества цитокинов, секретируемых в цельной крови после инокулирования с различными пулами пептидов SARS-CoV-2, и путем сопоставления этого количества с количество пятен, обнаруженных в нашем анализе ELISpot. Мы использовали этот относительно простой подход по нескольким причинам. В нашем исследовании мы хотели отдать приоритет прямому анализу ex vivo ответа Т-клеток в свежей крови, а не в замороженных РВМС, поскольку замораживание и оттаивание могут снизить обнаружение ответов Т-лимфоцитов CD4 ([***28***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-28)), которые представляют собой большинство вирусоспецифических Т-клеток при инфекции SARS-CoV-2 ([***19***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-19),[***29***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-29)). Мы также хотели проанализировать огромное влияние, которое активация Т-лимфоцитов может оказывать на другие иммунные клетки, особенно на миелоидный компартмент, который, как известно, вносит существенный вклад в воспалительные реакции, связанные с инфекцией SARS-CoV-2 ([***3***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-3),[***30***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-30),31). Очевидно, что этот анализ цитокинов цельной крови имеет ограничения, так как он не позволяет различать клеточные источники различных цитокинов. Тем не менее, он обеспечивает целостную картину вирусоспецифического клеточного иммунитета и может быть проведен на большой группе бессимптомных лиц, протестированных в течение ограниченного времени. Результаты, полученные с помощью неконтролируемой кластеризации, были чрезвычайно четкими при описании различных паттернов секреции цитокинов у симптомных и бессимптомных людей и выявили возможные особенности SARS-CoV-2-специфических Т-клеточных ответов, которые заслуживают более подробного описания в будущих исследованиях.

Мы наблюдали высокую секрецию TNF-α, IL-6, IL-1β и IL-10 исключительно в крови подгруппы пациентов, которые недавно выздоровели от COVID-19, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Однако высокая секреция провоспалительных цитокинов не была пропорциональна количеству IFN-γ и IL-2, обнаруженных в том же анализе, ни количеству пятен IFN-γ, обнаруженных у тех же пациентов, проанализированных параллельно с ELISpot. Эти результаты, по-видимому, подтверждают, что миелоидные клетки, присутствующие у пациентов, выздоровевших от симптоматического заболевания COVID-19, были перепрограммированы для стимулирования воспалительных сигналов и гиперчувствительны к IFNs ([***30***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-30)).

Секреция провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α, IL-1β также была обнаружена в стимулированной пептидами крови бессимптомных лиц. Тем не менее, их количество было прямо пропорционально количеству цитокинов Т-клеток (IL-2, IFN-γ). Удивительно, но количество IL-2 и IFN-γ было намного выше у бессимптомных людей, чем у пациентов, выздоровевших от COVID-19. Более того, тесная корреляция пятен IFN-γ и продукции цитокинов, обнаруженная в тех же экспериментах, убедительно свидетельствует о том, что Т-клетки бессимптомных людей наделены более высокой способностью продуцировать IFN-γ и IL-2, чем Т-клетки выздоровевших пациентов с COVID-19.

Насколько нам известно, это первые данные, показывающие путем прямого сравнения, что специфические для SARS-CoV-2 клеточные иммунные ответы более эффективны у бессимптомных, чем у лиц с симптомами. Предыдущие результаты подтверждают наши выводы: в целом низкий уровень продукции IFN-γ ([***32***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-32)) и SARS-CoV-2-специфических Т-клеток ([***33***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-33)) показан у пациентов с COVID-19, в то время как, наоборот, высокое количество IFN-γ РНК было обнаружено в CD4 T-клетках бессимптомных лиц ([***17***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-17)).

Наконец, мы обнаружили продукцию IL-10, пропорциональную цитокинам Т-клеток (IL-2 и IFN-γ), и количеству пятен, активированных аналогичной активацией пептида SARS-CoV-2 только у бессимптомных лиц. К сожалению, технические проблемы (низкое количество секреции ИЛ-10 Т-клетками, отсутствие свежей крови у бессимптомных недавно инфицированных субъектов) до сих пор препятствовали прямой визуализации продукции ИЛ-10 Т-клетками, а не другими типами клеток (В-клетки, моноциты), секретирующими IL-10 ([***34***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-34)). В заключение, общая картина специфичных для SARS-CoV-2 клеточных иммунных ответов, обнаруженных с помощью комбинации двух различных функциональных анализов, показывает, что у пациентов с бессимптомной инфекцией происходит скоординированная и сбалансированная активация вирус-специфических Т-клеток, способных запускать продукцию высокие количества IFN-γ и IL-2 связаны с секрецией IL-10. Модели на животных уже показали, что способность Т-клеток одновременно секретировать IFN-γ и IL-10 приводит к эффективному контролю над вирусами без запуска патологических процессов ([***12***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-12),35). Мы предполагаем, что это может быть функциональным признаком защитных вирус-специфических клеточных иммунных ответов при бессимптомной инфекции SARS-CoV-2. Для формальной демонстрации такой гипотезы потребуется подробный анализ на уровне отдельных клеток функционального профиля Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2, у симптомно и бессимптомно инфицированных лиц.

## Материалы и методы

### Заявление об этике

Исследование трудящихся-мигрантов было одобрено Министерством здравоохранения Сингапура в соответствии с разделом 59A Закона об инфекционных заболеваниях (2015 г.), поэтому одобрение институционального наблюдательного совета не требовалось, и все участники дали устное согласие на участие. Все пациенты с COVID-19 предоставили письменное информированное согласие, и их исследование было одобрено Institutional Review Boards of NUS

(H-20-006), SingHealth (CIRB / F / 2018/2387 и CIRB / F / 2018/3045) и the National Healthcare Group Domain Specific Review Board (2012/00917).

### Изучение населения

В бессимптомную когорту вошли 541 мужчина в возрасте 19-59 лет (в среднем, 35 лет), набранные из случайно выбранных комнат в общежитии, пораженные SARS-CoV-2, где проживает более 4000 рабочих-мигрантов, которые проспективно наблюдались с мая по июль 2020 года. Из них 478 человек (88,4%) предоставили образцы крови при наборе в группу, а также через 2 и 6 недель ([**Рисунок 1**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F1)). Участники также заявили о симптомах во время анализа крови, и их информация была перепроверена с медицинским персоналом в общежитии. В ходе 6-недельного наблюдения подгруппа из 85 бессимптомных участников предоставила дополнительный образец крови для оценки клеточно-опосредованных иммунных ответов. Участники не тестировались на инфекцию с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), потому что на момент исследования тестирование бессимптомных лиц без клинических показаний не рекомендовалось.

Для госпитализированных пациентов с симптомами были получены образцы крови с положительной фазой ПЦР в периоде до 193 дней после отрицательной реакции ПЦР у выздоровевших пациентов с COVID-19 (n=76; n=16 брали длительно (*вид повторного исследования, при котором ведется длительное  периодическое  наблюдение  над*

*одними и теми же лицами или социальными объектами*); [**Таблица S1**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#T1)). Все архивные образцы здоровых доноров были собраны до июня 2019 года.

### Количественная оценка антител

Сыворотки тестировали на антитела IgG к нуклеопротеинам (NP) (CMIA, Abbott Laboratories) на автоматизированном приборе Abbott Architect i2000SR; отношение сигнал / отсечка ≥1,4 было определено как положительный результат в соответствии с рекомендациями производителя. Вторую аликвоту сыворотки тестировали с помощью теста нейтрализации суррогатного вируса, который выявляет изотип-независимые нейтрализующие антитела RBD (cPass, GenScript) ([***18***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-18)). В соответствии с инструкциями производителя порог подавления вируса ≥20% считался положительным результатом.

### Определение количества Т-лимфоцитов, специфичных для SARS-CoV-2

SARS-CoV-2-специфические Т-клетки тестировали, как описано ранее ([***19***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-19)). Вкратце, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) были выделены с использованием Ficoll-Paque и непосредственно протестированы с помощью IFN-γ-ELISpot на реактивность по отношению к 4 пулам пептидов SARS-CoV-2 из 15-меров, покрывающих NP (NP-1, NP-2) и мембранный (M) белки, и один пул из 55 пептидов, покрывающих наиболее иммуногенные области Spike (S) белка ([**Рис S2**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#F8)). Планшеты ELISpot (Millipore) покрывали человеческими антителами к IFN-γ (1-D1K, Mabtech) в течение ночи при 4ºC. 400000 клеток PBMC высевали на лунку и стимулировали в течение 18 часов пулами пептидов SARS-CoV-2 (2 мкг/мл). Для стимуляции пулами пептидной матрицы или отдельными пептидами использовали концентрацию 5 мкг/мл. Затем планшеты проявляли с человеческим биотинилированным антителом для определения IFN-γ (7-B6-1, Mabtech) с последующей инкубацией со стрептавидином-AP (Mabtech) и фосфатазным субстратом KPL BCIP/NBT (SeraCare). Для количественной оценки положительных пептид-специфических ответов, 2-кратные средние пятна нестимулированных лунок вычитали из лунок, стимулированных пептидами, и результаты выражали как пятнообразующие клетки (spot-forming cells - SFC) / 106 PBMC. Мы исключили результаты, если в лунках с отрицательным контролем было> 30 SFC / 106 PBMC или если лунки с положительным контролем (PMA иономицин) были отрицательными.

### Культура клеток для размножения Т-клеток

Линии Т-клеток генерировали следующим образом: 20% PBMC обрабатывали 10 мкг/мл перекрывающихся пептидов SARS-CoV-2 в течение 1 часа при 37° C, затем промывали и совместно культивировали с оставшимися клетками в среде AIM-V (Gibco; Thermo Fisher Scientific) с добавлением 2% сыворотки крови человека AB (Gibco; Thermo Fisher Scientific). Линии Т-клеток культивировали в течение 10 дней в присутствии 20 ед./мл рекомбинантного IL-2 (R&D Systems).

### Проточная цитометрия

PBMC или размноженные Т-клеточные линии стимулировали в течение 5 часов (или 7 часов) при 37° C с пулами пептидов SARS-CoV-2 (2 мкг/мл) или без них. Через 1 час (или 3 часа) добавляли 10 мкг/мл брефельдина A (Sigma-Aldrich) и 1Х монензин (Biolegend). Клетки окрашивали желтым набором фиксируемых мертвых клеток LIVE / DEAD (Invitrogen) и поверхностным маркером: анти-CD3 (SK7 или OKT3, Biolegend), анти-CD4 (SK3), анти-CD8 (SK1), анти-CD14 (TUK4, Miltenyi Biotec), анти-CD16 (3G8, Biolegend), анти-CD19 (SJ25-C1), анти-CD56 (HCD56, Biolegend). Затем клетки фиксировали и повышали проницаемость с использованием набора Cytofix / Cytoperm (BD Biosciences-Pharmingen) и окрашивали анти-IFN-γ (25723, R&D Systems), анти-IL-2 (MQ1-17H12), анти-IL-6 ( MQ2-13A5), антитела против IL-10 (JES3-19F1) и против TNF-α (MAb11) и анализировали с помощью сканирования BD-LSR II FACS. Данные были проанализированы с помощью FlowJo (BD Biosciences). Антитела были закуплены в BD Biosciences-Pharmingen, если не отмечено иное.

### Культура цельной крови с пулами пептидов SARS-CoV-2

320 мкл цельной крови, взятой в тот же день, смешивали с 80 мкл среды RPMI и стимулировали пулами пептидов SARS-CoV-2 (M, NP1, NP2 или S; 2 мкг/мл) или контролем DMSO. После 15 часов культивирования супернатант культуры (плазму) собирали и хранили при -80ºC до количественного определения цитокинов.

