

T Cell Immune Responses against SARS-CoV-2 in the With Corona Era

Ji-Eun Oh^{†,*}

Department of Biomedical Laboratory Science, Far East University, Chungbuk-do 27601, Korea

After more than two years of efforts to end the corona pandemic, a gradual recovery is starting in countries with high vaccination rates. Easing public health policies for a full-fledged post-corona era, such as lifting the mandatory use of outdoor mask and quarantine measures in entry have been considered in Korea. However, the continuous emergence of new variants of SARS-CoV-2 and limitations in vaccine efficacy still remain challenging. Fortunately, T cells and memory T cells, which are key components of adaptive immunity appear to contribute substantially in COVID-19 control. SARS-CoV-2 specific CD4⁺/CD8⁺ T cells are induced by natural infection or vaccination, and rapid induction and activation of T cells is mainly associated with viral clearance and attenuated clinical severity. In addition, T cell responses induced by recognition of a wide range of epitopes were minimally affected and conserved against the highly infectious subsets of omicron variants. Polyfunctional SARS-CoV-2 specific T cell memory including stem cell-like memory T cells were also developed in COVID-19 convalescent patients, suggesting long lasting protective T cell immunity. Thus, a robust T-cell immune response appears to serve as a reliable and long-term component of host protection in the context of reduced efficacy of humoral immunity and persistent mutations and/or immune escape.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Omicron variants, Vaccines, T cell, Memory T cell, T-cell immune response, Host protection

서 론

2019년 말 중증급성호흡기증후군을 일으키는 원인불명의 신종코로나바이러스(2019-nCoV)의 보고 이후, 코로나 팬데믹 종식을 위하여 노력한 지 2년여 만에 적어도 백신 접종률이 높은 국가들을 중심으로 단계적 일상회복(Living with COVID-19)이 시작되고 있다(Lu et al., 2020). 우리나라도 얼마 전 실외 마스크 착용 의무 및 입국 방역 조치를 해제하였고 실내 마스크 착용 의무 해제를 고려하는 등 본격적인 포스트 코로나 시대를 위한 정책을 도입하고 있다(중대본 보도자료, 22. 9. 23). 2022년 9월 말 현재까지, 전 세계 코로나 확진자는 약 6.1억 명, 사망

약 652만 명, 최소 1회 백신을 투여 받은 인구는 약 54억 명(전 세계 인구의 약 68%)이며, 우리나라의 경우, 누적 확진자 약 2,477만 명, 사망 28,406명, 3차 누적 접종자 33,600,655명으로 인구대비 65.5%의 백신 접종률을 보이고 있다(<https://covid19.who.int/>; <http://ncov.kdca.go.kr/>). 신속한 바이러스의 동정과 생물학적 특성의 이해, 진단법 및 백신과 치료제의 개발로 심각한 인명손실과 사회, 경제적 비용은 상당히 줄어들고 있지만 이제는 새로운 변종 바이러스들의 출현과 백신 효능의 한계 등이 넘어야 할 과제로 남아있는 상황이다(Lu et al., 2020; Kaur and Gupta, 2020; Rahimi et al., 2021; Garcia-Beltran et al., 2021).

팬데믹 초기 기대했던 자연 감염과 백신에 의한 집단 면역(herd immunity)의 가능성은 불투명하며, 현재 우세종

Received: October 24, 2022 / Revised: November 16, 2022 / Accepted: November 17, 2022

*Professor.

[†]Corresponding author: Ji-Eun Oh. Department of Biomedical Laboratory Science, Far East University, 76-32 Daehakgil, Gamgok-myeon, Eumseong-gun, Chungbuk-do 27601, Korea.

Tel: +82-43-879-3668, Fax: +82-43-880-3876, e-mail: ohjicun8078@gmail.com

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인 오미크론(Omicron, B.1.1.529)과 그 하위 변이들에 대한 백신 효능은 감염의 차단보다는 주로 중증도와 사망률을 낮추는 데 기여하는 듯하다(Vardhana et al., 2022). 최근 여러 연구에서 감염 또는 백신 접종 후 중화항체가 3~4개월의 반감기로 감소하며 여러 변이체에 대한 백신 효능의 감소가 보고되고 있다(Goel et al., 2021; Kustin et al., 2021; Tang et al., 2021; Wheatley et al., 2021). 계절성 코로나바이러스 감염에서 관찰되는 일시적 체액성 반응과 마찬가지로 SARS-CoV-2 감염 후 생성된 중화항체는 오래 지속되지 못하는 것으로 나타났다(Callow et al., 1990; Ibarondo et al., 2020). 또한 mRNA 백신(BNT162b2, mRNA-1273) 접종 후 생성된 항체 수준도 6개월 정도 유지되었으나 그 이후에는 시간이 지남에 따라 감소하였고 이러한 감소 양상은 2차 부스터 접종 후에도 비슷하게 관찰되었다(Doria-Rose et al., 2021; Naaber et al., 2021). 특히 여러 연구에서 변이체 스파이크 내의 돌연변이에 의한 체액성 면역의 현저한 손상을 설명하고 있다(Garcia-Beltran et al., 2021; Wang et al., 2021a). 미국에서는 델타 감염이 증가하던 시기에 증상 감염에 대한 mRNA 백신 방어 효과가 94.3%에서 65.5%로 감소하였고 백신 접종 4~6개월 이후 델타 감염에 대한 백신 효능이 각각 mRNA 백신 42~57%, AZD1222, 47.3%로 감소됨을 보고하였다(Fiolet et al., 2022). 오미크론 변이의 경우에는, mRNA-1273 2회 접종 후 3개월 안에 보호율은 40% 미만으로 떨어지며 세 번째 부스터 접종 직후 ~ 70% 보호율에서 60일 이후에는 ~ 45%로 감소하는 것으로 나타났다(Tseng et al., 2022). 더욱이 최근 유행하고 있는 오미크론 하위 변이인 BA.2.12와 BA.4/BA.5는 BA.1 감염으로 생성된 항체에 대하여 크게 저항성을 나타내며 오미크론의 조상 균주에 대한 체액성 면역조차 탈출하고 있다(Cao et al., 2022). 흥미롭게도 3차 부스터 접종은 델타와 오미크론 변이 모두에서 ~ 99% 정도의 중증화 예방효과를 유지하는 것으로 나타났다(Tseng et al., 2022). 따라서 백신이 여전히 감염 및 심각한 질병과 사망률의 예방에 필수적인 방어 수단임에는 분명하나 빠른 진화 속도로 출현하는 변이체들의 보호에는 역부족으로 보인다.

다행히도 COVID-19에서 적응 면역의 핵심 성분인 T 세포 및 기억 T 세포들이 바이러스의 제거와 중증도를 감소시키는데 상당한 기여를 하고 있는 것으로 보인다. 특히 이러한 세포들은 자연 감염과 백신 접종 후 유도되며 낮은 질병 중증도와 상관관계가 있었다(Long et al., 2020a; Tan et al., 2021; Dan et al., 2021; Sette and Crotty, 2021).

