

Sel-sel Sistem Imun, Antigen, dan Antibodi dalam Respons Imun terhadap Virus Influenza Implikasi bagi Vaksinasi

Dwiana Marta Risfiantika^{1*}, Desi Oktariana²

¹⁻²Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

*Corresponding Email: ika.tikada@gmail.com¹

Abstrak: : Influenza terus menimbulkan beban kesehatan karena perubahan antigenik virus dapat mengurangi kecocokan dengan respons imun yang telah terbentuk dan dengan vaksin yang tersedia. Tinjauan ini bertujuan merangkum peran antigen, sel-sel sistem imun, dan antibodi dalam respons terhadap influenza serta implikasinya bagi vaksinasi. Kajian disusun sebagai tinjauan naratif berdasarkan 15 artikel berbahasa Inggris yang ditelusuri melalui PubMed, terdiri atas sembilan artikel ulasan dan enam penelitian asli yang terbit pada 2021–2026.. Temuan menunjukkan bahwa hemagglutinin merupakan sasaran utama antibodi protektif, sementara neuraminidase juga menjadi sasaran respons antibodi. Imunitas bawaan membatasi replikasi virus dan mengaktifkan imunitas adaptif, tetapi respons inflamasi yang berlebihan dapat memperburuk penyakit. Sel T berkontribusi pada eliminasi sel terinfeksi dan dapat mengenali bagian virus yang lebih terkonservasi. Sel B memori dan sel plasma berumur panjang mendukung perlindungan ulang, meskipun memori imun yang telah ada dapat membatasi respons terhadap varian baru. Antibodi netralisasi menjadi dasar penting perlindungan vaksin, tetapi ketidakcocokan antigenik dan vaksinasi berulang dapat membatasi efektivitas. Respons pada anak, ibu hamil, dan pasien multipel sklerosis yang menerima cladribin memiliki karakteristik tersendiri. Tinjauan ini dibatasi oleh jumlah artikel dan sifat naratifnya; sejumlah mekanisme berasal dari model mencit atau organoid dan belum dapat langsung disamakan dengan bukti klinis manusia.

Kata Kunci: influenza; antigen; imunitas bawaan; sel T; sel B memori; vaksin

Abstract: Influenza continues to impose a substantial health burden because antigenic changes can reduce the match between circulating viruses, established immune responses, and available vaccines. This review aims to summarize the roles of antigens, immune cells, and antibodies in responses to influenza and the implications for vaccination. A narrative review was conducted using 15 English-language articles retrieved from PubMed, comprising nine reviews and six original studies published between 2021 and 2026. The findings indicate that hemagglutinin is the principal target of protective antibodies, while neuraminidase is also targeted by antibody responses. Innate immunity limits viral replication and activates adaptive immunity, although excessive inflammation may worsen disease. T cells contribute to the elimination of infected cells and can recognize more conserved viral regions. Memory B cells and long-lived plasma cells support protection against repeat infection, yet pre-existing immune memory may constrain responses to new variants. Neutralizing antibodies are an important basis of vaccine-mediated protection, but antigenic mismatch and repeated vaccination may limit effectiveness. Immune responses in children, pregnant women, and patients with multiple sclerosis receiving cladribine have distinct characteristics. This review is limited by its narrative design and the number of articles included; some mechanistic findings derive from mouse models or organoids and cannot be directly equated with clinical evidence in humans.

Keywords: influenza; antigen; innate immunity; T cells; memory B cells; vaccination

PENDAHULUAN

Influenza tetap menjadi masalah kesehatan global dengan beban yang besar. Infeksi ini diperkirakan menyebabkan sekitar 290.000–650.000 kematian dan jutaan rawat inap setiap tahun (Mallajosyula et al., 2024; Sakleshpur & Steed, 2022). Virus influenza terdiri atas tipe A, B, C, dan D serta terus mengalami perubahan melalui antigenic drift berupa mutasi dan antigenic shift berupa pertukaran segmen genom. Perubahan tersebut memunculkan varian baru meskipun vaksin dan antivirus telah tersedia (Liang, 2023). Tingkat keparahan tidak hanya ditentukan oleh kerusakan langsung akibat virus, tetapi juga oleh respons imun inang yang berlebihan ketika beban virus tinggi (Liang, 2023). Oleh sebab itu, respons imun terhadap

influenza perlu dipahami sebagai perlindungan yang pada kondisi tertentu juga dapat menyebabkan kerusakan.

Pertahanan awal terhadap influenza bergantung pada imunitas bawaan di saluran napas atas. Respons ini menekan replikasi dan penyebaran virus sekaligus memulai aktivasi imunitas adaptif untuk membersihkan infeksi (Mifsud et al., 2021). Namun, aktivasi bawaan yang berlebihan dapat memicu imunopatologi dan meningkatkan kemungkinan infeksi bakteri sekunder pada saluran napas bawah (Mifsud et al., 2021). Memori imun juga dapat terbentuk pada komponen bawaan. Dalam model mencit, infeksi SARS-CoV-2 sebelumnya membentuk memori pada makrofag alveolar yang mengurangi keparahan penyakit setelah infeksi influenza A berikutnya (Lercher et al., 2024). Temuan pembandingan ini memperlihatkan bahwa sel imun bawaan turut memengaruhi perjalanan infeksi.