### Количественная оценка и анализ цитокинов

Концентрации цитокинов в плазме определяли количественно с использованием аппарата Ella с микрофлюидными мультиплексными картриджами для измерения IFN-γ, IL-2, TNF-α, IL-4, IL-6, IL-1β, IL-12p70 и IL-10 в соответствии с инструкциями производителя (инструкция ProteinSimple). Уровень цитокинов, присутствующих в плазме контрольных ДМСО, вычитали из образцов, стимулированных соответствующим пептидным пулом. Впоследствии концентрации каждого цитокина во всех супернатантах культур трансформировали с использованием функции логической трансформации, и UMAP запускали с использованием 15 ближайших соседей (nn), min\_dist 0,2 и эвклидова расстояния ([***20***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-20)). Результаты, полученные из анализа UMAP, были включены в качестве дополнительных параметров и преобразованы в файлы .fcs, которые затем были загружены в FlowJo для создания тепловых карт секреции цитокинов в уменьшенных размерах.

### статистический анализ

Все испытания указаны в подписях к рисункам. P-значения (все двусторонние): <0,5 = \*; <0,01 = \*\*; <0,001 = \*\*\*; <0,0001 = \*\*\*\*.

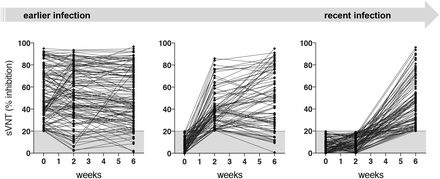
## Финансирование

Специальный конкурс на получение посевных грантов NUHS на COVID-19, проект NUHSRO / 2020/052 / RO5 + 5 / NUHS-COVID / 6; чрезвычайные фонды COVID-19 от The Saw Swee Hock School of Public Health and the National University of Singapore; Singapore National Research Foundation (NRF2016NRF-NSFC002-013) и Singapore Ministry of Health’s National Medical Research Council (STPRG-FY19-001, COVID19RF-003, COVID19RF3-0060).

Вклад авторов

NLB, ATT и AB разработали эксперименты; HEC и LYH разработали и внесли свой вклад в дизайн исследования для исследования трудящихся-мигрантов; WNC, BLL, LFW, SHL, WYW провели анализ антител; CYLT, KK, JMEL и AC провели все другие эксперименты и проанализировали данные; JML, LT, NS, MZ, ZMT, VK, LJS внесли свой вклад в разработку и проведение исследования трудовых мигрантов; NLB, CAD и AB проанализировали и интерпретировали данные и подготовили цифры; NLB и AB написали статью; YJT, PAT, SK, DL, JGHL набрали пациентов с COVID-19 и предоставили все клинические данные. AB разработал и координировал исследование; CCT задумал и провел исследование трудящихся-мигрантов.

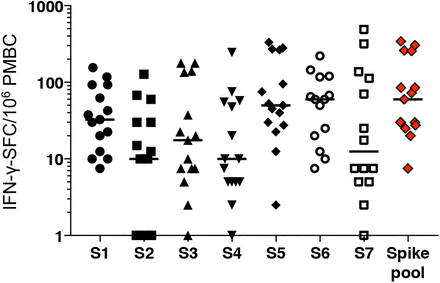
## Дополнительные материалы

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F7.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F7.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F7.large.jpg)

**Рис. S1.Кинетика профиля нейтрализующих антител SARS-CoV-2 в бессимптомной когорте исследования.**

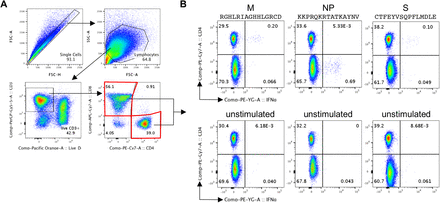
Длительные уровни нейтрализующих антител, измеренные как % ингибирования с помощью теста нейтрализации суррогатного вируса (sVNT) у бессимптомных доноров, которые были серопозитивными при наборе (слева; n = 134, слева), у которых произошла сероконверсия на 2 неделе (n = 81, в середине) и у которых произошла сероконверсия к 6 неделе (n = 93, справа). Серая область обозначает предел обнаружения анализа.

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F8.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F8.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F8.large.jpg)

**Рис. S2.T клетки, реагирующие на различные пулы пептидов Spike у реконвалесцентов COVID-19.**

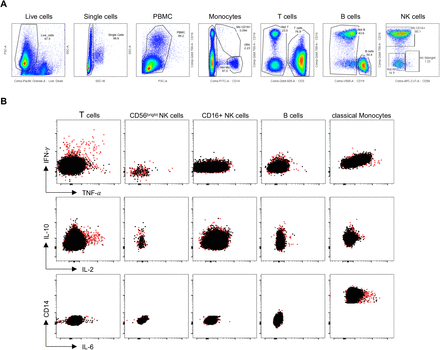
Spike - это длинный белок с 1276 аминокислотами, поэтому для покрытия всего белка требуется 253 15-мерных пептидов, перекрывающихся 10 аминокислотами, то есть 7 пулов примерно из 40 пептидов. Чтобы уменьшить количество пулов пептидов для тестирования, мы выбрали один «пул спайков», состоящий из 55 пептидов. Для отбора все последовательности опубликованных эпитопов SARS-CoV-1 ([www.iedb.org](http://www.iedb.org/); только положительные анализы, анализы Т-клеток, хозяин: человек) были сопоставлены с библиотекой 15-меров Spike-SARS-CoV-2. Мы выбрали 15-мерные пептиды, которые покрывают последовательность гомолога описанных последовательностей эпитопа SARS-CoV-1. Кроме того, мы добавили 15-мерные пептиды, которые покрывают предсказанные эпитопы SARS-CoV-2 Spike, опубликованные Grifoni et al ([***36***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-36)). 55 пептидов покрывают 40,5% белка Spike. Частота реактивных клеток в выбранном пуле Spike (красный) сравнивалась с 7 пулами из 15-меров, перекрывающихся 10 аминокислотами, покрывающими вместе весь белок Spike (S1-S7) у 15 выздоравливающих с COVID-19.

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F9.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F9.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F9.large.jpg)

**Рис. S3.CD4 + и CD8 + Т-клетки реагируют на стимуляцию пептидами, специфичными для SARS-CoV-2.**

Для 3 бессимптомных доноров (<4 недель анти-NP IgG +) линии краткосрочных Т-клеток были созданы путем стимуляции PBMC различными пулами пептидов и 10-дневного протокола расширения ([***19***](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#ref-19)). Применяли стратегию пептидного пула-матрицы, которая идентифицировала одиночные Т-клеточные эпитопы. Впоследствии краткосрочные Т-клеточные линии повторно стимулировали в течение 5 часов идентифицированными одиночными пептидами и анализировали путем окрашивания внутриклеточных цитокинов на IFN-γ. (A) Показана стратегия стробирования для идентификации CD4 + и CD8 + Т-клеток. (B) Точечные графики показывают примеры CD4 + и CD8 + Т-клеток, продуцирующих IFN-γ в ответ на стимуляцию тремя различными пептидами (верхние панели) и соответствующие нестимулированные контроли (нижние панели).

[](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F10.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1)

* [**Скачать рисунок**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F10.large.jpg?download=true)
* [**Открыть в новой вкладке**](https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/11/27/2020.11.25.399139/F10.large.jpg)

**Рис. S4. Цитокины, продуцируемые иммунными клетками после стимуляции пулами пептидов SARS-CoV-2.**

PBMC стимулировали в течение 5 часов (или 7 часов для IL-6) пулами пептидов SARS-CoV-2 и анализировали путем окрашивания внутриклеточных цитокинов. (A) Показана стратегия стробирования для идентификации различных подмножеств иммунных клеток. (B) Точечные графики показывают примеры Т-клеток, продуцирующих IFN-γ, TNF-α, IL-2, и моноцитов, продуцирующих IL-6 в ответ на стимуляцию пулом пептидов M (красный), наложенных на соответствующие нестимулированные контроли (черный).

**Таблица S1: Когорта пациентов с симптомами COVID-19**

SARS-CoV-2-специфические Т-клетки на S, M, NP-1 и NP-2 были проанализированы у 76 пациентов с COVID-19 с помощью анализа ELISpot. У 16 пациентов Т-клетки были протестированы длительно в 2-3 разных момента времени после отрицательного результата ПЦР. Кроме того, цельную кровь стимулировали пулами пептидов от 38 доноров, 1 донора тестировали в двух разных временных точках. Испытанные образцы помечены знаком +.

## Благодарности

Мы благодарим Xin Mei Ong, Wan Rong Sia, Madeline Kwek, Charles Tiu за выполнение теста нейтрализации суррогатного вируса в этом исследовании.

## Сноски

* Резюме в одном предложении: Вирус-специфические Т-клетки секретируют высокие уровни IFN-γ и IL-2 при бессимптомной инфекции SARS-CoV-2.

## Список литературы

1.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-1-1)

S. A. Vardhana, J. D. Wolchok, The many faces of the anti-COVID immune response, J. Exp. Med. **217**, 166–10 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=S.%20A.+Vardhana&author%5b1%5d=J.%20D.+Wolchok&title=The+many+faces+of+the+anti-COVID+immune+response&publication_year=2020&journal=J.+Exp.+Med.&volume=217&pages=166-10)

2.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-2-1)

 L. Kuri-Cervantes, M. B. Pampena, W. Meng, A. M. Rosenfeld, C. A. G. Ittner, A. R. Weisman, R. S. Agyekum, D. Mathew, A. E. Baxter, L. A. Vella, O. Kuthuru, S. A. Apostolidis, L. Bershaw, J. Dougherty, A. R. Greenplate, A. Pattekar, J. Kim, N. Han, S. Gouma, M. E. Weirick, C. P. Arevalo, M. J. Bolton, E. C. Goodwin, E. M. Anderson, S. E. Hensley, T. K. Jones, N. S. Mangalmurti, E. T. Luning Prak, E. J. Wherry, N. J. Meyer, M. R. Betts, Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19, Science Immunology **5**, eabd7114–20 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=L.+Kuri-Cervantes&author%5b1%5d=M.%20B.+Pampena&author%5b2%5d=W.+Meng&author%5b3%5d=A.%20M.+Rosenfeld&author%5b4%5d=C.%20A.%20G.+Ittner&author%5b5%5d=A.%20R.+Weisman&author%5b6%5d=R.%20S.+Agyekum&author%5b7%5d=D.+Mathew&author%5b8%5d=A.%20E.+Baxter&author%5b9%5d=L.%20A.+Vella&author%5b10%5d=O.+Kuthuru&author%5b11%5d=S.%20A.+Apostolidis&author%5b12%5d=L.+Bershaw&author%5b13%5d=J.+Dougherty&author%5b14%5d=A.%20R.+Greenplate&author%5b15%5d=A.+Pattekar&author%5b16%5d=J.+Kim&author%5b17%5d=N.+Han&author%5b18%5d=S.+Gouma&author%5b19%5d=M.%20E.+Weirick&author%5b20%5d=C.%20P.+Arevalo&author%5b21%5d=M.%20J.+Bolton&author%5b22%5d=E.%20C.+Goodwin&author%5b23%5d=E.%20M.+Anderson&author%5b24%5d=S.%20E.+Hensley&author%5b25%5d=T.%20K.+Jones&author%5b26%5d=N.%20S.+Mangalmurti&author%5b27%5d=E.%20T.+Luning%20Prak&author%5b28%5d=E.%20J.+Wherry&author%5b29%5d=N.%20J.+Meyer&author%5b30%5d=M.%20R.+Betts&title=Comprehensive+mapping+of+immune+perturbations+associated+with+severe+COVID-19&publication_year=2020&journal=Science+Immunology&volume=5&pages=eabd7114-20)