또한 백신 접종을 한 대상자에서 다양한 VOC (Variants of Concern)에 대한 인식, 그리고 기억 T 세포 반응을 포함한 T 세포의 면역 반응의 양과 질이 거의 동일함이 밝혀졌다(Gao et al., 2022; Keeton et al., 2022; Jeong et al., 2022). 중화항체와 변이체에 의하여 백신 효능이 감소하는 상황에서 이전에 감염되었거나 백신 접종을 받은 개인들에게서 관찰되는 낮은 중증도와 입원율은 T 세포에 의한 적응 면역의 잠재적인 역할을 시사한다고 하겠다(Ferguson et al., 2021; Wolter et al., 2022). 또한 질병 중증도에 관계없이 기억 T 세포가 생성된다는 결과는 T 세포가 후속 감염과 증상 감염을 막아 미래에 출현할 수 있는 변이체들에 대한 장기 적응 면역 반응에도 기여할 것이라는 매력적인 가설에 도달한다(Peng et al., 2020; Rodda et al., 2021). 이 종설에서는 SARS-CoV-2 보호 면역과 새로운 변이체 방어에 중요 인자로 작용하는 T 세포 면역 반응의 최근 지식에 관하여 중점적으로 살펴보고 COVID-19 면역 통제에 기여하는 T 세포 면역 반응의 포괄적인 이해를 바탕으로 백신 및 치료제 개발에 새로운 관점을 제시하고자 한다.

본 론

1. COVID-19 면역반응의 특징

1.1. SARS-CoV-2에 대한 선천 면역 반응

비특이적 물리·화학적 장벽의 손상으로 바이러스에 노출된 세포는 강력한 I형 인터페론(interferon, IFN) 반응을 유도함으로써 초기 항바이러스 면역 프로그램을 활성화시킨다. 이러한 선천 면역 반응은 바이러스에 대한 1차 방어 기전임과 동시에 적응 면역 반응을 유도하여 효과적으로 외부 항원을 제거하는 기능을 한다. 어린이와 젊은 성인을 포함하여 SARS-CoV-2 감염자의 80%가 무증상 또는 경증 감염임을 고려할 때 선천 면역이 바이러스 제거의 상당 부분을 담당하고 있을 것으로 추측된다(세계 보건 기구, <https://www.who.int/>; Pierce et al., 2021).

SARS-CoV 및 MERS-CoV의 연구에 따르면 세포 내 바이러스 RNA는 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR)인 톨 유사 수용체(Toll-like receptor, TLR) 또는 레티노산 유도성 유전자 I (retinoic acid-inducible gene 1, RIG-1) 및 흑색종 분화 관련 유전자 5 (melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)에 의하여 인식된다(Sa Ribero et al., 2020; Totura et al., 2015). 이러한 병원체 관련 분자 패턴(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)과 숙주의

PRR 간의 상호작용은 순차적인 다운스트림 신호 캐스케이드를 통하여 NF- κ B 및 인터페론 조절인자(interferon regulatory factor 3/interferon regulatory factor 7, IRF3/IRF7)를 활성화하고 각각 전염증성 사이토카인 및 I형 인터페론의 발현을 유도한다. 분비된 I형 인터페론은 다시 인터페론 자극 유전자(interferon stimulated gene, ISG)의 발현을 유도함으로써 바이러스 복제를 방해하고 항바이러스 반응을 증폭시킨다(Khosroshahi et al., 2021).

하지만 과도한 바이러스 부하, I형 인터페론 생산을 차단하는 바이러스 면역 회피 기전과 이로 인한 전염증성 사이토카인 및 케모카인 등의 증가는 중증 COVID-19 환자에서 폐의 부적절한 염증 반응을 일으키며 ARDS, 폐부종 및 다기관 부전 등으로 발전하기도 한다(Sa Ribero et al., 2020; Kim and Lee, 2020; Mehta et al., 2020). 여러 연구에서 증가된 혈액 내 염증 표지자, IL-1, IL-6, IL-8, TNF, IFN γ , GM-CSF, CCL2, CCL3, CXCL10 등의 증가, 폐, 심장, 림프절 등으로 선천 면역 세포들의 침윤 및 과활성이 질병의 중증도 및 사망과 관련이 있는 것으로 나타났다(Merad and Martin, 2020; Rodrigues et al., 2020). 감염 초기의 신속하며 적절한 수준의 I형 인터페론에 의한 선천 면역 반응은 바이러스 감염 제어의 성패를 결정하는 중요 요인으로 작용하는 것으로 보인다(Galani et al., 2021).

1.2. SARS-CoV-2에 대한 체액성 면역 반응

선천 면역 세포의 활성화와 사이토카인/케모카인의 방출은 B 세포(항체 생성 세포), CD4⁺ T 세포(조력 T 세포) 및 CD8⁺ T 세포(세포 독성 T 세포)로 구성된 적응 면역 체계의 활성을 유도한다(Murphy and Weaver, 2016). 보호 면역에 중요한 축을 형성하는 적응 면역계는 바이러스 노출 후 항원 특이적 B 세포와 T 세포들로 증식, 분화하여 강력한 인터페론 반응과 더불어 감염원을 신속하게 제거하는데 공동으로 대응한다(Castro Dopico et al., 2022).

SARS-CoV-2의 자연 감염 또는 백신 접종으로 획득된 체액성 면역 반응은 바이러스 초기 공격에 대한 보호와 더 강력한 중화항체를 생성하여 재감염으로부터 숙주를 보호하는 작용을 한다(Gulati et al., 2021; Hamady et al., 2022, Lou et al., 2020). SARS-CoV-2에 대한 체액성 면역 반응은 중화항체(neutralizing Ab, nAb) 및 비중화항체(non-neutralizing Ab)의 생산을 포함하며, SARS-CoV-2 감염의 다양한 단계에서 COVID-19 환자의 말초 혈액 내 항스파이크 및 RBD IgM/IgG, 중화항체, IgA의 전반적인 증가가 보고되었다(Robbiani et al., 2020; Wang et al., 2021b). 중화

항체는 수용체 결합 도메인(receptor binding domain, RBD)을 포함한 스파이크 단백질을 타겟으로 생성되어 바이러스를 중화하거나 표적세포의 부착을 방지하여 바이러스의 진입 및 복제를 차단하는 역할을 한다(Sadarangani et al., 2021). 여러 연구에서 증명된 바와 같이 순환 중화항체는 SARS-CoV-2 감염을 예방하고 중증으로의 진행 위험을 줄이는 보호 면역의 핵심 성분이다. 따라서 현재 사용되고 있는 백신들도 이러한 중화항체에 의해 매개되는 면역 반응을 유도하도록 설계되어 있다(Corbett et al., 2020; Kent et al., 2022; Vogel et al., 2021).