Dalam imunitas adaptif, antigen virus dikenali oleh sel B dan sel T. Sel B memori bersama sel plasma berumur panjang merupakan komponen utama perlindungan humoral terhadap infeksi berulang; sel B memori terutama dibutuhkan ketika muncul subtipe atau varian yang mampu menghindari respons sebelumnya (Inoue et al., 2022). Di paru, sel B memori residen dapat menetap dan, setelah paparan ulang, berpindah menuju lokasi infeksi serta berdiferensiasi menjadi sel plasma sehingga antibodi tersedia di tempat replikasi virus (MacLean et al., 2022). Sel T berpotensi memberikan perlindungan yang lebih luas karena dapat mengenali epitop virus yang terkonservasi (Bu et al., 2024). Pada mencit, infeksi influenza pertama juga mengubah susunan sel di mukosa hidung dan mempercepat respons memori myeloid serta limfoid ketika terjadi paparan berikutnya (Kazer et al., 2024).

Antibodi terhadap hemagglutinin (HA) menjadi landasan utama perlindungan yang dihasilkan vaksin influenza berlisensi karena dapat menghambat perlekatan dan fusi virus dengan sel inang (Gupta et al., 2026). Vaksinasi perlu diulang setiap tahun karena virus yang beredar terus mengalami perubahan antigenik; efektivitasnya kerap kurang dari 45% akibat ketidakcocokan antigen, termasuk perubahan selama adaptasi virus pada telur untuk produksi vaksin (Gupta et al., 2026). Imunitas yang terbentuk sebelumnya memiliki dua sisi: perlindungan cepat terhadap virus yang sesuai secara antigenik, tetapi juga kemungkinan membatasi respons terhadap varian yang telah berubah (Fox et al., 2026). Pengembangan vaksin yang mampu menghasilkan sel B memori dengan cakupan perlindungan luas terhadap virus yang cepat bermutasi belum berhasil (Inoue et al., 2022). Salah satu pendekatan yang sedang diteliti ialah menggabungkan HA dari beberapa subtipe secara kovalen agar bantuan sel T dan respons antibodi menjadi lebih luas (Mallajosyula et al., 2024).

Respons imun influenza berbeda menurut kelompok populasi. Sistem imun anak memiliki karakteristik bawaan dan adaptif yang tidak sama dengan orang dewasa (Sakleshpur & Steed, 2022), sedangkan bayi baru lahir dan ibu hamil tampak lebih rentan terhadap virus pernapasan (Gambadauro et al., 2024). Pada pasien multipel sklerosis yang menerima kladribin, vaksin influenza tetap menghasilkan seroproteksi terhadap influenza A, tetapi respons terhadap influenza B lebih rendah daripada kelompok kontrol (Rolfes et al., 2023). Influenza unggas, termasuk H5N1 dan H7N9, juga menjadi ancaman pandemi sehingga respons imun terhadap virus tersebut masih perlu dipahami lebih lanjut (Dey et al., 2023).

METODE

Artikel ini disusun sebagai tinjauan naratif. Artikel yang dipilih berupa ulasan dan penelitian asli berbahasa Inggris terbit pada 2021–2026, dengan fokus pada respons imun terhadap influenza, khususnya sel imun, antigen, dan antibodi. Sebanyak 15 artikel dianalisis, terdiri atas sembilan artikel ulasan dan enam penelitian asli. Dua artikel tentang virus sinsitial pernapasan (RSV) dan SARS-CoV-2 digunakan sebagai pembandingan untuk memberi konteks mengenai respons imun saluran napas dan memori imun, bukan sebagai bukti langsung untuk influenza. Informasi dikelompokkan ke dalam tema antigen virus, imunitas bawaan dan presentasi

antigen, sel T, sel B, antibodi dan vaksin, serta populasi khusus, kemudian disintesis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Virus influenza dan antigen utamanya

Virus influenza tipe A dan B menyebabkan epidemi musiman, tetapi hanya tipe A yang dikaitkan dengan pandemi (Dey et al., 2023). Pada manusia, infeksi terutama dibatasi pada influenza A subtipe H1N1 dan H3N2 serta influenza B dengan garis keturunan Victoria dan Yamagata (Mallajosyula et al., 2024). Genom virus ini berupa RNA untai tunggal yang terbagi atas delapan segmen. Selubungnya memuat tiga protein, yaitu hemagglutinin (HA), neuraminidase (NA), dan kanal ion M2, sedangkan nukleoprotein, polimerase, dan protein matriks berada di bagian dalam (Dey et al., 2023). Di antara protein tersebut, HA dan NA adalah dua protein permukaan utama yang memicu respons antibodi protektif pada inang, dan keduanya digolongkan ke dalam 18 subtipe HA serta 11 subtipe NA berdasarkan sifat antigeniknya (Dey et al., 2023).

HA dan NA memiliki peran berbeda dalam infeksi. Kepala HA mengikat asam sialat pada permukaan sel inang untuk memulai infeksi (Gupta et al., 2026). Virus influenza manusia mengenali asam sialat berikatan $\alpha 2,6$, sedangkan sel unggas, termasuk sel dalam telur, mengandung asam sialat berikatan $\alpha 2,3$ (Gupta et al., 2026). Sementara itu, virus terperangkap di lapisan mukus karena HA mengikat asam sialat pada mucin, dan NA memotong asam sialat tersebut sehingga virus dapat menembus lapisan itu dan menginfeksi sel epitel di bawahnya (Mifsud et al., 2021). Karena kedua protein itu berada di permukaan virion, keduanya menjadi sasaran antibodi, dan antibodi terhadap HA dan NA diketahui berperan dalam perlindungan (Dey et al., 2023; Gupta et al., 2026).