3.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-3-1)

 A. Silvin, N. Chapuis, G. Dunsmore, A.-G. Goubet, A. Dubuisson, L. Derosa, C. Almire, C. Hénon, O. Kosmider, N. Droin, P. Rameau, C. Catelain, A. Alfaro, C. Dussiau, C. Friedrich, E. Sourdeau, N. Marin, T.-A. Szwebel, D. Cantin, L. Mouthon, D. Borderie, M. Deloger, D. Bredel, S. Mouraud, D. Drubay, M. Andrieu, A.-S. Lhonneur, V. Saada, A. Stoclin, C. Willekens, F. Pommeret, F. Griscelli, L. G. Ng, Z. Zhang, P. Bost, I. Amit, F. Barlesi, A. Marabelle, F. Pène, B. Gachot, F. André, L. Zitvogel, F. Ginhoux, M. Fontenay, E. Solary, Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19, Cell **182**, 1401–1418.e18 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=A.+Silvin&author%5b1%5d=N.+Chapuis&author%5b2%5d=G.+Dunsmore&author%5b3%5d=A.-G.+Goubet&author%5b4%5d=A.+Dubuisson&author%5b5%5d=L.+Derosa&author%5b6%5d=C.+Almire&author%5b7%5d=C.+H%C3%A9non&author%5b8%5d=O.+Kosmider&author%5b9%5d=N.+Droin&author%5b10%5d=P.+Rameau&author%5b11%5d=C.+Catelain&author%5b12%5d=A.+Alfaro&author%5b13%5d=C.+Dussiau&author%5b14%5d=C.+Friedrich&author%5b15%5d=E.+Sourdeau&author%5b16%5d=N.+Marin&author%5b17%5d=T.-A.+Szwebel&author%5b18%5d=D.+Cantin&author%5b19%5d=L.+Mouthon&author%5b20%5d=D.+Borderie&author%5b21%5d=M.+Deloger&author%5b22%5d=D.+Bredel&author%5b23%5d=S.+Mouraud&author%5b24%5d=D.+Drubay&author%5b25%5d=M.+Andrieu&author%5b26%5d=A.-S.+Lhonneur&author%5b27%5d=V.+Saada&author%5b28%5d=A.+Stoclin&author%5b29%5d=C.+Willekens&author%5b30%5d=F.+Pommeret&author%5b31%5d=F.+Griscelli&author%5b32%5d=L.%20G.+Ng&author%5b33%5d=Z.+Zhang&author%5b34%5d=P.+Bost&author%5b35%5d=I.+Amit&author%5b36%5d=F.+Barlesi&author%5b37%5d=A.+Marabelle&author%5b38%5d=F.+P%C3%A8ne&author%5b39%5d=B.+Gachot&author%5b40%5d=F.+Andr%C3%A9&author%5b41%5d=L.+Zitvogel&author%5b42%5d=F.+Ginhoux&author%5b43%5d=M.+Fontenay&author%5b44%5d=E.+Solary&title=Elevated+Calprotectin+and+Abnormal+Myeloid+Cell+Subsets+Discriminate+Severe+from+Mild+COVID-19&publication_year=2020&journal=Cell&volume=182&pages=1401-1418.e18)

4.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-4-1)

 R. Nienhold, Y. Ciani, V. H. Koelzer, A. Tzankov, J. D. Haslbauer, T. Menter, N. Schwab, M. Henkel, A. Frank, V. Zsikla, N. Willi, W. Kempf, T. Hoyler, M. Barbareschi, H. Moch, M. Tolnay, G. Cathomas, F. Demichelis, T. Junt, K. D. Mertz, Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19, Nature Communications **11**, 5086–13 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=R.+Nienhold&author%5b1%5d=Y.+Ciani&author%5b2%5d=V.%20H.+Koelzer&author%5b3%5d=A.+Tzankov&author%5b4%5d=J.%20D.+Haslbauer&author%5b5%5d=T.+Menter&author%5b6%5d=N.+Schwab&author%5b7%5d=M.+Henkel&author%5b8%5d=A.+Frank&author%5b9%5d=V.+Zsikla&author%5b10%5d=N.+Willi&author%5b11%5d=W.+Kempf&author%5b12%5d=T.+Hoyler&author%5b13%5d=M.+Barbareschi&author%5b14%5d=H.+Moch&author%5b15%5d=M.+Tolnay&author%5b16%5d=G.+Cathomas&author%5b17%5d=F.+Demichelis&author%5b18%5d=T.+Junt&author%5b19%5d=K.%20D.+Mertz&title=Two+distinct+immunopathological+profiles+in+autopsy+lungs+of+COVID-19&publication_year=2020&journal=Nature+Communications&volume=11&pages=5086-13)

5.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-5-1)

 A. G. Laing, A. Lorenc, I. del Molino del Barrio, A. Das, M. Fish, L. Monin, M. Muñoz-Ruiz, D. R. McKenzie, T. S. Hayday, I. Francos-Quijorna, S. Kamdar, M. Joseph, D. Davies, R. Davis, A. Jennings, I. Zlatareva, P. Vantourout, Y. Wu, V. Sofra, F. Cano, M. Greco, E. Theodoridis, J. Freedman, S. Gee, J. N. E. Chan, S. Ryan, E. Bugallo-Blanco, P. Peterson, K. Kisand, L. Haljasmägi, L. Chadli, P. Moingeon, L. Martinez, B. Merrick, K. Bisnauthsing, K. Brooks, M. A. A. Ibrahim, J. Mason, F. Lopez Gomez, K. Babalola, S. Abdul-Jawad, J. Cason, C. Mant, J. Seow, C. Graham, K. J. Doores, F. Di Rosa, J. Edgeworth, M. Shankar-Hari, A. C. Hayday, A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis, Nat Med **579**, 270–33 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=A.%20G.+Laing&author%5b1%5d=A.+Lorenc&author%5b2%5d=I.+del%20Molino%20del%20Barrio&author%5b3%5d=A.+Das&author%5b4%5d=M.+Fish&author%5b5%5d=L.+Monin&author%5b6%5d=M.+Mu%C3%B1oz-Ruiz&author%5b7%5d=D.%20R.+McKenzie&author%5b8%5d=T.%20S.+Hayday&author%5b9%5d=I.+Francos-Quijorna&author%5b10%5d=S.+Kamdar&author%5b11%5d=M.+Joseph&author%5b12%5d=D.+Davies&author%5b13%5d=R.+Davis&author%5b14%5d=A.+Jennings&author%5b15%5d=I.+Zlatareva&author%5b16%5d=P.+Vantourout&author%5b17%5d=Y.+Wu&author%5b18%5d=V.+Sofra&author%5b19%5d=F.+Cano&author%5b20%5d=M.+Greco&author%5b21%5d=E.+Theodoridis&author%5b22%5d=J.+Freedman&author%5b23%5d=S.+Gee&author%5b24%5d=J.%20N.%20E.+Chan&author%5b25%5d=S.+Ryan&author%5b26%5d=E.+Bugallo-Blanco&author%5b27%5d=P.+Peterson&author%5b28%5d=K.+Kisand&author%5b29%5d=L.+Haljasm%C3%A4gi&author%5b30%5d=L.+Chadli&author%5b31%5d=P.+Moingeon&author%5b32%5d=L.+Martinez&author%5b33%5d=B.+Merrick&author%5b34%5d=K.+Bisnauthsing&author%5b35%5d=K.+Brooks&author%5b36%5d=M.%20A.%20A.+Ibrahim&author%5b37%5d=J.+Mason&author%5b38%5d=F.+Lopez%20Gomez&author%5b39%5d=K.+Babalola&author%5b40%5d=S.+Abdul-Jawad&author%5b41%5d=J.+Cason&author%5b42%5d=C.+Mant&author%5b43%5d=J.+Seow&author%5b44%5d=C.+Graham&author%5b45%5d=K.%20J.+Doores&author%5b46%5d=F.+Di%20Rosa&author%5b47%5d=J.+Edgeworth&author%5b48%5d=M.+Shankar-Hari&author%5b49%5d=A.%20C.+Hayday&title=A+dynamic+COVID-19+immune+signature+includes+associations+with+poor+prognosis&publication_year=2020&journal=Nat+Med&volume=579&pages=270-33)

6.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-6-1)

 Q.-X. Long, B.-Z. Liu, H.-J. Deng, G.-C. Wu, K. Deng, Y.-K. Chen, P. Liao, J.-F. Qiu, Y. Lin, X.-F. Cai, D.-Q. Wang, Y. Hu, J.-H. Ren, N. Tang, Y.-Y. Xu, L.-H. Yu, Z. Mo, F. Gong, X.-L. Zhang, W.-G. Tian, L. Hu, X.-X. Zhang, J.-L. Xiang, H.-X. Du, H.-W. Liu, C.-H. Lang, X.-H. Luo, S.-B. Wu, X.-P. Cui, Z. Zhou, M.-M. Zhu, J. Wang, C.-J. Xue, X.-F. Li, L. Wang, Z.-J. Li, K. Wang, C.-C. Niu, Q.-J. Yang, X.-J. Tang, Y. Zhang, X.-M. Liu, J.-J. Li, D.-C. Zhang, F. Zhang, P. Liu, J. Yuan, Q. Li, J.-L. Hu, J. Chen, A.-L. Huang, Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19, Nat Med **26**, 845–848 (2020).

**[PubMed](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=http://www.n&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[Google Scholar](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=Q.-X.+Long&author%5b1%5d=B.-Z.+Liu&author%5b2%5d=H.-J.+Deng&author%5b3%5d=G.-C.+Wu&author%5b4%5d=K.+Deng&author%5b5%5d=Y.-K.+Chen&author%5b6%5d=P.+Liao&author%5b7%5d=J.-F.+Qiu&author%5b8%5d=Y.+Lin&author%5b9%5d=X.-F.+Cai&author%5b10%5d=D.-Q.+Wang&author%5b11%5d=Y.+Hu&author%5b12%5d=J.-H.+Ren&author%5b13%5d=N.+Tang&author%5b14%5d=Y.-Y.+Xu&author%5b15%5d=L.-H.+Yu&author%5b16%5d=Z.+Mo&author%5b17%5d=F.+Gong&author%5b18%5d=X.-L.+Zhang&author%5b19%5d=W.-G.+Tian&author%5b20%5d=L.+Hu&author%5b21%5d=X.-X.+Zhang&author%5b22%5d=J.-L.+Xiang&author%5b23%5d=H.-X.+Du&author%5b24%5d=H.-W.+Liu&author%5b25%5d=C.-H.+Lang&author%5b26%5d=X.-H.+Luo&author%5b27%5d=S.-B.+Wu&author%5b28%5d=X.-P.+Cui&author%5b29%5d=Z.+Zhou&author%5b30%5d=M.-M.+Zhu&author%5b31%5d=J.+Wang&author%5b32%5d=C.-J.+Xue&author%5b33%5d=X.-F.+Li&author%5b34%5d=L.+Wang&author%5b35%5d=Z.-J.+Li&author%5b36%5d=K.+Wang&author%5b37%5d=C.-C.+Niu&author%5b38%5d=Q.-J.+Yang&author%5b39%5d=X.-J.+Tang&author%5b40%5d=Y.+Zhang&author%5b41%5d=X.-M.+Liu&author%5b42%5d=J.-J.+Li&author%5b43%5d=D.-C.+Zhang&author%5b44%5d=F.+Zhang&author%5b45%5d=P.+Liu&author%5b46%5d=J.+Yuan&author%5b47%5d=Q.+Li&author%5b48%5d=J.-L.+Hu&author%5b49%5d=J.+Chen&author%5b50%5d=A.-L.+Huang&title=Antibody+responses+to+SARS-CoV-2+in+patients+with+COVID-19&publication_year=2020&journal=Nat+Med&volume=26&pages=845-848)**