SARS-CoV-2 감염에 의한 항체 반응은 증상 발현 후 4~5일 이내에 검출될 수 있으며 최소 2주 동안 상승하며 일반적으로 중증의 경우 더 높은 수치를 나타낸다(Long et al., 2020a; Long et al., 2020b; Henss et al., 2021). 그러나 중화항체와 COVID-19 질병 중증도 사이의 관계는 다소 복잡해 보인다. 대부분의 회복기 COVID-19 환자에서 중화항체가 발견되었는데 중화항체의 수치 상승은 바이러스 부하와 질병의 중증도와 상관관계가 있었다(Brouwer et al., 2020; Ju et al., 2020; Tan et al., 2021). 그러나 다른 연구에서 SARS-CoV-2 중화항체의 역가는 중증도 감소에 유의한 연관성을 나타내지 않았다(Rydyznski Moderbacher et al., 2020). 3~4개월의 짧은 반감기를 가진 중화항체 반응은 백신 접종 후 6개월 이후부터 급격히 감소하여 증상이 있는 코로나 감염을 효율적으로 보호하지 못하는 것으로 관찰되었다(Goel et al., 2021; Tartof et al., 2021). 또한 중화항체의 표적인 스파이크 단백질 RBD 내의 돌연변이에 의하여 중화항체의 역가는 오미크론을 포함한 여러 우려 변종(VOC)의 감염에서 상당히 감소한다(Cromer et al., 2022; Wang et al., 2021). 화이자 2차 백신 접종 후에 오미크론의 중화가 25배 감소했다고 보고하였다(Willyard, 2022).

초기 연구에서 바이러스 부하가 감소되고 임상상태가 개선되는 긍정적인 결과를 보여준 회복기 혈장 전달 요법(convalescent plasma transfer therapy, CPTT)도 최근 대규모 무작위 대조 시험에서 COVID-19 중증 폐렴 환자의 사망률 및 여러 임상 결과를 개선하는 데 의미 있는 효과를 증명하지 못하였다(Hamady et al., 2022; Simonovich et al., 2021). 또한 순환항체가 거의 또는 전혀 없는 COVID-19 회복기 환자에서 SARS-CoV-2 특이적 T 세포 반응에 의하여 감염이 통제된 연구가 있었으며 순환 B 세포가 없는 환자와 무감마글로불린혈증 환자가 COVID-19 감염에서 성공적으로 회복된 사례가 있다(Sekine et al., 2020; Soresina et al., 2020). 이러한 결과들은 COVID-19 통제에

서 항체에 의존하는 체액성 면역 이외의 성분들이 SARS-CoV-2 보호에 작용함을 시사한다. SARS-CoV-2 감염은 선천 면역, 더불어 바이러스 특이적 체액성 면역 반응과 세포성 면역 반응에 의해 조화되고 상호 보완적인 시나리오에 의하여 효율적으로 제어되는 것으로 보인다.

2. SARS-CoV-2 감염에서 세포성 면역 반응의 역할

T 세포는 일반적으로 항체 생성을 위해 B 세포에게 도움을 제공하고, 항바이러스성 사이토카인의 분비 및 세포 사멸, 백신 유도 면역 반응에 중요한 역할을 한다(Sahin et al., 2020; Zhu et al., 2010). 그러나 SARS-CoV-2 질병 통제에서 조절되지 않은 T 세포 반응은 국소적 또는 전신적 면역병리(사이토카인 폭풍)를 유발하고 질병 중증도에 기여하기도 한다(Vabret et al., 2020).

SARS-CoV-2의 구조 단백질(S, M 및 N) 뿐만 아니라 open reading frame 3 (ORF3), ORF8 및 non-structural protein 3 (nsp3), 4, 6, 7, 12와 13 (ORF1ab) 등의 비구조 단백질이 T 세포 반응을 유도하는 중요한 에피토프 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Grifoni et al., 2021; Moss, 2022). 일반적으로 SARS-CoV-2 감염과 관련하여 T 세포는 더 넓은 범위의 에피토프를 효율적으로 인식하여 감염된 세포를 제거하고 심각한 질병을 예방할 수 있다.

SARS-CoV-2에 대한 신속한 T 세포의 유도와 활성화는 바이러스의 제거와 감염의 중증도를 감소시키는 것과 관련이 있다. 바이러스 특이적 항체 생성과 더불어 SARS-CoV-2의 다양한 항원을 인식하는 광범위한 T 세포 레퍼토리가 증상 발현 1 주일 이내(감염 후 약 7~10일)에 감지되었으며 기능적으로도 이미 활성화되어 있음이 보고되었다(Long et al., 2020a; Tan et al., 2021; Sette and Crotty, 2021). 증상 발현 후 10~20일 동안 확장되었던 T 세포는 그 후 천천히 감소하며 6~8개월 정도 안정적으로 유지되는 것으로 보인다(Bonifacius et al., 2021; Breton et al., 2021; Le Bert et al., 2021). COVID-19 감염 후 SARS-CoV-2 특이적 T 세포 반응, 그 중에서도 CD4⁺ T 세포 반응은 거의 모든 COVID-19 회복기 환자에서 관찰되었고 CD4⁺/CD8⁺ T 세포의 보호 면역에 관한 많은 결과들이 보고되고 있다(Grifoni et al., 2020; Sette and Crotty, 2021). SARS-CoV-2 특이적 CD4⁺ T 세포는 낮은 질병 중증도와 더 강한 상관관계가 있었으며 SARS-CoV-2 특이적 CD4⁺ T 세포들의 신속한 활성이 바이러스를 효과적으로 제거하여 중증도의 진행을 제어하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다(Notarbartolo et al., 2021; Rydzynski Moderbacher et al., 2020).

또한 감염 초기 전신적 염증 반응을 동반하지 않은 CD8⁺ T 세포의 강력한 클론 확장도 바이러스의 신속한 제거와 무증상 또는 경증 감염과 관계가 있었다(Bergamaschi et al., 2021).

앞서 언급한 바와 같이, T 세포 반응은 무증상 또는 경증의 COVID-19에서 회복 후 혈청 음성인 개인에서 발견되었다(Sekine et al., 2020). 특히 COVID-19로 입원한 혈액암 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 체액성 반응이 손상되고 B 세포가 결핍되었을 때도 CD8⁺ T 세포 반응이 강한 경우 감염을 통제하여 생존율을 개선하였다는 결과는 주목할 만하다(Bange et al., 2021). 유사하게, T 세포에 의한 보호 면역는 동물 모델에서도 입증된 바 있었는데 SARS-CoV-2의 T 세포 에피토프 백신으로 면역된 마우스에서 중화항체 없이 바이러스 역가의 감소 및 폐 병리의 감소가 관찰되었다(McMahan et al., 2021; Zhuang et al., 2021). 이러한 결과들은 자연 감염 또는 백신 접종으로 유도된 바이러스 특이적 T 세포가 체액성 면역 성분이 불충분한 상황에서 숙주 보호에 기여할 수 있다는 증거라 하겠다.