HA terdiri atas dua domain struktural, yaitu kepala dan batang (stem), yang masing-masing memiliki situs antigenik protektif (Gupta et al., 2026). Antibodi yang paling kuat menetralkan virus umumnya menyasar epitop di sekitar receptor-binding site (RBS) pada kepala HA (Fox et al., 2026). RBS bersifat imunodominan karena terpapar dengan jelas di permukaan virion dan mudah dijangkau oleh reseptor sel B, meskipun lingkungannya berupa kantong dangkal yang dikelilingi lengkung hipervariabel (Gupta et al., 2026). Batang HA berbeda. Antibodi anti-batang memiliki reaktivitas silang yang luas, termasuk terhadap virus influenza A grup 1 dan 2, tetapi banyak di antaranya kurang kuat menetralkan virus dibanding antibodi yang menyasar kepala (Gupta et al., 2026). Calon sel B yang menghasilkan antibodi penetral luas terhadap batang HA juga mempunyai afinitas rendah, sehingga dapat tersingkir pada tahap awal seleksi bantuan sel T folikuler (Inoue et al., 2022). Karena itu, vaksin yang menargetkan batang HA (“headless” HA) masih belum berhasil sebagai kandidat vaksin influenza universal (Gupta et al., 2026).

Virus influenza terus mengubah antigenya melalui dua mekanisme. Antigenic drift terjadi ketika mutasi kecil muncul pada HA atau NA akibat tekanan seleksi dari imunitas inang, sedangkan antigenic shift terjadi ketika delapan segmen genom saling bertukar melalui reassortasi dan menghasilkan subtipe HA atau NA baru yang hampir tidak dikenali oleh imunitas populasi manusia (Dey et al., 2023; Liang, 2023). Reassortasi inilah yang melahirkan galur pandemi, misalnya H2N2 pada 1957 dan H3N2 pada 1968, ketika virus H1N1 manusia memperoleh gen HA baru dan gen PB1 yang berasal dari unggas (Dey et al., 2023). Siklus drift berulang karena antibodi terhadap suatu varian menyingkirkan varian itu dan memberi kesempatan varian antigenik baru mendominasi, sehingga virus terus beredar bahkan pada orang yang telah divaksinasi (Gupta et al., 2026). Mutasi gen virus juga dapat meningkatkan replikasi dan transmisi, mengubah tropisme jaringan atau spesifisitas spesies, serta membantu virus menghindari imunitas yang sudah ada (Liang, 2023). Subtipe influenza A unggas, seperti H5 dan H7, telah menyebabkan ratusan hingga ribuan infeksi zoonotik pada manusia dengan

angka fatalitas kasus yang tinggi (Liang, 2023), dan H5N1 bersifat sangat patogenik sedangkan H7N9 relatif lebih rendah patogenisitasnya (Dey et al., 2023).

Variasi antigenik berdampak langsung pada vaksinasi. Vaksin musiman berisi galur dari beberapa sub tipe yang diproduksi terpisah lalu digabung, tetapi banyak orang memberi respons lebih kuat terhadap satu galur saja sehingga rentan terhadap galur lain (Mallajosyula et al., 2024). Penelitian pada kembar monozigot menunjukkan bahwa genetika inang, khususnya HLA, lebih kuat memengaruhi bias sub tipe ini daripada paparan sebelumnya (Mallajosyula et al., 2024). Pada sisi produksi, adaptasi virus agar tumbuh dalam telur dapat mengubah epitop utama HA. Mutasi adaptasi telur membentuk epitop umpan (decoy) yang mudah dijangkau dan mengarahkan respons sel B ke situs yang tidak protektif, sehingga antibodi yang dipicu vaksin dapat mengenali virus yang beradaptasi di telur tetapi gagal mengenali virus yang sedang beredar (Gupta et al., 2026). Selain itu, ketika epitop kepala HA yang dominan bermutasi, afinitas reseptor sel B memori terhadapnya menurun, sehingga besar respons memori ikut berkurang (Fox et al., 2026).

Imunitas bawaan dan presentasi antigen

Imunitas bawaan berfungsi sebagai pertahanan pertama terhadap virus influenza. Perannya adalah membatasi replikasi virus di saluran napas atas supaya tidak masuk ke saluran napas bawah, sehingga fungsi vital seperti pertukaran gas tidak terganggu (Mifsud et al., 2021). Pertahanan ini dimulai dari lapisan mukus. Virus terperangkap di sana karena mengikat asam sialat pada mucin, dan hanya dapat menembusnya dengan bantuan enzim neuraminidase yang memotong asam sialat (Mifsud et al., 2021). Setelah virus masuk ke sel epitel, RNA virus dikenali oleh reseptor pengenalan pola (pattern recognition receptors, PRR). TLR-3 dan TLR-7/8 berada di endosom dan mengenali RNA virus, sedangkan RNA di sitoplasma dikenali oleh reseptor mirip RIG-I (Mifsud et al., 2021). Pada sel dendritik plasmasitoid, aktivasi TLR-7/8 menghasilkan interferon tipe I dalam jumlah tinggi melalui IRF7 (Mifsud et al., 2021).

Sinyal dari PRR memicu dua jalur utama. Pertama, jalur NF- κ B menginduksi sitokin dan kemokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12, dan IL-8, yang merekrut dan mengaktifkan sel imun bawaan, yakni sel dendritik, neutrofil, monosit, dan makrofag (Mifsud et al., 2021). Kedua, jalur interferon tipe I dan III menginduksi ratusan gen yang distimulasi interferon (interferon-stimulated genes, ISG) sehingga sel di sekitarnya masuk ke keadaan antivirus (Mifsud et al., 2021). Pada infeksi influenza musiman, respons sitokin dan kemokin ini cukup untuk membersihkan virus, tetapi infeksi H5N1 ditandai respons hiperinflamasi yang berkaitan dengan kematian lebih tinggi pada mencit dan makaka (Mifsud et al., 2021). Gambaran serupa dilaporkan pada virus influenza unggas, yaitu kadar sitokin dan kemokin yang lebih tinggi berkaitan dengan penyakit lebih berat dan kelangsungan hidup lebih buruk, dengan TNF- α dianggap berperan penting dalam badai sitokin (Dey et al., 2023). Dengan demikian, respons bawaan yang sama dapat melindungi sekaligus merusak jaringan, bergantung pada intensitasnya (Liang, 2023; Mifsud et al., 2021).