7.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-7-1)

 C. Cervia, J. Nilsson, Y. Zurbuchen, A. Valaperti, J. Schreiner, A. Wolfensberger, M. E. Raeber, S. Adamo, M. Emmenegger, S. Hasler, P. P. Bosshard, E. De Cecco, E. Bächli, A. Rudiger, M. Stüssi-Helbling, L. C. Huber, A. S. Zinkernagel, D. J. Schaer, A. Aguzzi, U. Held, E. Probst-Müller, S. K. Rampini, O. Boyman, Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19, bioRxiv doi:2020.05.21.108308 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.+Cervia&author%5b1%5d=J.+Nilsson&author%5b2%5d=Y.+Zurbuchen&author%5b3%5d=A.+Valaperti&author%5b4%5d=J.+Schreiner&author%5b5%5d=A.+Wolfensberger&author%5b6%5d=M.%20E.+Raeber&author%5b7%5d=S.+Adamo&author%5b8%5d=M.+Emmenegger&author%5b9%5d=S.+Hasler&author%5b10%5d=P.%20P.+Bosshard&author%5b11%5d=E.+De%20Cecco&author%5b12%5d=E.+B%C3%A4chli&author%5b13%5d=A.+Rudiger&author%5b14%5d=M.+St%C3%BCssi-Helbling&author%5b15%5d=L.%20C.+Huber&author%5b16%5d=A.%20S.+Zinkernagel&author%5b17%5d=D.%20J.+Schaer&author%5b18%5d=A.+Aguzzi&author%5b19%5d=U.+Held&author%5b20%5d=E.+Probst-M%C3%BCller&author%5b21%5d=S.%20K.+Rampini&author%5b22%5d=O.+Boyman&title=Systemic+and+mucosal+antibody+secretion+specific+to+SARS-CoV-2+during+mild+versus+severe+COVID-19&publication_year=2020&journal=bioRxiv)

8.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-8-1)

 D. Weiskopf, K. S. Schmitz, M. P. Raadsen, A. Grifoni, N. M. A. Okba, H. Endeman, J. P. C. van den Akker, R. Molenkamp, M. P. G. Koopmans, E. C. M. van Gorp, B. L. Haagmans, R. L. de Swart, A. Sette, R. D. de Vries, Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome, Science Immunology **5**, eabd2071 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=D.+Weiskopf&author%5b1%5d=K.%20S.+Schmitz&author%5b2%5d=M.%20P.+Raadsen&author%5b3%5d=A.+Grifoni&author%5b4%5d=N.%20M.%20A.+Okba&author%5b5%5d=H.+Endeman&author%5b6%5d=J.%20P.%20C.+van%20den%20Akker&author%5b7%5d=R.+Molenkamp&author%5b8%5d=M.%20P.%20G.+Koopmans&author%5b9%5d=E.%20C.%20M.+van%20Gorp&author%5b10%5d=B.%20L.+Haagmans&author%5b11%5d=R.%20L.+de%20Swart&author%5b12%5d=A.+Sette&author%5b13%5d=R.%20D.+de%20Vries&title=Phenotype+and+kinetics+of+SARS-CoV-2-specific+T+cells+in+COVID-19+patients+with+acute+respiratory+distress+syndrome&publication_year=2020&journal=Science+Immunology&volume=5)

9.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-9-1)

 C. Rydyznski Moderbacher, S. I. Ramirez, J. M. Dan, A. Grifoni, K. M. Hastie, D. Weiskopf, S. Belanger, R. K. Abbott, C. Kim, J. Choi, Y. Kato, E. G. Crotty, C. Kim, S. A. Rawlings, J. Mateus, L. P. V. Tse, A. Frazier, R. Baric, B. Peters, J. Greenbaum, E. Ollmann Saphire, D. M. Smith, A. Sette, S. Crotty, Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity, Cell **183**, 996–1012.e19 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.+Rydyznski%20Moderbacher&author%5b1%5d=S.%20I.+Ramirez&author%5b2%5d=J.%20M.+Dan&author%5b3%5d=A.+Grifoni&author%5b4%5d=K.%20M.+Hastie&author%5b5%5d=D.+Weiskopf&author%5b6%5d=S.+Belanger&author%5b7%5d=R.%20K.+Abbott&author%5b8%5d=C.+Kim&author%5b9%5d=J.+Choi&author%5b10%5d=Y.+Kato&author%5b11%5d=E.%20G.+Crotty&author%5b12%5d=C.+Kim&author%5b13%5d=S.%20A.+Rawlings&author%5b14%5d=J.+Mateus&author%5b15%5d=L.%20P.%20V.+Tse&author%5b16%5d=A.+Frazier&author%5b17%5d=R.+Baric&author%5b18%5d=B.+Peters&author%5b19%5d=J.+Greenbaum&author%5b20%5d=E.+Ollmann%20Saphire&author%5b21%5d=D.%20M.+Smith&author%5b22%5d=A.+Sette&author%5b23%5d=S.+Crotty&title=Antigen-Specific+Adaptive+Immunity+to+SARS-CoV-2+in+Acute+COVID-19+and+Associations+with+Age+and+Disease+Severity&publication_year=2020&journal=Cell&volume=183&pages=996-1012.e19)

10.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-10-1)

 A. T. Tan, M. Linster, C. W. Tan, N. Le Bert, W. N. Chia, K. Kunasegaran, Y. Zhuang, C. Y. L. Tham, A. Chia, G. J. Smith, B. Young, S. Kalimuddin, J. G. H. Low, D. Lye, L.-F. Wang, A. Bertoletti, Early induction of SARS-CoV-2 specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients, bioRxiv doi:10.1101/2020.10.15.341958 (2020).

[**Abstract/FREE Full Text**](https://www.biorxiv.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6NzoiYmlvcnhpdiI7czo1OiJyZXNpZCI7czoxOToiMjAyMC4xMC4xNS4zNDE5NTh2MSI7czo0OiJhdG9tIjtzOjQ4OiIvYmlvcnhpdi9lYXJseS8yMDIwLzExLzI3LzIwMjAuMTEuMjUuMzk5MTM5LmF0b20iO31zOjg6ImZyYWdtZW50IjtzOjA6IiI7fQ==)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=A.%20T.+Tan&author%5b1%5d=M.+Linster&author%5b2%5d=C.%20W.+Tan&author%5b3%5d=N.+Le%20Bert&author%5b4%5d=W.%20N.+Chia&author%5b5%5d=K.+Kunasegaran&author%5b6%5d=Y.+Zhuang&author%5b7%5d=C.%20Y.%20L.+Tham&author%5b8%5d=A.+Chia&author%5b9%5d=G.%20J.+Smith&author%5b10%5d=B.+Young&author%5b11%5d=S.+Kalimuddin&author%5b12%5d=J.%20G.%20H.+Low&author%5b13%5d=D.+Lye&author%5b14%5d=L.-F.+Wang&author%5b15%5d=A.+Bertoletti&title=Early+induction+of+SARS-CoV-2+specific+T+cells+associates+with+rapid+viral+clearance+and+mild+disease+in+COVID-19+patients&publication_year=2020&journal=bioRxiv)

11.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-11-1)

 J. Zhao, J. Zhao, S. Perlman, T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice, Journal of Virology **84**, 9318–9325 (2010).

[**Abstract/FREE Full Text**](https://www.biorxiv.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6MzoianZpIjtzOjU6InJlc2lkIjtzOjEwOiI4NC8xOC85MzE4IjtzOjQ6ImF0b20iO3M6NDg6Ii9iaW9yeGl2L2Vhcmx5LzIwMjAvMTEvMjcvMjAyMC4xMS4yNS4zOTkxMzkuYXRvbSI7fXM6ODoiZnJhZ21lbnQiO3M6MDoiIjt9)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=J.+Zhao&author%5b1%5d=J.+Zhao&author%5b2%5d=S.+Perlman&title=T+cell+responses+are+required+for+protection+from+clinical+disease+and+for+virus+clearance+in+severe+acute+respiratory+syndrome+coronavirus-infected+mice&publication_year=2010&journal=Journal+of+Virology&volume=84&pages=9318-9325)

12.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-12-1)

 J. Zhao, J. Zhao, A. K. Mangalam, R. Channappanavar, C. Fett, D. K. Meyerholz, S. Agnihothram, R. S. Baric, C. S. David, S. Perlman, Airway Memory CD4 + T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses, Immunity **44**, 1379–1391 (2016).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=10.1016/j.immuni.2016.05.006&link_type=DOI)[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=27287409&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=J.+Zhao&author%5b1%5d=J.+Zhao&author%5b2%5d=A.%20K.+Mangalam&author%5b3%5d=R.+Channappanavar&author%5b4%5d=C.+Fett&author%5b5%5d=D.%20K.+Meyerholz&author%5b6%5d=S.+Agnihothram&author%5b7%5d=R.%20S.+Baric&author%5b8%5d=C.%20S.+David&author%5b9%5d=S.+Perlman&title=Airway+Memory+CD4+++T+Cells+Mediate+Protective+Immunity+against+Emerging+Respiratory+Coronaviruses&publication_year=2016&journal=Immunity&volume=44&pages=1379-1391)

13.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-13-1)

 E. Lavezzo, E. Franchin, C. Ciavarella, G. Cuomo-Dannenburg, L. Barzon, C. Del Vecchio, L. Rossi, R. Manganelli, A. Loregian, N. Navarin, D. Abate, M. Sciro, S. Merigliano, E. De Canale, M. C. Vanuzzo, V. Besutti, F. Saluzzo, F. Onelia, M. Pacenti, S. G. Parisi, G. Carretta, D. Donato, L. Flor, S. Cocchio, G. Masi, A. Sperduti, L. Cattarino, R. Salvador, M. Nicoletti, F. Caldart, G. Castelli, E. Nieddu, B. Labella, L. Fava, M. Drigo, K. A. M. Gaythorpe, Imperial College COVID-19 Response Team, A. R. Brazzale, S. Toppo, M. Trevisan, V. Baldo, C. A. Donnelly, N. M. Ferguson, I. Dorigatti, A. Crisanti, Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo’, Nature **584**, 425–429 (2020).