중증 COVID-19 환자의 SARS-CoV-2 특이적인 T 세포 반응에 관한 연구 결과는 제한적이나 일반적으로 질병의 중증도와 역의 상관관계가 있는 것으로 보인다. 중증 환자에서는 SARS-CoV-2 특이적 T 세포의 현저한 감소 및 지연된 증가, 활성화된 CD8⁺ 효과기 T 세포의 증가와 림프구 감소증이 관찰되었다(Tan et al., 2021; Rydzynski Moderbacher et al., 2020; Kreutmair et al., 2021; Meckiff et al., 2020; Stephenson et al., 2021). 림프구 감소증에 대한 기전은 아직 불분명 하지만 IL-6, IL-10 및 TNF- α 와 같은 전염증성 사이토카인에 의한 직, 간접적 메커니즘이 림프구 감소에 영향을 주는 것으로 보인다(Wan et al., 2020). 또한 COVID-19의 다양한 중증도를 가진 130명의 환자의 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)를 이용한 단면 코호트 연구에서 질병 단계별 복잡한 T 세포 구획의 세포 구성을 확인할 수 있었는데 활성화된 CD4⁺ T 세포, 순환하는 여포 보조 T (T_{FH}) 세포, CD8⁺ 효과기 기억 T (T_{EM}) 세포 등은 무증상 또는 경미한 증상을 가진 환자에서 발견되었고 CD8⁺ T 세포 클론 확장과 CD8⁺ 효과기 T 세포는 중증도에 비례하여 증가되었다(Stephenson et al., 2021).

3. 백신 매개 T 세포 면역 반응

mRNA, 아데노바이러스 벡터, 단백질 및 불활성화 바이러스 기반 백신은 SARS-CoV-2 감염의 위험을 줄이며

Table 1. T cell responses of 5 Types of COVID-19 vaccines with reported efficacy introduced in Korea

Platform	Vaccine (Manufacturer)	T cell responses in human
mRNA	BNT162b2mRNA (BioNTech/Pfizer)	Increases in IFN γ ⁺ CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T cells after booster vaccination, Predominantly IFN γ and IL-2 secretion
	mRNA-1273 (Moderna)	Increases in CD4 ⁺ T cells secreting TNF > IL-2 > IFN γ after booster vaccination, Low levels of CD8 ⁺ T cells activation
Viral vector	ChAdOx1nCoV-19 (Univ. of Oxford & Astra-Zeneca)	Peak T cell responses 14 days after first vaccination, Increase in TNF and IFN γ secretion by CD4 ⁺ T cells at day 14
	Ad26.COV2.S (Janssen)	Induction of CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T cells secreting IFN γ and/or IL-2 at day 14 and 28 days post vaccination
Protein subunit	NVX-CoV2373 (Novavax)	CD4 ⁺ T cells responses induced by 7 days after booster vaccination, Production of IFN γ , IL-2 and TNF by CD4 ⁺ T cells

증증도와 사망률을 낮추는 역할을 한다(Baden et al., 2021; Logunov et al., 2021; Shinde et al., 2021; Voysey et al., 2021). mRNA와 아데노바이러스 기반 백신은 중화항체의 주요 타겟이 되는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 암호화한다(Baden et al., 2021). COVID-19를 예방하는 효율은 다소 차이가 있으나 두 유형의 백신 모두 중화항체와 바이러스 특이적 T 세포 반응을 생성하는 방식으로 보호하는 것으로 알려져 있다(Sahin et al., 2020; Widge et al., 2021). 자연 감염에서와 마찬가지로 항원제시 세포에 의해 자극되고 활성화된 S 단백질 특이적 효과기 및 기억 T 세포/B 세포들은 고친화성 SARS-CoV-2 항체와 함께 발달하고 순환하며, 바이러스를 제거하고 후속 감염을 예방한다. 또한 CD4⁺ T 세포 보조 세포(T_H)는 스파이크 단백질 특이적 B 세포로 하여금 형질세포로 분화하는 것을 도와 고친화성 항 S 단백질 항체의 생성을 촉진한다(Tejaro and Farber, 2021). Table 1에서는 COVID-19 환자에서 현재 우리나라에서 주로 접종되고 있는 5종류의 백신에 대한 주요 T 세포 반응을 요약하였다(Lee and Lee, 2022; Sadarangani et al., 2021). mRNA 백신은 스파이크 특이적 CD4⁺ T/CD8⁺ T 세포를 신속히 유도하며 유도된 T 세포들은 SARS-CoV-2 감염에서 회복한 환자 그룹에서와 비슷한 수준으로 유지됨이 관찰되었다(Tan et al., 2021; Painter et al., 2021). BNT162b2 첫 번째 백신 접종 후 11일 이내에 강력한 CD8⁺ T 세포 반응이 유도되고 보호적인 임상효과가 나타나는 것을 발견하였다. 또 다른 연구에서는 BNT162b2 이차 접종 수혜자에서 바이러스 특이적 CD4⁺ T/CD8⁺ T 세포 반응이 신뢰할 만한 수준으로 나타나고 세포 면역이 더 증가하는 것을 관찰하였다(Sahin et al., 2021; Skelly et al., 2021). SARS-CoV-2 특이적 T 세포는 모든 백신 접종 후

최대 6개월까지 검출되었으며 상대적으로 CD4⁺ T 세포가 우세하게 생성되는 것으로 알려져 있다(Geurtsvan Kessel et al., 2022).

SARS-CoV-2 감염의 방어는 백신에 의해 유도된 중화항체의 수준과 밀접한 상관관계가 있다. COVID-19에서 T 세포 면역 반응의 역할은 표준화된 측정 방법의 부재 즉, 기능적 T 세포의 정량화 및 분석 기술, 감염 시 체액성 면역과 세포성 면역의 분리 등의 원인으로 규명하기 쉽지 않은 상황이다(Kent et al., 2022). 그럼에도 불구하고 최근 한 연구에서 Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 1회 접종 후 7일부터 SARS-CoV-2 특이적 T 세포가 증가됨이 관찰되었는데 이는 기능적으로도 활성화된 T 세포가 중화항체가 생성되기 이전에 유도되었다는 점에서 주목할 만하다. 중화항체는 21일 후에 고역가로 검출되었고 두 번째 접종 후에 더욱 증가되었다(Kalimuddin et al., 2021). 흥미롭게도 이러한 조기 유도된 T 세포의 역할을 추론할 만한 결과는 Pfizer/BioNTech (BNT162b2)의 임상시험 연구 결과에서 얻어졌다. 첫 번째 백신 접종 후 약 10일 후부터 COVID-19 감염의 증상성 질환의 보호가 가능하였는데 이 시기는 Kalimuddin et al.에서 보고된 백신 접종 후 SARS-CoV-2 특이적 T 세포가 유도되는 시기와 일치한다(Bertoletti et al., 2021; Polack et al., 2020).

오미크론(Omicron, B.1.1.529)을 비롯하여 VOC로 지정된 알파(α , B.1.1.7), 베타(β , B.1.351), 감마(γ , P.1) 및 델타(δ , B.1.617.2) 변이들은 모두 스파이크 단백질에 많은 돌연변이를 포함하고 있다(Aleem et al., 2022). 특히, 오미크론 스파이크 단백질 내에 존재하는 30개 이상의 돌연변이는 숙주 수용체와의 결합을 매개하는 RBD에서 발견되었고 이는 증가된 감염성과 항체 회피, 백신에 의해 유도된 중

화활성을 감소시키는 것으로 나타났다(Saxena et al., 2022; Shah and Woo, 2021; Shuai et al., 2022). 그러나 다행히도 이러한 증가된 감염성은 상부 호흡기에서 잘 증식하는 오미크론 변이의 특성상 덜 심각한 입원과 사망률로 이어졌다(UKHSA, 2021; Zhao et al., 2022).