Sel bawaan juga menjadi jembatan menuju imunitas adaptif. Sel dendritik adalah sel penyaji antigen profesional yang menghubungkan imunitas bawaan dan adaptif, dan di saluran napas atas sub set yang paling penting adalah sel dendritik CD103⁺ (Mifsud et al., 2021). Sel ini terus memantau jaringan, lalu setelah aktif bermigrasi ke kelenjar getah bening yang menampung aliran jaringan tersebut dan mempresentasikan silang antigen kepada sel T CD8⁺ (Mifsud et al., 2021). Penghapusan sel dendritik CD103⁺ pada mencit memperberat penyakit, yang menunjukkan perannya yang krusial (Mifsud et al., 2021). Respons adaptif secara umum dimulai di kelenjar getah bening regional, ketika sel penyaji antigen, terutama sel dendritik konvensional, bermigrasi ke sana setelah teraktivasi oleh virus pernapasan dan mengaktifkan sel T CD4⁺ serta CD8⁺ yang masih naif (Gambadauro et al., 2024). Selain sel dendritik, makrofag paru juga termasuk sel pertama yang mengenali virus influenza A dan membantu

menjaga keseimbangan respons bawaan dan adaptif (Dey et al., 2023). Pada infeksi influenza musiman, infeksi pada makrofag dan sel dendritik sebagian besar bersifat abortif sehingga perlindungan inang efisien, sedangkan beberapa galur sangat patogenik dapat menginfeksi sel-sel ini secara produktif (Dey et al., 2023). Selain itu, jumlah monosit yang meningkat di saluran napas atas dipakai untuk memprediksi keparahan penyakit pada pasien (Mifsud et al., 2021).

Presentasi antigen juga dipengaruhi faktor inang. Pada penelitian vaksinasi influenza, genetika HLA, yaitu molekul MHC kelas II yang menyajikan antigen kepada sel T CD4⁺, ditemukan menjadi pendorong utama bias sub tipe pada respons antibodi, dan penggabungan antigen heterolog memperluas bantuan sel T sehingga respons antibodi menjadi lebih luas (Mallajosyula et al., 2024). Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan sel penyaji antigen mempresentasikan peptida dari sub tipe berbeda ikut menentukan luas respons yang terbentuk.

Sel T CD4⁺ dan CD8⁺

Respons adaptif terhadap virus pernapasan dimulai di kelenjar getah bening regional, ketika sel dendritik konvensional yang telah teraktivasi bermigrasi ke sana dan mengaktifkan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang masih naif (Gambadauro et al., 2024). Setelah aktif, kedua jenis sel T menjadi sel efektor dan bergerak ke lokasi infeksi (Gambadauro et al., 2024). Sel T CD8⁺ menghancurkan sel terinfeksi dengan melepaskan enzim sitolitik seperti granzyme B dan perforin, melalui kontak langsung lewat Fas-FasL atau TRAIL, serta menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IFN- γ dan TNF (Gambadauro et al., 2024). Pada sel T CD4⁺, subset Th1 berperan kuat pada infeksi pernapasan akut karena mengaktifkan makrofag residen dan menghasilkan berbagai sitokin (Gambadauro et al., 2024).

Imunitas seluler memiliki kelebihan dibanding imunitas humoral dalam hal reaktivitas silang. Sel T mengenali bagian virus yang bersifat internal dan sangat terkonservasi sehingga kurang rentan terhadap mutasi (Bu et al., 2024). Imunitas sel T sitotoksik dilaporkan lebih luas reaktivitas silangnya terhadap galur influenza yang berkerabat dibanding imunitas humoral (Gupta et al., 2026). Pada hewan, perlindungan terhadap virus sub tipe berbeda (heterosubtipik) umumnya terjadi tanpa adanya antibodi reaktif silang dan berkaitan dengan sel T sitotoksik reaktif silang (Dey et al., 2023). Pada manusia, sel T sitotoksik yang terbentuk terhadap virus influenza A musiman dalam uji in vitro dapat mengenali virus influenza unggas dengan patogenisitas tinggi dan virus H1N1 baru, sehingga cadangan sel T memori reaktif silang dianggap penting untuk melawan virus influenza unggas baru (Dey et al., 2023). Pada pasien yang terinfeksi H7N9, pemulihan dari penyakit berat didominasi oleh respons sel T CD8⁺, termasuk respons IFN- γ yang kuat dan ekspansi klon TCR- $\alpha\beta$ CD8⁺ reaktif silang, sedangkan pada kasus fatal ekspansi tersebut terlambat dan terbatas (Dey et al., 2023).