[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=http://www.n&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=E.+Lavezzo&author%5b1%5d=E.+Franchin&author%5b2%5d=C.+Ciavarella&author%5b3%5d=G.+Cuomo-Dannenburg&author%5b4%5d=L.+Barzon&author%5b5%5d=C.+Del%20Vecchio&author%5b6%5d=L.+Rossi&author%5b7%5d=R.+Manganelli&author%5b8%5d=A.+Loregian&author%5b9%5d=N.+Navarin&author%5b10%5d=D.+Abate&author%5b11%5d=M.+Sciro&author%5b12%5d=S.+Merigliano&author%5b13%5d=E.+De%20Canale&author%5b14%5d=M.%20C.+Vanuzzo&author%5b15%5d=V.+Besutti&author%5b16%5d=F.+Saluzzo&author%5b17%5d=F.+Onelia&author%5b18%5d=M.+Pacenti&author%5b19%5d=S.%20G.+Parisi&author%5b20%5d=G.+Carretta&author%5b21%5d=D.+Donato&author%5b22%5d=L.+Flor&author%5b23%5d=S.+Cocchio&author%5b24%5d=G.+Masi&author%5b25%5d=A.+Sperduti&author%5b26%5d=L.+Cattarino&author%5b27%5d=R.+Salvador&author%5b28%5d=M.+Nicoletti&author%5b29%5d=F.+Caldart&author%5b30%5d=G.+Castelli&author%5b31%5d=E.+Nieddu&author%5b32%5d=B.+Labella&author%5b33%5d=L.+Fava&author%5b34%5d=M.+Drigo&author%5b35%5d=K.%20A.%20M.+Gaythorpe&author%5b36%5d=Imperial%20College%20COVID-19%20Response%20Team&author%5b37%5d=A.%20R.+Brazzale&author%5b38%5d=S.+Toppo&author%5b39%5d=M.+Trevisan&author%5b40%5d=V.+Baldo&author%5b41%5d=C.%20A.+Donnelly&author%5b42%5d=N.%20M.+Ferguson&author%5b43%5d=I.+Dorigatti&author%5b44%5d=A.+Crisanti&title=Suppression+of+a+SARS-CoV-2+outbreak+in+the+Italian+municipality+of+Vo%E2%80%99&publication_year=2020&journal=Nature&volume=584&pages=425-429)

14.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-14-1)

 Q.-X. Long, X.-J. Tang, Q.-L. Shi, Q. Li, H.-J. Deng, J. Yuan, J.-L. Hu, W. Xu, Y. Zhang, F.-J. Lv, K. Su, F. Zhang, J. Gong, B. Wu, X.-M. Liu, J.-J. Li, J.-F. Qiu, J. Chen, A.-L. Huang, Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections, Nat Med **63**, 706–12 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=Q.-X.+Long&author%5b1%5d=X.-J.+Tang&author%5b2%5d=Q.-L.+Shi&author%5b3%5d=Q.+Li&author%5b4%5d=H.-J.+Deng&author%5b5%5d=J.+Yuan&author%5b6%5d=J.-L.+Hu&author%5b7%5d=W.+Xu&author%5b8%5d=Y.+Zhang&author%5b9%5d=F.-J.+Lv&author%5b10%5d=K.+Su&author%5b11%5d=F.+Zhang&author%5b12%5d=J.+Gong&author%5b13%5d=B.+Wu&author%5b14%5d=X.-M.+Liu&author%5b15%5d=J.-J.+Li&author%5b16%5d=J.-F.+Qiu&author%5b17%5d=J.+Chen&author%5b18%5d=A.-L.+Huang&title=Clinical+and+immunological+assessment+of+asymptomatic+SARS-CoV-2+infections&publication_year=2020&journal=Nat+Med&volume=63&pages=706-12)

15.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-15-1)

 T. Sekine, A. Perez-Potti, O. Rivera-Ballesteros, K. Strålin, J.-B. Gorin, A. Olsson, S. Llewellyn-Lacey, H. Kamal, G. Bogdanovic, S. Muschiol, D. J. Wullimann, T. Kammann, J. Emgård, T. Parrot, E. Folkesson, Karolinska COVID-19 Study Group, O. Rooyackers, L. I. Eriksson, J.-I. Henter, A. Sönnerborg, T. Allander, J. Albert, M. Nielsen, J. Klingström, S. Gredmark-Russ, N. K. Björkström, J. K. Sandberg, D. A. Price, H. G. Ljunggren, S. Aleman, M. Buggert, Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19, Cell **183**, 158–168.e14 (2020).

[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=http://www.n&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=T.+Sekine&author%5b1%5d=A.+Perez-Potti&author%5b2%5d=O.+Rivera-Ballesteros&author%5b3%5d=K.+Str%C3%A5lin&author%5b4%5d=J.-B.+Gorin&author%5b5%5d=A.+Olsson&author%5b6%5d=S.+Llewellyn-Lacey&author%5b7%5d=H.+Kamal&author%5b8%5d=G.+Bogdanovic&author%5b9%5d=S.+Muschiol&author%5b10%5d=D.%20J.+Wullimann&author%5b11%5d=T.+Kammann&author%5b12%5d=J.+Emg%C3%A5rd&author%5b13%5d=T.+Parrot&author%5b14%5d=E.+Folkesson&author%5b15%5d=Karolinska%20COVID-19%20Study%20Group&author%5b16%5d=O.+Rooyackers&author%5b17%5d=L.%20I.+Eriksson&author%5b18%5d=J.-I.+Henter&author%5b19%5d=A.+S%C3%B6nnerborg&author%5b20%5d=T.+Allander&author%5b21%5d=J.+Albert&author%5b22%5d=M.+Nielsen&author%5b23%5d=J.+Klingstr%C3%B6m&author%5b24%5d=S.+Gredmark-Russ&author%5b25%5d=N.%20K.+Bj%C3%B6rkstr%C3%B6m&author%5b26%5d=J.%20K.+Sandberg&author%5b27%5d=D.%20A.+Price&author%5b28%5d=H.%20G.+Ljunggren&author%5b29%5d=S.+Aleman&author%5b30%5d=M.+Buggert&title=Robust+T+Cell+Immunity+in+Convalescent+Individuals+with+Asymptomatic+or+Mild+COVID-19&publication_year=2020&journal=Cell&volume=183&pages=158-168.e14)

16.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-16-1)

 C. J. Reynolds, L. Swadling, J. M. Gibbons, C. Pade, M. Jensen, M. O. Diniz, N. M. Schmidt, D. K. Butler, O. E. Amin, S. N. L. Bailey, S. Talyor, J. Jones, M. Jones, W. Y. J. Lee, J. Rosenheim, A. Chandran, G. Joy, C. Di Genova, N. J. Temperton, J. Lambourne, T. Cutino-Moguel, M. Andiapen, M. Fontana, A. Smit, A. Semper, B. O’Brien, B. Chain, T. Brooks, C. Manisty, T. Treibel, J. Moon, COVIDsortium Investigators, M. C. Noursadeghi, COVIDsortium Immune correlates network, D. M. Altmann, M. K. Mani, A. McKnight, R. J. Boyton, Healthcare workers with mild / asymptomatic SARS-CoV-2 infection show T cell responses and neutralising antibodies after the first wave, medRxiv doi:0.1101/2020.10.13.20211763 (2020).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=0.1101/2020.10.13.20211763&link_type=DOI)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.%20J.+Reynolds&author%5b1%5d=L.+Swadling&author%5b2%5d=J.%20M.+Gibbons&author%5b3%5d=C.+Pade&author%5b4%5d=M.+Jensen&author%5b5%5d=M.%20O.+Diniz&author%5b6%5d=N.%20M.+Schmidt&author%5b7%5d=D.%20K.+Butler&author%5b8%5d=O.%20E.+Amin&author%5b9%5d=S.%20N.%20L.+Bailey&author%5b10%5d=S.+Talyor&author%5b11%5d=J.+Jones&author%5b12%5d=M.+Jones&author%5b13%5d=W.%20Y.%20J.+Lee&author%5b14%5d=J.+Rosenheim&author%5b15%5d=A.+Chandran&author%5b16%5d=G.+Joy&author%5b17%5d=C.+Di%20Genova&author%5b18%5d=N.%20J.+Temperton&author%5b19%5d=J.+Lambourne&author%5b20%5d=T.+Cutino-Moguel&author%5b21%5d=M.+Andiapen&author%5b22%5d=M.+Fontana&author%5b23%5d=A.+Smit&author%5b24%5d=A.+Semper&author%5b25%5d=B.+O%E2%80%99Brien&author%5b26%5d=B.+Chain&author%5b27%5d=T.+Brooks&author%5b28%5d=C.+Manisty&author%5b29%5d=T.+Treibel&author%5b30%5d=J.+Moon&author%5b31%5d=COVIDsortium%20Investigators&author%5b32%5d=M.%20C.+Noursadeghi&author%5b33%5d=COVIDsortium%20Immune%20correlates%20network&author%5b34%5d=D.%20M.+Altmann&author%5b35%5d=M.%20K.+Mani&author%5b36%5d=A.+McKnight&author%5b37%5d=R.%20J.+Boyton&title=Healthcare+workers+with+mild+/+asymptomatic+SARS-CoV-2+infection+show+T+cell+responses+and+neutralising+antibodies+after+the+first+wave&publication_year=2020&journal=medRxiv)

17.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-17-1)

 X.-N. Zhao, Y. You, G.-L. Wang, H.-X. Gao, X.-M. Cui, L.-J. Duan, S.-B. Zhang, Y.-L. Wang, Lin-Yao. L. Li, J.-H. Lu, H.-B. Wang, J.-F. Fan, H.-W. Zheng, E.-H. Dai, L.-Y. Tian, M.-J. Ma, Longitudinal single-cell immune profiling revealed distinct innate immune response in asymptomatic COVID-19 patients, bioRxiv doi:10.1101/2020.09.02.276865 (2020).

[**Abstract/FREE Full Text**](https://www.biorxiv.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6NzoiYmlvcnhpdiI7czo1OiJyZXNpZCI7czoxOToiMjAyMC4wOS4wMi4yNzY4NjV2MSI7czo0OiJhdG9tIjtzOjQ4OiIvYmlvcnhpdi9lYXJseS8yMDIwLzExLzI3LzIwMjAuMTEuMjUuMzk5MTM5LmF0b20iO31zOjg6ImZyYWdtZW50IjtzOjA6IiI7fQ==)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=X.-N.+Zhao&author%5b1%5d=Y.+You&author%5b2%5d=G.-L.+Wang&author%5b3%5d=H.-X.+Gao&author%5b4%5d=X.-M.+Cui&author%5b5%5d=L.-J.+Duan&author%5b6%5d=S.-B.+Zhang&author%5b7%5d=Y.-L.+Wang&author%5b8%5d=Lin-Yao.%20L.+Li&author%5b9%5d=J.-H.+Lu&author%5b10%5d=H.-B.+Wang&author%5b11%5d=J.-F.+Fan&author%5b12%5d=H.-W.+Zheng&author%5b13%5d=E.-H.+Dai&author%5b14%5d=L.-Y.+Tian&author%5b15%5d=M.-J.+Ma&title=Longitudinal+single-cell+immune+profiling+revealed+distinct+innate+immune+response+in+asymptomatic+COVID-19+patients&publication_year=2020&journal=bioRxiv)

18.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-18-1)

 C. W. Tan, W. N. Chia, X. Qin, P. Liu, M. I.-C. Chen, C. Tiu, Z. Hu, V. C.-W. Chen, B. E. Young, W. R. Sia, Y.-J. Tan, R. Foo, Y. Yi, D. C. Lye, D. E. Anderson, L.-F. Wang, A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction, Nat Biotechnol **395**, 470–6 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.%20W.+Tan&author%5b1%5d=W.%20N.+Chia&author%5b2%5d=X.+Qin&author%5b3%5d=P.+Liu&author%5b4%5d=M.%20I.-C.+Chen&author%5b5%5d=C.+Tiu&author%5b6%5d=Z.+Hu&author%5b7%5d=V.%20C.-W.+Chen&author%5b8%5d=B.%20E.+Young&author%5b9%5d=W.%20R.+Sia&author%5b10%5d=Y.-J.+Tan&author%5b11%5d=R.+Foo&author%5b12%5d=Y.+Yi&author%5b13%5d=D.%20C.+Lye&author%5b14%5d=D.%20E.+Anderson&author%5b15%5d=L.-F.+Wang&title=A+SARS-CoV-2+surrogate+virus+neutralization+test+based+on+antibody-mediated+blockage+of+ACE2-spike+protein-protein+interaction&publication_year=2020&journal=Nat+Biotechnol&volume=395&pages=470-6)

19.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-19-1)

 N. Le Bert, A. T. Tan, K. Kunasegaran, C. Y. L. Tham, M. Hafezi, A. Chia, M. H. Y. Chng, M. Lin, N. Tan, M. Linster, W. N. Chia, M. I.-C. Chen, L.-F. Wang, E. E. Ooi, S. Kalimuddin, P. A. Tambyah, J. G.-H. Low, Y.-J. Tan, A. Bertoletti, SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls, Nature **584**, 457–462 (2020).