오미크론의 강력한 전파력에서 불구하고 증증으로의 진행을 방지하여 공중보건 비상사태 피할 수 있었던 데에는 T 세포의 기능을 간과할 수 없다. 많은 연구에서 백신 플랫폼에 무관하게 델타와 오미크론을 포함한 VOC에 대하여 T 세포 반응이 보존된다는 것이 보고되었다(Gao et al., 2022; Keeton et al., 2022). 1회 Pfizer/BioNTech (BNT162b2) 백신 접종을 받은 이전 감염 이력이 있는 의료 종사자들에서 변이체에 대한 항체의 중화능력은 부분적으로 손상된 반면 CD4⁺ T 세포 반응은 동일했다(Geers et al., 2021). Moderna (mRNA-1273) 또는 Pfizer/BioNTech (BNT162b2) COVID-19 백신 수혜자에서 ~ 10% 미만의 CD4⁺/CD8⁺ T 세포의 에피토프가 교란된 것으로 나타났으며 따라서 변이체의 T 세포 인식에도 거의 영향이 없었다(Tarke et al., 2021). 오미크론을 포함한 VOC들은 초기 균주 스파이크 단백질을 표적으로 하는 mRNA 및 아데노바이러스 백신에 의하여 유도된 T 세포에 의하여 동등하게 인식되며 변이체에 대한 T 세포 면역도 최소한으로 영향을 받는 것으로 보인다. 따라서 변이체에 대한 백신 유도 T 세포의 보호 역할은 새로운 변종 바이러스에 의한 면역 탈출 상황에서 이차적인 방어 수단으로 작용할 수 있을 것이라 사료된다(Bertoletti et al., 2021).

4. SARS-CoV-2 유도 기억 T 세포

감염이 성공적으로 제어된 후 방어 전략의 일부는 기억 세포를 생성하여 미래를 위한 장기 면역을 유도하는 일이다. 면역 기억은 항체, 기억 B 세포, 기억 CD4⁺/CD8⁺ T 세포를 포함한 여러 요소에 의하여 생성되며 자연 감염 또는 예방 접종 후, 효과적이고 지속적인 기억 반응은 후속 감염 또는 증상 감염을 보호하는 보호 면역의 기초가 된다(Piot et al., 2019; Sette and Crotty, 2022).

항원 접촉 후 T 세포는 빠르게 효과기 세포들로 분화하고 이 중 일부는 기억 T 세포로 분화한다. 또다시 바이러스나 부스터 백신에 노출되면 이 기억 T 세포의 활성화로 감염된 세포를 제거하고 B 세포를 자극하여 고친화성 항체 생성을 촉진하는 반응이 일어난다(Tejaro and Farber, 2021). 질병 중증도에 관계없이 COVID-19에서 회복된 대부분의 환자에서는 SARS-CoV-2 특이적 CD4⁺/CD8⁺ 기억

T 세포가 생성되는 강력한 T 세포 반응이 유도된다(Dan et al., 2021; Peng et al., 2020; Rodda et al., 2021). 또한 기억 T 세포 반응은 무증상 또는 경미한 질병에서 우세하게 확인되었다(Sekine et al., 2020). 초기 회복기에 나타나는 기억 T 세포는 주로 CD4⁺ 조력 T 세포이며 이러한 기억 CD4⁺ T 세포는 다기능적 프로파일을 특징으로 하는 다양한 기억 하위 집단(주로 T_H1, T_H2, CD4-CTL)으로 분화하여 항체 반응의 발달과 성숙을 조절하고 바이러스 감염의 제거에 기여하는 것으로 보인다(Sette and Crotty, 2022). 신체 대부분의 T 세포는 조직 내 상주 기억세포로 존재하는데 특히 기도 부위에서 바이러스 특이적 기억 T 세포로의 발달은 SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스의 재감염과 임상 증상 보호와의 상관관계가 있을 것으로 추정된다(Moss, 2022; Szabo et al., 2021).

중증도에 상관없이 코로나 19 회복기 직후부터 SARS-CoV-2 특이적 MHC-I 다량체 염색 양성이며 재생능력을 가진 줄기세포 유사 기억 T 세포들이 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 검출되었고 이 줄기세포 유사 기억 T 세포들은 감염 후 10개월 이후까지 유지되었다(Jung et al., 2021). 비인간 영장류 연구에서 CD8⁺ T 세포 고갈 시 상기도에서 재감염에 대한 보호가 감소됨을 입증하였는데 이는 1차 노출에 의하여 발달된 CD8⁺ 기억 T 세포의 보호활성을 반영한 것으로 추측된다(McMahan et al., 2021). 또한 SARS-CoV-1에 대한 T 세포 반응이 최장 17년까지 검출되기도 하였는데 이러한 결과들은 기억 T 세포가 SARS-CoV-2에 대한 지속적인 보호를 제공할 가능성을 제시한다(Le Bert et al., 2020).

백신 접종 역시 이전 감염과 비슷한 크기의 CD4⁺/CD8⁺ T 세포 기억 반응을 생성하였다. mRNA 백신은 강력한 스파이크 특이적 CD4⁺ T 세포 기억을 이끌어 내는 것으로 알려져 있다(Goel et al., 2021; Tarke et al., 2022). 일반적으로 백신 플랫폼에 상관없이 기억 CD4⁺/CD8⁺ T 세포는 백신 접종 후 최소 6개월 동안 유지되며 백신 유도 기억 반응은 이전 자연 감염의 이력이 있는 개인에서 크게 향상되는 것이 관찰되었다(Mazzoni et al., 2021; Zhang et al., 2022). 다행히도 백신 접종 후 오미크론을 포함한 SARS-CoV-2 변이체에 대한 인식과 기억 T 세포 반응은 보존되었으며 백신에 의해 유도된 기억 CD4⁺/CD8⁺ T 세포는 IFN- γ , TNF 및 IL-2 등을 생산하는 다기능성 기억 T 세포인 것으로 확인되었다(de Silva et al., 2021; Jung et al., 2022; Tarke et al., 2022). 최근 T 세포 인식에 영향을 미칠 수 있는 스파이크 이외에 위치한 아미노산 잔기가 발견되었다

(de Silva et al., 2021). 그러나 앞서 언급했던 것처럼 T 세포는 일반적으로 여러 단백질 또는 단일 단백질의 내의 상이한 에피토프를 인식하는 다중 특이적인 특성을 갖고 있으므로 그 영향은 제한적일 수 있다(Ferretti et al., 2020; Grifoni et al., 2021; Tarke et al., 2021). 자연 감염과 백신 접종에 의해 유도된 기억 T 세포의 변이체 인식과 기능의 보존은 재감염이나 돌파 감염 동안 보호 면역을 제공하고 미래 변종 바이러스에 대한 숙주 보호의 잠재적 기전으로 작용할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

지난 2년여의 COVID-19 팬데믹은 신종 바이러스에 대한 선천 면역과 적응 면역에 관한 새로운 정보를 단기간에 축적할 수 있었던 값비싼 기회가 되었다. 이 리뷰에서는 SARS-CoV-2 감염 시 활성화되는 선천 면역과 적응 면역 반응 그리고 자연 감염과 백신 접종에 의한 SARS-CoV-2 특이적 T 세포 매개 면역 반응의 특성에 관하여 기술하였다. 백신 접종으로 유도된 중화항체의 기능이 감염과 중증도 예방 측면에서 잘 규명되어 있는 것과는 대조적으로 T 세포의 역할은 상대적으로 간과되어 왔다. 그러나 중화항체를 회피하는 SARS-CoV-2 변이체들의 출현은 체액성 면역 위주의 고정된 패러다임을 확장할 필요성을 대두시켰다.