Sel T CD4⁺ juga berperan sebagai penolong bagi sel B. T follicular helper (Tfh) memberikan bantuan kepada sel B di germinal center (Gupta et al., 2026). Pada vaksinasi influenza, aktivasi sel Tfh CD4⁺ yang beredar bersifat spesifik terhadap galur tertentu dan sejalan dengan bias sub tipe pada respons antibodi (Mallajosyula et al., 2024). Bias ini sebagian dipengaruhi oleh perbedaan presentasi peptida pada MHC kelas II, dan penggabungan kovalen antigen HA dari beberapa sub tipe dapat “meminjam” bantuan sel T yang tersedia untuk meningkatkan respons antibodi, termasuk terhadap HA influenza unggas (Mallajosyula et al., 2024). Di sisi lain, sel T regulator folikuler (Tfr), subset Treg yang ikut mengatur germinal center, bekerja sebagai pengendali respons antibodi sehingga Tfh dan Tfr membentuk sistem yang saling menyeimbangkan (Gupta et al., 2026). Vaksinasi tahunan berulang dapat menimbulkan toleransi imun dan meningkatkan jumlah Tfr spesifik HA, yang dapat mengurangi luas, besar, dan lama respons antibodi, dan vaksin inaktivasi yang ada saat ini tidak memicu imunitas seluler yang kuat (Gupta et al., 2026).

Sel T memori juga menetap di jaringan. Sel T memori residen CD8⁺ (TRM) yang terbentuk setelah infeksi saluran napas atas berkaitan dengan perlindungan yang lebih baik terhadap

paparan ulang oleh galur influenza yang berbeda (Kazer et al., 2024). Pada mukosa hidung mencit, sel epitel Krt13⁺ langka bernama KNIIFE meningkat bersamaan dengan sel mirip TRM dan berkomunikasi melalui aksis CXCL16-CXCR6, dan paparan ulang memicu respons myeloid dan limfoid yang lebih cepat serta terkoordinasi (Kazer et al., 2024).

Sel B, germinal center, sel B memori, dan sel plasma

Respons humoral dimulai ketika sel B naif mengikat dan menginternalisasi antigen melalui reseptor sel B (BCR), lalu mempresentasikan peptidanya pada MHC kelas II kepada sel T CD4⁺ (Fox et al., 2026). Sel B yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi plasmablas dan sel plasma berumur panjang penghasil antibodi, sehingga titer antibodi meningkat setelah vaksinasi atau infeksi (Fox et al., 2026). Perlindungan terhadap infeksi ulang sebagian besar dijalankan oleh dua kompartemen sel, yaitu sel plasma berumur panjang dan sel B memori (Inoue et al., 2022). Sel B memori awal yang muncul setelah imunisasi pertama sebagian besar berupa sel B penghasil IgM dengan sedikit hipermutasi somatik, sedangkan sel B memori yang terbentuk kemudian berasal dari germinal center (GC), tempat hipermutasi somatik dan seleksi klon berafinitas tinggi berlangsung berulang (Inoue et al., 2022).

Kedua kompartemen itu memiliki fungsi yang berbeda. Sel plasma berumur panjang berasal dari sel yang diseleksi ketat dan berafinitas tinggi, sehingga antibodinya menjadi garis pertahanan pertama terhadap infeksi ulang oleh patogen yang sama (Inoue et al., 2022). Seleksi untuk sel B memori lebih longgar dan sel ini dapat berasal dari prekursor GC berafinitas lebih rendah, sehingga kelompok sel ini berpeluang menghadapi patogen yang berkerabat atau varian yang lolos dari pertahanan sel plasma (Inoue et al., 2022). Pada model infeksi mencit, sel B memori terbukti berperan dalam imunitas heterosubtipik, yaitu perlindungan silang terhadap serotipe virus yang berbeda dari infeksi pertama (Inoue et al., 2022). Nasib sel B di GC bergantung pada bantuan sel T. Bantuan kuat akibat afinitas BCR yang tinggi mengarahkan sel menjadi sel plasma atau kembali ke zona gelap, sedangkan bantuan lemah akibat afinitas rendah lebih mengarahkan sel menjadi sel B memori (Inoue et al., 2022).

Pada influenza, ini membawa tantangan bagi vaksin. Sel B penghasil antibodi penetral luas (bnAb) terhadap batang HA langka, berafinitas rendah, dan dapat tersingkir pada tahap awal persaingan memperebutkan bantuan sel T folikuler (Inoue et al., 2022). Pada model mencit, infeksi virus influenza H1N1 menghasilkan sel B memori anti-batang dengan kadar antibodi anti-batang yang sangat rendah. Ketika terjadi infeksi sekunder dengan virus yang telah mengalami drift, sel B memori ini segera aktif dan berdiferensiasi menjadi plasmablas yang berkontribusi pada perlindungan (Inoue et al., 2022). Namun, upaya mengembangkan vaksin yang menginduksi sel B memori berdaya lindung luas terhadap virus yang cepat bermutasi, seperti influenza, belum berhasil (Inoue et al., 2022).

Imunitas yang sudah ada juga memengaruhi perekrutan sel B baru. Imunitas pra-ada memberi perlindungan cepat terhadap virus yang cocok secara antigenik, tetapi dapat membatasi respons terhadap varian melalui penutupan epitop oleh antibodi yang beredar, sinyal penghambat FcγRIIb, dan dominasi kompetitif sel B memori yang telah matang (Fox et al., 2026). Respons antibodi terhadap vaksin inaktivasi menurun seiring meningkatnya titer antibodi pra-ada, dan titer ini berkaitan dengan turunnya respons plasmablas spesifik antigen (Fox et al., 2026). Pada percobaan mencit yang membedakan sel B memori dari sel B baru, GC sekunder ternyata didominasi sel B naif dan hanya sedikit klon memori, tetapi data manusia lebih rumit karena respons pada manusia cenderung didominasi klon yang berasal dari memori (Fox et al., 2026). Vaksinasi berulang pun dilaporkan berkaitan dengan respons antibodi yang buruk terhadap komposisi vaksin yang diperbarui (Fox et al., 2026). Sel Tfh dan Tfr turut menentukan, karena keduanya membentuk sistem seimbang di GC yang menjaga respons antibodi berafinitas tinggi namun terkendali (Gupta et al., 2026).