[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=http://www.n&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=N.+Le%20Bert&author%5b1%5d=A.%20T.+Tan&author%5b2%5d=K.+Kunasegaran&author%5b3%5d=C.%20Y.%20L.+Tham&author%5b4%5d=M.+Hafezi&author%5b5%5d=A.+Chia&author%5b6%5d=M.%20H.%20Y.+Chng&author%5b7%5d=M.+Lin&author%5b8%5d=N.+Tan&author%5b9%5d=M.+Linster&author%5b10%5d=W.%20N.+Chia&author%5b11%5d=M.%20I.-C.+Chen&author%5b12%5d=L.-F.+Wang&author%5b13%5d=E.%20E.+Ooi&author%5b14%5d=S.+Kalimuddin&author%5b15%5d=P.%20A.+Tambyah&author%5b16%5d=J.%20G.-H.+Low&author%5b17%5d=Y.-J.+Tan&author%5b18%5d=A.+Bertoletti&title=SARS-CoV-2-specific+T+cell+immunity+in+cases+of+COVID-19+and+SARS,+and+uninfected+controls&publication_year=2020&journal=Nature&volume=584&pages=457-462)

20.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-20-1)

 E. Becht, L. McInnes, J. Healy, C.-A. Dutertre, I. W. H. Kwok, L. G. Ng, F. Ginhoux, E. W. Newell, Dimensionality reduction for visualizing single-cell data using UMAP, Nat Biotechnol **37**, 38–44 (2018).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=E.+Becht&author%5b1%5d=L.+McInnes&author%5b2%5d=J.+Healy&author%5b3%5d=C.-A.+Dutertre&author%5b4%5d=I.%20W.%20H.+Kwok&author%5b5%5d=L.%20G.+Ng&author%5b6%5d=F.+Ginhoux&author%5b7%5d=E.%20W.+Newell&title=Dimensionality+reduction+for+visualizing+single-cell+data+using+UMAP&publication_year=2018&journal=Nat+Biotechnol&volume=37&pages=38-44)

21.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-21-1)

 C. Atyeo, S. Fischinger, T. Zohar, M. D. Slein, J. Burke, C. Loos, D. J. McCulloch, K. L. Newman, C. Wolf, J. Yu, K. Shuey, J. Feldman, B. M. Hauser, T. Caradonna, A. G. Schmidt, T. J. Suscovich, C. Linde, Y. Cai, D. Barouch, E. T. Ryan, R. C. Charles, D. Lauffenburger, H. Chu, G. Alter, Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival, Immunity **53**, 524–532.e4 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.+Atyeo&author%5b1%5d=S.+Fischinger&author%5b2%5d=T.+Zohar&author%5b3%5d=M.%20D.+Slein&author%5b4%5d=J.+Burke&author%5b5%5d=C.+Loos&author%5b6%5d=D.%20J.+McCulloch&author%5b7%5d=K.%20L.+Newman&author%5b8%5d=C.+Wolf&author%5b9%5d=J.+Yu&author%5b10%5d=K.+Shuey&author%5b11%5d=J.+Feldman&author%5b12%5d=B.%20M.+Hauser&author%5b13%5d=T.+Caradonna&author%5b14%5d=A.%20G.+Schmidt&author%5b15%5d=T.%20J.+Suscovich&author%5b16%5d=C.+Linde&author%5b17%5d=Y.+Cai&author%5b18%5d=D.+Barouch&author%5b19%5d=E.%20T.+Ryan&author%5b20%5d=R.%20C.+Charles&author%5b21%5d=D.+Lauffenburger&author%5b22%5d=H.+Chu&author%5b23%5d=G.+Alter&title=Distinct+Early+Serological+Signatures+Track+with+SARS-CoV-2+Survival&publication_year=2020&journal=Immunity&volume=53&pages=524-532.e4)

22.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-22-1)

 L. Henss, T. Scholz, C. von Rhein, I. Wieters, F. Borgans, F. J. Eberhardt, K. Zacharowski, S. Ciesek, G. Rohde, M. Vehreschild, C. Stephan, T. Wolf, H. Hofmann-Winkler, H. Scheiblauer, B. S. Schnierle, Analysis of humoral immune responses in SARS-CoV-2 infected patients, The Journal of Infectious Diseases doi:10.1093/infdis/jiaa680 (2020).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=10.1093/infdis/jiaa680&link_type=DOI)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=L.+Henss&author%5b1%5d=T.+Scholz&author%5b2%5d=C.+von%20Rhein&author%5b3%5d=I.+Wieters&author%5b4%5d=F.+Borgans&author%5b5%5d=F.%20J.+Eberhardt&author%5b6%5d=K.+Zacharowski&author%5b7%5d=S.+Ciesek&author%5b8%5d=G.+Rohde&author%5b9%5d=M.+Vehreschild&author%5b10%5d=C.+Stephan&author%5b11%5d=T.+Wolf&author%5b12%5d=H.+Hofmann-Winkler&author%5b13%5d=H.+Scheiblauer&author%5b14%5d=B.%20S.+Schnierle&title=Analysis+of+humoral+immune+responses+in+SARS-CoV-2+infected+patients&publication_year=2020&journal=The+Journal+of+Infectious+Diseases)

23.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-23-1)

 M. C. Woodruff, R. P. Ramonell, D. C. Nguyen, K. S. Cashman, A. S. Saini, N. S. Haddad, A. M. Ley, S. Kyu, J. C. Howell, T. Ozturk, S. Lee, N. Suryadevara, J. B. Case, R. Bugrovsky, W. Chen, J. Estrada, A. Morrison-Porter, A. Derrico, F. A. Anam, M. Sharma, H. M. Wu, S. N. Le, S. A. Jenks, C. M. Tipton, B. Staitieh, J. L. Daiss, E. Ghosn, M. S. Diamond, R. H. Carnahan, J. E. Crowe, W. T. Hu, F. E.-H. Lee, I. Sanz, Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19, Nat Immunol **21**, 1506–16 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=M.%20C.+Woodruff&author%5b1%5d=R.%20P.+Ramonell&author%5b2%5d=D.%20C.+Nguyen&author%5b3%5d=K.%20S.+Cashman&author%5b4%5d=A.%20S.+Saini&author%5b5%5d=N.%20S.+Haddad&author%5b6%5d=A.%20M.+Ley&author%5b7%5d=S.+Kyu&author%5b8%5d=J.%20C.+Howell&author%5b9%5d=T.+Ozturk&author%5b10%5d=S.+Lee&author%5b11%5d=N.+Suryadevara&author%5b12%5d=J.%20B.+Case&author%5b13%5d=R.+Bugrovsky&author%5b14%5d=W.+Chen&author%5b15%5d=J.+Estrada&author%5b16%5d=A.+Morrison-Porter&author%5b17%5d=A.+Derrico&author%5b18%5d=F.%20A.+Anam&author%5b19%5d=M.+Sharma&author%5b20%5d=H.%20M.+Wu&author%5b21%5d=S.%20N.+Le&author%5b22%5d=S.%20A.+Jenks&author%5b23%5d=C.%20M.+Tipton&author%5b24%5d=B.+Staitieh&author%5b25%5d=J.%20L.+Daiss&author%5b26%5d=E.+Ghosn&author%5b27%5d=M.%20S.+Diamond&author%5b28%5d=R.%20H.+Carnahan&author%5b29%5d=J.%20E.+Crowe&author%5b30%5d=W.%20T.+Hu&author%5b31%5d=F.%20E.-H.+Lee&author%5b32%5d=I.+Sanz&title=Extrafollicular+B+cell+responses+correlate+with+neutralizing+antibodies+and+morbidity+in+COVID-19&publication_year=2020&journal=Nat+Immunol&volume=21&pages=1506-16)

24.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-24-1)

 J. Zuo, A. Dowell, H. Pearce, K. Verma, H. M. Long, J. Begum, F. Aiano, Z. Amin-Chowdhury, B. Hallis, L. Stapley, R. Borrow, E. Linley, S. Ahmad, B. Parker, A. Horsley, G. Amirthalingam, K. Brown, M. E. Ramsay, S. Ladhani, P. Moss, Robust SARS-CoV-2-specific T-cell immunity is maintained at 6 months following primary infection, bioRxiv doi:0.1101/2020.11.01.362319 (2020).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=0.1101/2020.11.01.362319&link_type=DOI)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=J.+Zuo&author%5b1%5d=A.+Dowell&author%5b2%5d=H.+Pearce&author%5b3%5d=K.+Verma&author%5b4%5d=H.%20M.+Long&author%5b5%5d=J.+Begum&author%5b6%5d=F.+Aiano&author%5b7%5d=Z.+Amin-Chowdhury&author%5b8%5d=B.+Hallis&author%5b9%5d=L.+Stapley&author%5b10%5d=R.+Borrow&author%5b11%5d=E.+Linley&author%5b12%5d=S.+Ahmad&author%5b13%5d=B.+Parker&author%5b14%5d=A.+Horsley&author%5b15%5d=G.+Amirthalingam&author%5b16%5d=K.+Brown&author%5b17%5d=M.%20E.+Ramsay&author%5b18%5d=S.+Ladhani&author%5b19%5d=P.+Moss&title=Robust+SARS-CoV-2-specific+T-cell+immunity+is+maintained+at+6+months+following+primary+infection&publication_year=2020&journal=bioRxiv)

25.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-25-1)