SARS-CoV-2의 돌연변이는 특히 스파이크 단백질 내 RBD 영역에 자주 집중되는 경향이 있는데 중화항체는 이러한 노출된 제한된 스파이크 단백질을 표적으로 한다. 따라서 VOC에 대한 중화능력은 돌연변이에 의하여 민감하게 반응할 것으로 예측할 수 있을 것이다(Moss, 2022). 그러나 이와는 대조적으로 항체 탈출의 증거가 있는 다양한 변이체에서 T 세포 에피토프에 대한 최소한의 영향과 30% 미만의 T 세포 반응 손실이 관찰되었다. 따라서 가장 많은 돌연변이를 가지고 있는 오미크론 조차도 T 세포 면역으로부터의 탈출은 거의 불가능 할 것으로 예상된다(Choi et al., 2022; Tarke et al., 2021). 이런 의미에서 변이체들에 대한 견고한 T 세포 반응은 항체 역가가 감소하고 중화항체를 회피하는 변이체들이 출현하는 현 상황에서 백신 효능의 한계를 보완해줄 신뢰할 수 있는 보호 기전으로 작동할 수 있을 것이라 사료된다. 자연 감염과 백신 접종을 받은 개인에서 교란되지 않은 T 세포 면역에 의한 VOC의 교차 보호는 여전히 중증도를 예방하여 의료계의 부담을 줄이고 질병 통제가 가능한 이유라 하겠

다. 하지만 감염이 사라지면 특정 시점에서 효과기 T 세포의 대부분은 죽고 기억세포의 형태로 보존된다(Kudlay et al., 2022). 지금까지의 연구 결과들에 따르면 기억 T 세포에 의한 면역 기억 및 변이체 인식에 유의미한 감소가 관찰되지 않았다. 따라서 재감염 시 기억 T 세포가 더 강력하고 빠른 면역 반응을 이끌어내고 SARS-CoV-2 변이체 출현 시에도 안정적이며 장기적인 보호 역할을 할 것으로 사료된다(Jung et al., 2021; Le Bert et al., 2020; Tarke et al., 2021). 이러한 관점에서 감염 또는 예방 접종 이력이 없는 어린이, 젊은 성인 및 의료종사자 등에서 다른 베타 CoV 바이러스에 의해 생성된 기존 교차 반응성 기억 T 세포의 잠재적 영향도 논의가 필요할 것으로 보인다(Dowell et al., 2022; Le Bert et al., 2020; Ng et al., 2020).

부스터 백신 접종 및 자연 감염과 접종 이력을 동시에 갖고 있는 개인에서 기억 반응의 양과 질이 크게 향상되었다(Sahin et al., 2021; Skelly et al., 2021; Zhang et al., 2022). 가장 최근 연구 결과에 따르면 중화항체의 내구성과 수명은 mRNA 백신 3회 접종으로 오미크론 및 SARS-CoV-2 조상 균주와 다양한 변이체들(D614G, Alpha, Beta, Delta, BA.1, BA.2)에서 획기적으로 증가하였다. 또한 백신 접종 3회 후 BA.1 돌파 감염은 오미크론 하위 변이(BA.1, BA.2, BA.5)를 포함한 모든 SARS-CoV-2에서 더 강력하고 광범위한 중화활성을 유도했으나 다기능성 CD4⁺/CD8⁺ 기억 T 세포는 조상 균주와 오미크론 변이에서 모두 동등한 수준으로 생성되었다. 흥미로운 점은 초기 SARS-CoV-2 균주의 감염이나 백신 2회 접종 만으로는 오미크론 변이체에 대해 중화활성을 나타내지 않았다. 또한 백신 접종을 하지 않은 오미크론 감염된 환자와 돌파 감염이 없었던 3회 백신 접종 환자 모두에서 INF- γ , TNF와 IL-2를 분비하는 다기능성 기억 T 세포가 생성되었고 빈도와 반응성에도 두 그룹간 차이가 없었다는 것이다(Jeong et al., 2022). 따라서 기억 T 세포는 감염이나 백신 접종만으로도 이미 일정 수준으로 유도되어 보호 기능을 하는 것으로 보이며 추가 접종으로 인한 T 세포성 면역의 이점 등에 관하여 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 종설에서는 COVID-19에서 자연 감염 또는 백신 접종으로 유도된 T 세포 및 기억 T 세포가 입원과 사망률, 후속 감염의 제어에 기여하는 필수 성분임을 논하였다. 체액성 면역이 감소하고 면역 탈출과 돌연변이가 지속될 수 있는 워드 코로나 시대에 견고하고 장기적인 보호 기전인 세포성 면역 반응에 더욱 관심을 가져야 할 이유이다.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

CONFLICT OF INTEREST

The author declares no conflict of interest.

REFERENCES

- Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022. StatPearls Publishing (Internet).
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021. 384: 403-416. <http://doi:10.1056/NEJMoa2035389>
- Bange EM, Han NA, Wileyto P, et al. CD8⁺ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med*. 2021. 27: 1280-1289. <http://doi:10.1038/s41591-021-01386-7>
- Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8⁺ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity*. 2021. 54: 1257-1275. <http://doi:10.1016/j.immuni.2021.05.010>
- Bertoletti A, Le Bert N, Qui M, Tan AT. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. *Cell Mol Immunol*. 2021. 18: 2307-2312. <http://doi:10.1038/s41423-021-00743-3>
- Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Dragon AC, et al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. *Immunity*. 2021. 54: 340-354. <http://doi:10.1016/j.immuni.2021.01.008>
- Breton G, Mendoza P, Hägglöf T, et al. Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021. 218: e20202515. <http://doi:10.1084/jem.20202515>
- Brouwer P, Caniels TG, van der Straten K, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020. 369: 643-650. <http://doi:10.1126/science.abc5902>
- Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 1990. 105: 435-446. <https://doi:10.1017/s0950268800048019>
- Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022. 608: 593-602. <http://doi:10.1038/s41586-022-04980-y>
- Castro Dopico X, Ols S, Lore K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med*. 2022. 291: 32-50. <http://doi:10.1111/joim.13372>
- Choi SJ, Kim DU, Noh JY, et al. T cell epitopes in SARS-CoV-2 proteins are substantially conserved in the Omicron variant. *Cell Mol Immunol*. 2022. 19: 447-448. <http://doi:10.1038/s41423-022-00838-5>
- Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020. 383: 1544-1555. <http://doi:10.1056/NEJMoa2024671>
- Cromer D, Steain M, Reynaldi A, et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *The Lancet. Microbe*. 2022. 3: e52-e61. [http://doi:10.1016/S2666-5247\(21\)00267-6](http://doi:10.1016/S2666-5247(21)00267-6)
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021. 371: eabf4063. <http://doi:10.1126/science.abf4063>
- de Silva TI, Liu G, Lindsey BB, et al. The impact of viral mutations on recognition by SARS-CoV-2 specific T cells. *iScience*. 2021. 24: 103353-103368. <http://doi:10.1016/j.isci.2021.103353>
- Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. mRNA-1273 Study Group. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. 384: 2259-2261. <http://doi:10.1056/NEJMc2103916>
- Dowell AC, Butler MS, Jinks E, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022. 23: 40-49. <http://doi:10.1038/s41590-021-01089-8>
- Ferguson N, Ghani A, Hinsley W, Volz E. Report 50: Hospitalisation Risk for Omicron Cases in England (Imperial College London, 2021). Retrieved from <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron>.
- Ferretti AP, Kula T, Wang Y, et al. Unbiased Screens Show CD8⁺ T Cells of COVID-19 Patients Recognize Shared Epitopes in SARS-CoV-2 that Largely Reside outside the Spike Protein. *Immunity*. 2020. 53: 1095-1107. <http://doi:10.1016/j.immuni.2020.10.006>
- Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022. 28: 202-221. <http://doi:10.1016/j.cmi.2021.10.005>
- Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, et al. Untuned antiviral

- immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol.* 2021. 22: 32-40. <http://doi:10.1038/s41590-020-00840-x>
- Gao Y, Cai C, Grifoni A, et al. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nat Med.* 2022. 28: 472-476. <http://doi:10.1038/s41591-022-01700-x>
- Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021. 184: 2372-2383. <https://doi:10.1016/j.cell.2021.03.013>
- Geers D, Shamier MC, Bogers S, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Sci Immunol.* 2021. 6: eabj1750. <http://doi:10.1126/sciimmunol.abj1750>
- Geurtsvan Kessel CH, Geers D, Schmitz KS, et al. Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol.* 2022. 7: eabo2202. <http://doi:10.1126/sciimmunol.abo2202>
- Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science.* 2021. 374: abm0829. <https://doi:10.1126/science.abm0829>
- Grifoni A, Sidney J, Vita R, et al. SARS-CoV-2 human T cell epitopes: Adaptive immune response against COVID-19. *Cell host & microbe.* 2021. 29: 1076-1092. <http://doi:10.1016/j.chom.2021.05.010>
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020. 181: 1489-1501. <http://doi:10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Gulati K, Predecki M, Clarke C, Willicombe M, McAdoo S. COVID-19 Reinfection in a Patient Receiving Immunosuppressive Treatment for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73: 1091-1092. <http://doi:10.1002/art.41671>
- Hamady A, Lee J, Loboda ZA. Waning antibody responses in COVID-19: what can we learn from the analysis of other coronaviruses? *Infection.* 2022. 50: 11-25. <http://doi:10.1007/s15010-021-01664-z>
- Henss L, Scholz T, von Rhein C, Wieters I, Borgans F, Eberhardt FJ. Analysis of Humoral Immune Responses in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis.* 2021. 223: 56-61. <http://doi:10.1093/infdis/jiaa680>
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. 383: 1085-1087. <https://doi:10.1056/NEJMc2025179>
- Jeong HW, Kim JM, Jung MK, et al. Enhanced antibody responses in fully vaccinated individuals against pan-SARS-CoV-2 variants following Omicron breakthrough infection. *Cell Reports Med.* 2022. 3: 100764-1007800. <http://doi:10.1016/j.xcrm.2022.100764>
- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020. 584: 115-119. <http://doi:10.1038/s41586-020-2380-z>
- Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun.* 2021. 12: 4043-4054. <http://doi:10.1038/s41467-021-24377-1>
- Jung MK, Jeong SD, Noh JY, et al. BNT162b2-induced memory T cells respond to the Omicron variant with preserved poly-functionality. *Nat Microbiol.* 2022. 7: 909-917. <http://doi:10.1038/s41564-022-01123-x>
- Kalimuddin S, Tham CYL, Qui M, et al. Early T cell and binding antibody responses are associated with COVID-19 RNA vaccine efficacy onset. *Med (NY).* 2021. 2: 682-688. <http://doi:10.1016/j.medj.2021.04.003>
- Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020. 288: 198114-198125. <https://doi:10.1016/j.virusres.2020.198114>
- Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature.* 2022. 603: 488-492. <http://doi:10.1038/s41586-022-04460-3>
- Kent SJ, Khoury DS, Reynaldi A, et al. Disentangling the relative importance of T cell responses in COVID-19: leading actors or supporting cast?. *Nat Rev Immunol.* 2022. 22: 387-397. <http://doi:10.1038/s41577-022-00716-1>
- Khosroshahi ML, Rokni M, Mokhtari T, Noorbakhsh F. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *Int Immunopharmacol.* 2021. 93: 107364-107378. <http://doi:10.1016/j.intimp.2020.107364>
- Kim EJ, Lee D. Coronaviruses: SARS, MERS and COVID-19. *Korean J Clin Lab Sci.* 2020. 52: 297-309. <http://doi.org/10.15324/kjcls.2020.52.4.297>
- Kreutmair S, Unger S, Nunez NG, et al. Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia. *Immunity.* 2021. 54: 1578-1593. <http://doi:10.1016/j.immuni.2021.05.002>

- Kudlay D, Kofiadi I, Khaitov M. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19. *Vaccines*. 2022. 10: 242-257. <http://doi:10.3390/vaccines10020242>
- Kustin T, Harel N, Finkel U, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. *Nat Med*. 2021. 27: 1379-1384. <https://doi:10.1038/s41591-021-01413-7>
- Le Bert N, Clapham HE, Tan AT, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021. 218: e20202617. <http://doi:10.1084/jem.20202617>
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020. 584: 457-462. <http://doi:10.1038/s41586-020-2550-z>
- Lee CG, Lee D. Comparison of COVID-19 Vaccines Introduced in Korea [Internet]. *Biomedical Science Letters*. 2022. 28: 67-82. <http://dx.doi.org/10.15616/bsl.2022.28.2.67>
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov D, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021. 397: 671-681. [http://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](http://doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020. 26: 845-848. <http://doi:10.1038/s41591-020-0897-1> (Long, 2020a)
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020. 26: 1200-1204. <http://doi:10.1038/s41591-020-0965-6> (Long, 2020b)
- Lou B, Li TD, Zheng SF, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J*. 2020. 56: 2000763-2000772. <http://doi:10.1183/13993003.00763-2020>
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 2395: 565-574. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Mazzoni A, Di Lauria N, Maggi L, et al. First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in subjects who have recovered from COVID-19. *J Clin Invest*. 2021. 131: e149150. <http://doi:10.1172/JCI149150>
- McMahan K, Yu J, Mercado NB, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2021. 590: 630-634. <http://doi:10.1038/s41586-020-03041-6>
- McMahan K, Yu J, Mercado NB, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2021. 590: 630-634. <http://doi:10.1038/s41586-020-03041-6>
- Meckiff BJ, Ramirez-Suastegui C, Fajardo V, et al. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4⁺ T cells in COVID-19. *Cell*. 2020. 183: 1340-1353. <http://doi:10.1016/j.cell.2020.10.001>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020. 395: 1033-1034. [http://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020. 20: 355-362. <http://doi:10.1038/s41577-020-0331-4>
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022. 23: 186-193. <http://doi:10.1038/s41590-021-01122-w>
- Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*. 2016. New York and London. Garland Science.
- Naaber P, Tserel L, Kangro K, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021. 10: 100208-100216. <http://doi:10.1016/j.lanpe.2021.100208>
- Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020. 370: 1339-1343. <http://doi:10.1126/science.abe1107>
- Notarbartolo S, Ranzani V, Bandera A, et al. Integrated longitudinal immunophenotypic, transcriptional and repertoire analyses delineate immune responses in COVID-19 patients. *Science Immunology*. 2021. 6: eabg5021. <http://doi:10.1126/sciimmunol.abg5021>
- Painter MM, Mathew D, Goel RR, et al. Rapid induction of antigen-specific CD4⁺ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity*. 2021. 54: 2133-2142. <http://doi:10.1016/j.immuni.2021.08.001>
- Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020. 21: 1336-1345. <http://doi:10.1038/s41590-020-0782-6>
- Pierce CA, Sy S, Galen B, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight*. 2021. 6: e148694. <http://doi:10.1172/jci.insight.148694>

- Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, et al. Immunization: vital progress, unfinished agenda. *Nature*. 2019. 575: 119-129. <http://doi:10.1038/s41586-019-1656-7>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020. 383: 2603-2615. <http://doi:10.1056/NEJMoa2034577>
- Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics*. 2021. 113: 1221-1232. <https://doi:10.1016/j.ygeno.2020.09.059>
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020. 584: 437-442. <http://doi:10.1038/s41586-020-2456-9>
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021. 184: 169-183. <http://doi:10.1016/j.cell.2020.11.029>
- Rodrigues PRS, Alrubayyi A, Pring E, et al. Innate immunology in COVID-19-a living review. Part II: dysregulated inflammation drives immunopathology. *Oxf Open Immunol*. 2020. 1: iqaa005. <http://doi:10.1093/oxfimm/iqaa005>
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020. 183: 996-1012. <http://doi:10.1016/j.cell.2020.09.038>
- Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2020. 16: e1008737. <http://doi:10.1371/journal.ppat.1008737>
- Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol*. 2021. 21: 475-484. <http://doi:10.1038/s41577-021-00578-z>
- Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol*. 2021. 21: 475-484. <http://doi:10.1038/s41577-021-00578-z>
- Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020. 586: 594-599. <http://doi:10.1038/s41586-020-2814-7>
- Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021. 595: 572-577. <http://doi:10.1038/s41586-021-03653-6>
- Saxena SK, Kumar S, Ansari S, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol*. 2022. 94: 1738-1744. <http://doi:10.1002/jmv.27524>
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020. 183: 158-168. <http://doi:10.1016/j.cell.2020.08.017>
- Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021. 184: 861-880. <http://doi:10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. *Immunol Rev*. 2022. 310: 27-46. <http://doi:10.1111/imr.13089>
- Shah M, Woo HG. Molecular Perspectives of SARS-CoV-2: Pathology, Immune Evasion, and Therapeutic Interventions. *Mol Cells*. 2021. 44: 408-421. <http://doi:10.14348/molcells.2021.0026>
- Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021. 384: 1899-1909. <http://doi:10.1056/NEJMoa2103055>
- Shuai H, Chan JFW, Hu B, et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature*. 2022. 603: 693-699. <http://doi:10.1038/s41586-022-04442-5>
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J med*. 2021. 384: 619-629. <http://doi:10.1056/NEJMoa2031304>
- Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, et al. Two doses of SARS-CoV-2 vaccination induce robust immune responses to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun*. 2021. 12: 5061-5072. <http://doi:10.1038/s41467-021-25167-5>
- Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. 31: 565-569. <http://doi:10.1111/pai.13263>
- Stephenson E, Reynolds G, Botting RA, et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. *Nat Med*. 2021. 27: 904-916. <http://doi:10.1038/s41591-021-01329-2>
- Szabo PA, Dogra P, Gray JI, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity*. 2021. 54: 797-814. <http://doi:10.1016/j.immuni.2021.03.005>
- Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Reports*.

2021. 34: 108728-108740. <http://doi:10.1016/j.celrep.2021.108728>
- Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med.* 2021. 27: 2136-2143. <https://doi:10.1038/s41591-021-01583-4>
- Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell.* 2022. 185: 847-859. <http://doi:10.1016/j.cell.2022.01.015>
- Tarke A, Sidney J, Kidd CK, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *Cell Rep Med.* 2021. 2: 100204-100223. <http://doi:10.1016/j.xcrm.2021.100204>
- Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2021. 398: 1407-1416. [http://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](http://doi:10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021. 21: 195-197. <http://doi:10.1038/s41577-021-00526-x>
- Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schafer A, Katze MG, Heise MT. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio.* 2015. 6: e00638-15. <http://doi:10.1128/mBio.00638-15>
- Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med.* 2022. 28: 1063-1071. <http://doi:10.1038/s41591-02201753-y>
- UKHSA. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants Under Investigation in England: Technical Briefing 31, 2021.
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020. 52: 910-941. <http://doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Vardhana S, Baldo L, Morice WG^{2nd}, et al. Understanding T cell responses to COVID-19 is essential for informing public health strategies. *Sci Immunol.* 2022. 7: eabo1303. <https://doi:10.1126/sciimmunol.abo1303>
- Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature.* 2021. 592: 283-289. <http://doi:10.1038/s41586-021-03275-y>
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021. 397: 99-111. [http://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](http://doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020. 189: 428-437. <http://doi:10.1111/bjh.16659>
- Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021a. 593: 130-135. <http://doi:10.1038/s41586-021-03398-2>
- Wang Z, Lorenzi J, Muecksch F, et al. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci Transl Med.* 2021b. 13: eabf1555. <http://doi:10.1126/scitranslmed.abf1555>
- Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nat Commun.* 2021. 12: 1162-1172. <https://doi:10.1038/s41467-021-21444-5>
- Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. 384: 80-82. <http://doi:10.1056/NEJMc2032195>
- Willyard S. *What the Omicron wave is revealing about human immunity.* Retrieved from nature website: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00214-3>. 2022.
- Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet (London, England).* 2022. 399: 437-446. [http://doi:10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](http://doi:10.1016/S0140-6736(22)00017-4)
- Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell.* 2022. 185: 2434-2451. <http://doi:10.1016/j.cell.2022.05.022>
- Zhao H, Lu L, Peng Z, et al. Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg Microbes Infect.* 2022. 11: 277-283. <http://doi:10.1080/22221751.2021.2023329>
- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol.* 2010. 28: 445-489. <http://doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101212>
- Zhuang Z, Lai X, Sun J, et al. Mapping and role of T cell response in SARS-CoV-2-infected mice. *J Exp Med.* 2021. 218: e20202187. <http://doi:10.1084/jem.20202187>

<https://doi.org/10.15616/BSL.2022.28.4.211>

Cite this article as: Oh JE. T Cell Immune Responses against SARS-CoV-2 in the With Corona Era. *Biomedical Science Letters.* 2022. 28: 211-222.