Memori sel B juga menetap di jaringan. Pada paru mencit yang terinfeksi influenza, sel B memori residen (BRM) berada tersebar jarang di dekat alveoli dengan gerak terbatas sebelum paparan ulang (MacLean et al., 2022). Dalam 24 jam setelah tantangan ulang, sel-sel ini meningkatkan kemampuan bermigrasi, berkumpul di area terinfeksi, lalu berdiferensiasi menjadi sel plasma sehingga kadar antibodi lokal meningkat (MacLean et al., 2022). Proses ini diarahkan oleh makrofag alveolar yang memicu sel inflamasi yang masuk untuk mengekspresikan kemokin CXCL9 dan CXCL10, yang merekrut sel BRM berreseptor CXCR3 ke area infeksi (MacLean et al., 2022). Dengan demikian, antibodi dapat dikirim secara sangat terlokalisasi ke tempat virus bereplikasi (MacLean et al., 2022). Di mukosa hidung, sel plasma dan sel B teraktivasi menyekresikan IgA penetral ke saluran napas setelah infeksi influenza, dan sel B memori residen di paru dapat dikerahkan kembali saat tantangan sekunder untuk menghasilkan antibodi tambahan (Kazer et al., 2024).

Fungsi sel B memori juga terlihat pada kondisi klinis. Pada pasien multipel sklerosis yang mendapat cladribine, obat ini terutama menurunkan jumlah sel B, khususnya sel B memori switched dan unswitched (Rolfes et al., 2023). Meski demikian, pasien tetap membentuk respons antibodi terhadap vaksin influenza A, yang menurut penulisnya kemungkinan berasal dari repopulasi cepat sel B imatur atau naif setelah pemberian cladribine (Rolfes et al., 2023). Temuan ini menunjukkan bahwa sel B naif dapat menopang respons vaksin ketika sel B memori berkurang, meski respons terhadap influenza B tetap lebih rendah (Rolfes et al., 2023).

Antibodi netralisasi dan vaksin influenza

Antibodi netralisasi dianggap sebagai mediator utama perlindungan pada sebagian besar vaksin, termasuk vaksin influenza. Antibodi yang paling poten menetralkan virus influenza menasar epitop di sekitar situs pengikatan reseptor (receptor binding site, RBS) pada kepala hemagglutinin (HA). Antibodi ini menghalangi perlekatan virus pada asam sialat di sel inang (Fox et al., 2026). Uji inhibisi hemaglutinasi (HI) mendeteksi antibodi yang menghambat perlekatan virus pada asam sialat di sel darah merah. Titer HI di atas 1:40 secara tradisional dikaitkan dengan tingkat perlindungan sekitar 50% dan dipakai sebagai dasar persetujuan vaksin (Gupta et al., 2026). Namun, Gupta et al. (2026) juga menyatakan bahwa ambang ini tidak selalu akurat. Pada anak dan lansia, ambang tersebut sering melebihi perlindungan sesungguhnya. Mereka menilai ambang itu juga kurang tepat untuk vaksin hidup yang dilemahkan (LAIV) dan vaksin non-telur. Karena itu, mereka menyarankan agar titer netralisasi virus atau imunitas anti-neuraminidase (NA) dipertimbangkan sebagai korelat perlindungan alternatif, sesuai populasi dan jenis vaksinnya.

Antibodi terhadap NA bekerja dengan cara berbeda. Dey et al. (2023) menjelaskan bahwa antibodi anti-NA tidak menetralkan infeksi virus secara langsung. Antibodi ini menghambat pelepasan virus baru yang bergantung pada enzim NA, sehingga replikasi virus terbatas dan keparahan penyakit dapat berkurang. Dalam konteks vaksin influenza unggas, Dey et al. (2023) menambahkan bahwa vaksin berbasis HA rekombinan dapat menginduksi antibodi penetral terhadap virus influenza unggas. Namun, antibodi yang dibentuk terhadap satu galur atau subtipe umumnya kurang efektif menetralkan galur atau subtipe lain. Hal ini mendorong pengembangan vaksin influenza universal.

Vaksin yang beredar saat ini dibuat dalam beberapa platform. Fox et al. (2026) memaparkan bahwa vaksin influenza musiman diformulasikan dengan minimal 15 µg HA per galur. Vaksin yang paling banyak dipakai adalah virus tumbuh telur atau sel yang diinaktivasi lalu dipecah dengan deterjen. Formulasi yang ditingkatkan mencakup vaksin berajukan MF59 dan vaksin dosis tinggi (60 µg HA per galur) untuk lansia, vaksin protein HA rekombinan (45 µg HA per galur), serta LAIV yang diberikan intranasal. Efektivitas vaksin (VE) dari meta-analisis diperkirakan sekitar 60%, dengan VE yang jauh lebih rendah terhadap A(H3N2) dibandingkan A(H1N1) (Fox et al., 2026). Gupta et al. (2026) menambahkan bahwa ketidaksesuaian

antigenik (mismatch) dan adaptasi virus terhadap telur dapat mengubah HA. Perubahan ini ikut menurunkan efektivitas vaksin, terutama terhadap A(H3N2).