 Y. Peng, A. J. Mentzer, G. Liu, X. Yao, Z. Yin, D. Dong, W. Dejnirattisai, T. Rostron, P. Supasa, C. Liu, C. Lopez-Camacho, J. Slon-Campos, Y. Zhao, D. I. Stuart, G. C. Paesen, J. M. Grimes, A. A. Antson, O. W. Bayfield, D. E. D. P. Hawkins, D.-S. Ker, B. Wang, L. Turtle, K. Subramaniam, P. Thomson, P. Zhang, C. Dold, J. Ratcliff, P. Simmonds, T. de Silva, P. Sopp, D. Wellington, U. Rajapaksa, Y.-L. Chen, M. Salio, G. Napolitani, W. Paes, P. Borrow, B. M. Kessler, J. W. Fry, N. F. Schwabe, M. G. Semple, J. K. Baillie, S. C. Moore, P. J. M. Openshaw, M. A. Ansari, S. Dunachie, E. Barnes, J. Frater, G. Kerr, P. Goulder, T. Lockett, R. Levin, Y. Zhang, R. Jing, L.-P. Ho, Oxford Immunology Network Covid-19 Response T cell Consortium, ISARIC4C Investigators, R. J. Cornall, C. P. Conlon, P. Klenerman, G. R. Screaton, J. Mongkolsapaya, A. McMichael, J. C. Knight, G. Ogg, T. Dong, Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19, Nat Immunol **21**, 1336–1345 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=Y.+Peng&author%5b1%5d=A.%20J.+Mentzer&author%5b2%5d=G.+Liu&author%5b3%5d=X.+Yao&author%5b4%5d=Z.+Yin&author%5b5%5d=D.+Dong&author%5b6%5d=W.+Dejnirattisai&author%5b7%5d=T.+Rostron&author%5b8%5d=P.+Supasa&author%5b9%5d=C.+Liu&author%5b10%5d=C.+Lopez-Camacho&author%5b11%5d=J.+Slon-Campos&author%5b12%5d=Y.+Zhao&author%5b13%5d=D.%20I.+Stuart&author%5b14%5d=G.%20C.+Paesen&author%5b15%5d=J.%20M.+Grimes&author%5b16%5d=A.%20A.+Antson&author%5b17%5d=O.%20W.+Bayfield&author%5b18%5d=D.%20E.%20D.%20P.+Hawkins&author%5b19%5d=D.-S.+Ker&author%5b20%5d=B.+Wang&author%5b21%5d=L.+Turtle&author%5b22%5d=K.+Subramaniam&author%5b23%5d=P.+Thomson&author%5b24%5d=P.+Zhang&author%5b25%5d=C.+Dold&author%5b26%5d=J.+Ratcliff&author%5b27%5d=P.+Simmonds&author%5b28%5d=T.+de%20Silva&author%5b29%5d=P.+Sopp&author%5b30%5d=D.+Wellington&author%5b31%5d=U.+Rajapaksa&author%5b32%5d=Y.-L.+Chen&author%5b33%5d=M.+Salio&author%5b34%5d=G.+Napolitani&author%5b35%5d=W.+Paes&author%5b36%5d=P.+Borrow&author%5b37%5d=B.%20M.+Kessler&author%5b38%5d=J.%20W.+Fry&author%5b39%5d=N.%20F.+Schwabe&author%5b40%5d=M.%20G.+Semple&author%5b41%5d=J.%20K.+Baillie&author%5b42%5d=S.%20C.+Moore&author%5b43%5d=P.%20J.%20M.+Openshaw&author%5b44%5d=M.%20A.+Ansari&author%5b45%5d=S.+Dunachie&author%5b46%5d=E.+Barnes&author%5b47%5d=J.+Frater&author%5b48%5d=G.+Kerr&author%5b49%5d=P.+Goulder&author%5b50%5d=T.+Lockett&author%5b51%5d=R.+Levin&author%5b52%5d=Y.+Zhang&author%5b53%5d=R.+Jing&author%5b54%5d=L.-P.+Ho&author%5b55%5d=Oxford%20Immunology%20Network%20Covid-19%20Response%20T%20cell%20Consortium,%20ISARIC4C%20Investigators&author%5b56%5d=R.%20J.+Cornall&author%5b57%5d=C.%20P.+Conlon&author%5b58%5d=P.+Klenerman&author%5b59%5d=G.%20R.+Screaton&author%5b60%5d=J.+Mongkolsapaya&author%5b61%5d=A.+McMichael&author%5b62%5d=J.%20C.+Knight&author%5b63%5d=G.+Ogg&author%5b64%5d=T.+Dong&title=Broad+and+strong+memory+CD4++and+CD8++T+cells+induced+by+SARS-CoV-2+in+UK+convalescent+individuals+following+COVID-19&publication_year=2020&jo)

26.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-26-1)

 Y. Wang, L. Zhang, L. Sang, F. Ye, S. Ruan, B. Zhong, T. Song, A. N. Alshukairi, R. Chen, Z. Zhang, M. Gan, A. Zhu, Y. Huang, L. Luo, C. K. P. Mok, M. M. Al Gethamy, H. Tan, Z. Li, X. Huang, F. Li, J. Sun, Y. Zhang, L. Wen, Y. Li, Z. Chen, Z. Zhuang, J. Zhuo, C. Chen, L. Kuang, J. Wang, H. Lv, Y. Jiang, M. Li, Y. Lin, Y. Deng, L. Tang, J. Liang, J. Huang, S. Perlman, N. Zhong, J. Zhao, J. S. Malik Peiris, Y. Li, J. Zhao, Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity, J. Clin. Invest. **130**, 5235–5244 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=Y.+Wang&author%5b1%5d=L.+Zhang&author%5b2%5d=L.+Sang&author%5b3%5d=F.+Ye&author%5b4%5d=S.+Ruan&author%5b5%5d=B.+Zhong&author%5b6%5d=T.+Song&author%5b7%5d=A.%20N.+Alshukairi&author%5b8%5d=R.+Chen&author%5b9%5d=Z.+Zhang&author%5b10%5d=M.+Gan&author%5b11%5d=A.+Zhu&author%5b12%5d=Y.+Huang&author%5b13%5d=L.+Luo&author%5b14%5d=C.%20K.%20P.+Mok&author%5b15%5d=M.%20M.%20Al+Gethamy&author%5b16%5d=H.+Tan&author%5b17%5d=Z.+Li&author%5b18%5d=X.+Huang&author%5b19%5d=F.+Li&author%5b20%5d=J.+Sun&author%5b21%5d=Y.+Zhang&author%5b22%5d=L.+Wen&author%5b23%5d=Y.+Li&author%5b24%5d=Z.+Chen&author%5b25%5d=Z.+Zhuang&author%5b26%5d=J.+Zhuo&author%5b27%5d=C.+Chen&author%5b28%5d=L.+Kuang&author%5b29%5d=J.+Wang&author%5b30%5d=H.+Lv&author%5b31%5d=Y.+Jiang&author%5b32%5d=M.+Li&author%5b33%5d=Y.+Lin&author%5b34%5d=Y.+Deng&author%5b35%5d=L.+Tang&author%5b36%5d=J.+Liang&author%5b37%5d=J.+Huang&author%5b38%5d=S.+Perlman&author%5b39%5d=N.+Zhong&author%5b40%5d=J.+Zhao&author%5b41%5d=J.%20S.+Malik%20Peiris&author%5b42%5d=Y.+Li&author%5b43%5d=J.+Zhao&title=Kinetics+of+viral+load+and+antibody+response+in+relation+to+COVID-19+severity&publication_year=2020&journal=J.+Clin.+Invest.&volume=130&pages=5235-5244)

27.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-27-1)

 C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi, F. Muecksch, S. Finkin, M. Tokuyama, M. Ladinsky, A. Cho, M. Jankovic, D. Schaefer-Babajew, T. Y. Oliveira, M. Cipolla, C. Viant, C. O. Barnes, A. Hurley, M. Turroja, K. Gordon, K. G. Millard, V. Ramos, F. Schmidt, Y. Weisblum, D. Jha, M. Tankelevich, J. Yee, I. Shimeliovich, D. F. Robbiani, Z. Zhao, A. Gazumyan, T. Hatziioannou, P. J. Bjorkman, S. Mehandru, P. D. Bieniasz, M. Caskey, M. C. Nussenzweig, Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2, bioRxiv doi:10.1101/2020.11.03.367391 (2020).

[**Abstract/FREE Full Text**](https://www.biorxiv.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6NzoiYmlvcnhpdiI7czo1OiJyZXNpZCI7czoxOToiMjAyMC4xMS4wMy4zNjczOTF2MSI7czo0OiJhdG9tIjtzOjQ4OiIvYmlvcnhpdi9lYXJseS8yMDIwLzExLzI3LzIwMjAuMTEuMjUuMzk5MTM5LmF0b20iO31zOjg6ImZyYWdtZW50IjtzOjA6IiI7fQ==)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.+Gaebler&author%5b1%5d=Z.+Wang&author%5b2%5d=J.%20C.%20C.+Lorenzi&author%5b3%5d=F.+Muecksch&author%5b4%5d=S.+Finkin&author%5b5%5d=M.+Tokuyama&author%5b6%5d=M.+Ladinsky&author%5b7%5d=A.+Cho&author%5b8%5d=M.+Jankovic&author%5b9%5d=D.+Schaefer-Babajew&author%5b10%5d=T.%20Y.+Oliveira&author%5b11%5d=M.+Cipolla&author%5b12%5d=C.+Viant&author%5b13%5d=C.%20O.+Barnes&author%5b14%5d=A.+Hurley&author%5b15%5d=M.+Turroja&author%5b16%5d=K.+Gordon&author%5b17%5d=K.%20G.+Millard&author%5b18%5d=V.+Ramos&author%5b19%5d=F.+Schmidt&author%5b20%5d=Y.+Weisblum&author%5b21%5d=D.+Jha&author%5b22%5d=M.+Tankelevich&author%5b23%5d=J.+Yee&author%5b24%5d=I.+Shimeliovich&author%5b25%5d=D.%20F.+Robbiani&author%5b26%5d=Z.+Zhao&author%5b27%5d=A.+Gazumyan&author%5b28%5d=T.+Hatziioannou&author%5b29%5d=P.%20J.+Bjorkman&author%5b30%5d=S.+Mehandru&author%5b31%5d=P.%20D.+Bieniasz&author%5b32%5d=M.+Caskey&author%5b33%5d=M.%20C.+Nussenzweig&title=Evolution+of+Antibody+Immunity+to+SARS-CoV-2&publication_year=2020&journal=bioRxiv)

28.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-28-1)

 T. Ford, C. Wenden, A. Mbekeani, L. Dally, J. H. Cox, M. Morin, N. Winstone, A. V. S. Hill, J. Gilmour, K. J. Ewer, Cryopreservation-related loss of antigen-specific IFNγ producing CD4+ T-cells can skew immunogenicity data in vaccine trials: Lessons from a malaria vaccine trial substudy, Vaccine **35**, 1898–1906 (2017).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=T.+Ford&author%5b1%5d=C.+Wenden&author%5b2%5d=A.+Mbekeani&author%5b3%5d=L.+Dally&author%5b4%5d=J.%20H.+Cox&author%5b5%5d=M.+Morin&author%5b6%5d=N.+Winstone&author%5b7%5d=A.%20V.%20S.+Hill&author%5b8%5d=J.+Gilmour&author%5b9%5d=K.%20J.+Ewer&title=Cryopreservation-related+loss+of+antigen-specific+IFN%CE%B3+producing+CD4++T-cells+can+skew+immunogenicity+data+in+vaccine+trials:+Lessons+from+a+malaria+vaccine+trial+substudy&publication_year=2017&journal=Vaccine&volume=35&pages=1898-1906)

29.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-29-1)

 A. Grifoni, D. Weiskopf, S. I. Ramirez, J. Mateus, J. M. Dan, C. R. Moderbacher, S. A. Rawlings, A. Sutherland, L. Premkumar, R. S. Jadi, D. Marrama, A. M. de Silva, A. Frazier, A. F. Carlin, J. A. Greenbaum, B. Peters, F. Krammer, D. M. Smith, S. Crotty, A. Sette, Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals, Cell **181**, 1489–1501.e15 (2020).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=WOS:000543822100009.English&link_type=DOI)[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=http://www.n&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=A.+Grifoni&author%5b1%5d=D.+Weiskopf&author%5b2%5d=S.%20I.+Ramirez&author%5b3%5d=J.+Mateus&author%5b4%5d=J.%20M.+Dan&author%5b5%5d=C.%20R.+Moderbacher&author%5b6%5d=S.%20A.+Rawlings&author%5b7%5d=A.+Sutherland&author%5b8%5d=L.+Premkumar&author%5b9%5d=R.%20S.+Jadi&author%5b10%5d=D.+Marrama&author%5b11%5d=A.%20M.+de%20Silva&author%5b12%5d=A.+Frazier&author%5b13%5d=A.%20F.+Carlin&author%5b14%5d=J.%20A.+Greenbaum&author%5b15%5d=B.+Peters&author%5b16%5d=F.+Krammer&author%5b17%5d=D.%20M.+Smith&author%5b18%5d=S.+Crotty&author%5b19%5d=A.+Sette&title=Targets+of+T+Cell+Responses+to+SARS-CoV-2+Coronavirus+in+Humans+with+COVID-19+Disease+and+Unexposed+Individuals&publication_year=2020&journal=Cell&volume=181&pages=1489-1501.e15)