Dari sisi imunologi, Inoue et al. (2022) menyatakan bahwa efektivitas vaksin influenza tampak terbatas oleh rendahnya masuknya sel B memori ke dalam germinal center. Pada tantangan ulang homotipik, respons germinal center sekunder sebagian besar berasal dari sel B naif, bukan dari sel B memori. Menurut mereka, hal ini mungkin menjadi salah satu alasan vaksin influenza belum sangat berhasil. Mereka juga menguraikan bahwa sel B prekursor antibodi penetral luas (bnAb) dengan afinitas rendah dapat tersisih pada pemeriksaan awal oleh sel T helper folikuler. Akibatnya, antibodi anti-batang (stem) HA sulit diinduksi secara efisien oleh metode vaksinasi saat ini.

Vaksinasi berulang menambah kerumitan. Fox et al. (2026) melaporkan bahwa pada tenaga kesehatan yang menerima vaksin keempat berturut-turut, tingkat serokonversi dapat serendah 5%–10%, sedangkan pada penerima pertama kali tetap di atas 60%. Mekanisme yang diajukan meliputi dominasi memori, pengaruh reseptor penghambat FcγRIIb, dan penyamaran epitop (epitope masking) oleh antibodi yang sudah ada. Fox et al. (2026) juga melaporkan pengamatan awal mereka yang belum dipublikasikan, yaitu aktivasi dan ekspansi sel B memori reaktif-HA yang berkurang pada tenaga kesehatan yang divaksinasi berulang. Peningkatan dosis antigen atau penambahan ajuvan meningkatkan imunogenisitas vaksin inaktif. Namun, belum pasti apakah formulasi yang ditingkatkan memulihkan respons *de novo* pada vaksinasi berulang. Pada uji acak pada dewasa sehat, efek penurunan respons akibat vaksinasi berulang tidak muncul pada vaksin HA rekombinan dengan HA tiga kali lipat. Pada lansia, vaksin rekombinan, berajuvan, dan dosis tinggi memperbaiki imunogenisitas, tetapi efek penurunan akibat vaksinasi berulang tetap ada (Fox et al., 2026). Gupta et al. (2026) mengaitkan penurunan ini dengan pembentukan sel T regulator folikuler (Tfr) akibat vaksinasi tahunan. Mereka menyarankan penggunaan platform rekombinan dan mRNA serta pemilihan ajuvan yang meminimalkan induksi sel T regulator dan memperkuat sel B memori dan sel plasma berumur panjang.

Strategi vaksin baru masih berada pada tahap praklinis. Mallajosyula et al. (2024) menunjukkan bahwa bias sub tipe pada respons antibodi dipengaruhi oleh preferensi MHC kelas II dalam pemberian bantuan sel T CD4⁺. Pada mencit, penautan kovalen HA dari sub tipe berbeda dalam satu platform (coupled heterologous antigen) membatasi bias sub tipe. Pada organoid tonsil manusia, antigen ini menghasilkan respons antibodi yang umumnya tinggi terhadap banyak sub tipe dan respons terhadap domain batang yang lebih tinggi dibandingkan vaksin influenza inaktif (IIV). Frekuensi sel Tfh CD4⁺ teraktivasi juga lebih tinggi. Penulis mengajukan bahwa antigen ini memperluas bantuan sel T. Respons terhadap domain kepala tetap lebih tinggi daripada domain batang.

Respons imun pada populasi khusus

Respons imun terhadap virus influenza tidak seragam pada semua kelompok. Usia, kehamilan, dan kondisi yang mengubah populasi limfosit memengaruhi perlindungan dan respons terhadap vaksin. Sub bab ini membahas anak, ibu hamil, dan pasien multipel sklerosis (MS) yang diobati dengan kladribin.

Bayi dan anak Sakleshpur dan Steed (2022) menyatakan bahwa bayi dan anak lebih rentan terhadap infeksi influenza dan mengalami gejala lebih berat daripada orang dewasa. Mereka menduga hal ini berkaitan dengan perbedaan respons imun bawaan dan adaptifnya. Menurut mereka, mekanisme pastinya belum jelas. Mereka menyebut produksi IFN-γ dan IL-12 oleh imunitas bawaan yang rendah kemungkinan menghambat pembersihan virus, sedangkan peningkatan IL-6 dapat memicu inflamasi berlebihan yang merusak. Pada imunitas adaptif, sistem imun bayi lebih condong ke respons Th2 yang dikaitkan dengan sel T γδ dan produksi IL-17. Respons ini dianggap kurang menguntungkan bagi imunitas antivirus dibandingkan

respons Th1 dewasa (Sakleshpur & Steed, 2022). Penulis tersebut juga menafsirkan perbedaan ini sebagai adaptasi evolusioner agar sistem imun muda merespons secara luas, bukan spesifik patogen. Mereka mengaitkan perkembangan sistem imun dengan perkembangan mikrobiota yang berlangsung bersamaan pada awal kehidupan, tetapi hubungan ini masih memerlukan penelitian lanjutan (Sakleshpur & Steed, 2022).

Sebagian bukti dalam ulasan tersebut berasal dari model hewan. Contohnya, mencit neonatus yang terinfeksi dilaporkan menghasilkan IFN- γ lebih rendah (Sakleshpur & Steed, 2022). Karena itu, temuan ini tidak otomatis berlaku pada bayi manusia. Gambadauro et al. (2024) juga menyebut bahwa bayi dan anak termasuk kelompok yang paling terdampak infeksi virus pernapasan.