30.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-30-1)

 J. S. Lee, S. Park, H. W. Jeong, J. Y. Ahn, S. J. Choi, H. Lee, B. Choi, S. K. Nam, M. Sa, J.-S. Kwon, S. J. Jeong, H. K. Lee, S. H. Park, S.-H. Park, J. Y. Choi, S.-H. Kim, I. Jung, E.-C. Shin, Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19, Science Immunology **5**, eabd1554 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=J.%20S.+Lee&author%5b1%5d=S.+Park&author%5b2%5d=H.%20W.+Jeong&author%5b3%5d=J.%20Y.+Ahn&author%5b4%5d=S.%20J.+Choi&author%5b5%5d=H.+Lee&author%5b6%5d=B.+Choi&author%5b7%5d=S.%20K.+Nam&author%5b8%5d=M.+Sa&author%5b9%5d=J.-S.+Kwon&author%5b10%5d=S.%20J.+Jeong&author%5b11%5d=H.%20K.+Lee&author%5b12%5d=S.%20H.+Park&author%5b13%5d=S.-H.+Park&author%5b14%5d=J.%20Y.+Choi&author%5b15%5d=S.-H.+Kim&author%5b16%5d=I.+Jung&author%5b17%5d=E.-C.+Shin&title=Immunophenotyping+of+COVID-19+and+influenza+highlights+the+role+of+type+I+interferons+in+development+of+severe+COVID-19&publication_year=2020&journal=Science+Immunology&volume=5)

31.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-31-1)

 C. Lucas, P. Wong, J. Klein, T. B. R. Castro, J. Silva, M. Sundaram, M. K. Ellingson, T. Mao, J. E. Oh, B. Israelow, T. Takahashi, M. Tokuyama, P. Lu, A. Venkataraman, A. Park, S. Mohanty, H. Wang, A. L. Wyllie, C. B. F. Vogels, R. Earnest, S. Lapidus, I. M. Ott, A. J. Moore, M. C. Muenker, J. B. Fournier, M. Campbell, C. D. Odio, A. Casanovas-Massana, Yale IMPACT Team, R. Herbst, A. C. Shaw, R. Medzhitov, W. L. Schulz, N. D. Grubaugh, C. Dela Cruz, S. Farhadian, A. I. Ko, S. B. Omer, A. Iwasaki, Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19, Nature **584**, 463–469 (2020).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/s41586-020-2588-y&link_type=DOI)[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=http://www.n&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=C.+Lucas&author%5b1%5d=P.+Wong&author%5b2%5d=J.+Klein&author%5b3%5d=T.%20B.%20R.+Castro&author%5b4%5d=J.+Silva&author%5b5%5d=M.+Sundaram&author%5b6%5d=M.%20K.+Ellingson&author%5b7%5d=T.+Mao&author%5b8%5d=J.%20E.+Oh&author%5b9%5d=B.+Israelow&author%5b10%5d=T.+Takahashi&author%5b11%5d=M.+Tokuyama&author%5b12%5d=P.+Lu&author%5b13%5d=A.+Venkataraman&author%5b14%5d=A.+Park&author%5b15%5d=S.+Mohanty&author%5b16%5d=H.+Wang&author%5b17%5d=A.%20L.+Wyllie&author%5b18%5d=C.%20B.%20F.+Vogels&author%5b19%5d=R.+Earnest&author%5b20%5d=S.+Lapidus&author%5b21%5d=I.%20M.+Ott&author%5b22%5d=A.%20J.+Moore&author%5b23%5d=M.%20C.+Muenker&author%5b24%5d=J.%20B.+Fournier&author%5b25%5d=M.+Campbell&author%5b26%5d=C.%20D.+Odio&author%5b27%5d=A.+Casanovas-Massana&author%5b28%5d=Yale%20IMPACT%20Team&author%5b29%5d=R.+Herbst&author%5b30%5d=A.%20C.+Shaw&author%5b31%5d=R.+Medzhitov&author%5b32%5d=W.%20L.+Schulz&author%5b33%5d=N.%20D.+Grubaugh&author%5b34%5d=C.+Dela%20Cruz&author%5b35%5d=S.+Farhadian&author%5b36%5d=A.%20I.+Ko&author%5b37%5d=S.%20B.+Omer&author%5b38%5d=A.+Iwasaki&title=Longitudinal+analyses+reveal+immunological+misfiring+in+severe+COVID-19&publication_year=2020&journal=Nature&volume=584&pages=463-469)

32.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-32-1)

 S. De Biasi, M. Meschiari, L. Gibellini, C. Bellinazzi, R. Borella, L. Fidanza, L. Gozzi, A. Iannone, D. Lo Tartaro, M. Mattioli, A. Paolini, M. Menozzi, J. Milić, G. Franceschi, R. Fantini, R. Tonelli, M. Sita, M. Sarti, T. Trenti, L. Brugioni, L. Cicchetti, F. Facchinetti, A. Pietrangelo, E. Clini, M. Girardis, G. Guaraldi, C. Mussini, A. Cossarizza, Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia, Nature Communications **11**, 1199–17 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=S.+De%20Biasi&author%5b1%5d=M.+Meschiari&author%5b2%5d=L.+Gibellini&author%5b3%5d=C.+Bellinazzi&author%5b4%5d=R.+Borella&author%5b5%5d=L.+Fidanza&author%5b6%5d=L.+Gozzi&author%5b7%5d=A.+Iannone&author%5b8%5d=D.+Lo%20Tartaro&author%5b9%5d=M.+Mattioli&author%5b10%5d=A.+Paolini&author%5b11%5d=M.+Menozzi&author%5b12%5d=J.+Mili%C4%87&author%5b13%5d=G.+Franceschi&author%5b14%5d=R.+Fantini&author%5b15%5d=R.+Tonelli&author%5b16%5d=M.+Sita&author%5b17%5d=M.+Sarti&author%5b18%5d=T.+Trenti&author%5b19%5d=L.+Brugioni&author%5b20%5d=L.+Cicchetti&author%5b21%5d=F.+Facchinetti&author%5b22%5d=A.+Pietrangelo&author%5b23%5d=E.+Clini&author%5b24%5d=M.+Girardis&author%5b25%5d=G.+Guaraldi&author%5b26%5d=C.+Mussini&author%5b27%5d=A.+Cossarizza&title=Marked+T+cell+activation,+senescence,+exhaustion+and+skewing+towards+TH17+in+patients+with+COVID-19+pneumonia&publication_year=2020&journal=Nature+Communications&volume=11&pages=1199-17)

33.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-33-1)

 M.-S. Rha, H. W. Jeong, J.-H. Ko, S. J. Choi, I.-H. Seo, J. S. Lee, M. Sa, A. R. Kim, E.-J. Joo, J. Y. Ahn, J. H. Kim, K.-H. Song, E. S. Kim, H. B. Kim, Y. K. Kim, S.-H. Park, J. Y. Choi, K. R. Peck, E.-C. Shin, IFN-γ is Produced by Pd-1 + Cells Among SARS-CoV-2-Specific MHC-I Multimer+CD8 + T Cells in Acute and Convalescent COVID-19 Patients. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3684758> (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=M.-S.+Rha&author%5b1%5d=H.%20W.+Jeong&author%5b2%5d=J.-H.+Ko&author%5b3%5d=S.%20J.+Choi&author%5b4%5d=I.-H.+Seo&author%5b5%5d=J.%20S.+Lee&author%5b6%5d=M.+Sa&author%5b7%5d=A.%20R.+Kim&author%5b8%5d=E.-J.+Joo&author%5b9%5d=J.%20Y.+Ahn&author%5b10%5d=J.%20H.+Kim&author%5b11%5d=K.-H.+Song&author%5b12%5d=E.%20S.+Kim&author%5b13%5d=H.%20B.+Kim&author%5b14%5d=Y.%20K.+Kim&author%5b15%5d=S.-H.+Park&author%5b16%5d=J.%20Y.+Choi&author%5b17%5d=K.%20R.+Peck&author%5b18%5d=E.-C.+Shin&title=IFN-%CE%B3+is+Produced+by+Pd-1+++Cells+Among+SARS-CoV-2-Specific+MHC-I+Multimer+CD8++&publication_year=2020&journal=T+Cells+in+Acute+and+Convalescent+COVID-19+Patients)

34.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-34-1)

 K. N. Couper, D. G. Blount, E. M. Riley, IL-10: the master regulator of immunity to infection, J. Immunol. **180**, 5771–5777 (2008).

[**Abstract/FREE Full Text**](https://www.biorxiv.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6ODoiamltbXVub2wiO3M6NToicmVzaWQiO3M6MTA6IjE4MC85LzU3NzEiO3M6NDoiYXRvbSI7czo0ODoiL2Jpb3J4aXYvZWFybHkvMjAyMC8xMS8yNy8yMDIwLjExLjI1LjM5OTEzOS5hdG9tIjt9czo4OiJmcmFnbWVudCI7czowOiIiO30=)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=K.%20N.+Couper&author%5b1%5d=D.%20G.+Blount&author%5b2%5d=E.%20M.+Riley&title=IL-10:+the+master+regulator+of+immunity+to+infection&publication_year=2008&journal=J.+Immunol.&volume=180&pages=5771-5777)

35.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-35-1)

 J. Sun, R. Madan, C. L. Karp, T. J. Braciale, Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10, Nat Med **15**, 277–284 (2009).

[**CrossRef**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/nm.1929&link_type=DOI)[**PubMed**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=19234462&link_type=MED&atom=%2Fbiorxiv%2Fearly%2F2020%2F11%2F27%2F2020.11.25.399139.atom)[**Web of Science**](https://www.biorxiv.org/lookup/external-ref?access_num=000263914000027&link_type=ISI)[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=J.+Sun&author%5b1%5d=R.+Madan&author%5b2%5d=C.%20L.+Karp&author%5b3%5d=T.%20J.+Braciale&title=Effector+T+cells+control+lung+inflammation+during+acute+influenza+virus+infection+by+producing+IL-10&publication_year=2009&journal=Nat+Med&volume=15&pages=277-284)

36.[**↵**](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.399139v1.full#xref-ref-36-1)

 A. Grifoni, J. Sidney, Y. Zhang, R. H. Scheuermann, B. Peters, A. Sette, A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2, Cell Host and Microbe **27**, 671–680.e2 (2020).

[**Google Scholar**](https://www.biorxiv.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&author%5b0%5d=A.+Grifoni&author%5b1%5d=J.+Sidney&author%5b2%5d=Y.+Zhang&author%5b3%5d=R.%20H.+Scheuermann&author%5b4%5d=B.+Peters&author%5b5%5d=A.+Sette&title=A+Sequence+Homology+and+Bioinformatic+Approach+Can+Predict+Candidate+Targets+for+Immune+Responses+to+SARS-CoV-2&publication_year=2020&journal=Cell+Host+and+Microbe&volume=27&pages=671-680.e2)