Ibu hamil, Gambadauro et al. (2024) menguraikan bahwa sistem imun ibu mengalami perubahan besar selama kehamilan agar janin semi-alogenik tidak ditolak. Hormon seks berperan mempromosikan imunomodulasi maternal-fetal dengan mengorbankan imunitas antivirus. Hormon hCG dan estriol meningkatkan ekspansi dan fungsi sel Treg. Selain itu, terjadi pergeseran dari profil Th1 ke Th2 saat implantasi, dengan peningkatan sitokin Th2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-10. Dominasi Th2 dinilai kurang mampu melawan infeksi virus, sehingga ibu hamil lebih rentan terhadap penyakit pernapasan virus, termasuk influenza. Gambadauro et al. (2024) menambahkan bahwa estrogen dan progesteron menurunkan limfopoiesis, jumlah sel NK berkurang, dan fungsi pengenalan pola oleh TLR melemah.

Pada influenza, Gambadauro et al. (2024) menyebut peran neutrofil, makrofag, dan sel dendritik, serta TLR3 pada sel epitel pernapasan manusia. Mereka juga melaporkan bahwa pada kohort ibu hamil terinfeksi H1N1 pandemi 2009, kadar IgG2 lebih rendah dibanding kontrol hamil sehat, dan infeksi lebih berat. Studi di Tiongkok yang mereka kutip menunjukkan ketidakseimbangan subkelas imunoglobulin dan disregulasi sitokin. Vaksin influenza inaktif (IIV) direkomendasikan selama kehamilan. Antibodi ibu berpindah ke janin melalui plasenta lewat reseptor Fc, dan IgA sekretori ditransfer melalui ASI. Vaksinasi ibu dikaitkan dengan lebih sedikit penyakit pernapasan pada enam bulan pertama bayi (Gambadauro et al., 2024).

Pasien MS dengan kladribin. Kladribin menyebabkan deplesi limfosit jangka panjang. Rolfes et al. (2023) membandingkan 90 pasien MS yang diobati kladribin dengan 10 kontrol yang menerima imunoterapi platform. Serum diambil sebelum dan enam bulan sesudah vaksinasi, dan respons diukur dengan uji HI. Seroproteksi (titer HI $\geq$ 1:40) terhadap influenza A sebanding antara kelompok kladribin dan kontrol (H1N1: 94,4% vs 100%; H3N2: 92,2% vs 90,0%). Respons terhadap influenza B lebih rendah pada kelompok kladribin (61,1% vs 80%). Kenaikan rerata geometrik titer juga lebih kecil pada kelompok kladribin (H1N1: +98,5 vs +188,1; H3N2: +225,3 vs +300,0; influenza B: +40,0 vs +78,4), namun titer meningkat pada kedua kelompok untuk semua galur. Seroproteksi tercapai tanpa bergantung pada waktu vaksinasi terhadap pengobatan dan jumlah subset limfosit saat vaksinasi (Rolfes et al., 2023). Penulis menyimpulkan bahwa pasien dapat membentuk respons memadai. Mereka juga mencatat bahwa interpretasi serokonversi terbatas karena sedikitnya pasien dengan titer prevaksinasi seronegatif, dan bahwa tidak ada pasien dengan limfopenia berat saat vaksinasi (Rolfes et al., 2023).

Pembandingan (RSV, sumber 11). Chen et al. (2025) meninjau respons imun anak terhadap RSV dan menyebut bahwa respons imun ini dapat berkontribusi pada keparahan penyakit. Sumber ini hanya dipakai sebagai pembandingan bahwa respons imun bayi dan anak terhadap virus pernapasan dapat ikut menentukan keparahan, bukan sebagai bukti untuk influenza.

Sintesis interpretatif penulis: Ketiga kelompok tersebut memperlihatkan bahwa perbedaan respons imun dari orang dewasa sehat—kecenderungan respons Th2 pada bayi dan ibu hamil serta deplesi limfosit pada pasien yang menerima kladribin—tidak selalu menghilangkan kemampuan membentuk respons vaksin. Pada pasien pengguna kladribin, respons serologis tetap muncul; pada ibu hamil, antibodi yang ditransfer setelah vaksinasi dapat memberi

perlindungan kepada bayi. Hubungan lintas-temuan ini merupakan interpretasi penulis tinjauan, bukan kesimpulan eksplisit dari satu sumber.

Persamaan antarsumber

Sebagian besar sumber sepakat bahwa respons imun terhadap influenza bekerja berlapis. Imunitas bawaan di saluran napas atas membatasi replikasi virus dan mengaktifkan imunitas adaptif (Mifsud et al., 2021). Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ serta sel B memori kemudian berperan dalam pembersihan virus dan perlindungan ulang (Gambadauro et al., 2024; Inoue et al., 2022). Beberapa sumber juga sepakat bahwa antibodi terhadap HA, terutama yang menysasar kepala HA di sekitar RBS, adalah mediator utama perlindungan (Fox et al., 2026; Gupta et al., 2026). Sumber 1, 2, dan 3 sependapat bahwa memori imun tidak selalu menguntungkan. Inoue et al. (2022) menyoroti hambatan masuknya sel B memori ke germinal center. Fox et al. (2026) menguraikan penyamaran epitop, FcγRIIb, dan dominasi sel B memori beraviditas tinggi. Gupta et al. (2026) menyoroti sel T regulator folikuler pada vaksinasi berulang. Ketiganya sampai pada gagasan yang sama bahwa pengalaman imun sebelumnya dapat membatasi respons baru terhadap varian yang berubah.

Perbedaan antarsumber

Fokus mekanistik setiap sumber berbeda. Inoue et al. (2022) membahas seleksi sel B di germinal center, Fox et al. (2026) menitikberatkan antibodi yang telah beredar, sedangkan Gupta et al. (2026) mengulas peran Tfr dan keterbatasan platform vaksin. Perbedaan fokus tersebut kemungkinan mencerminkan sisi-sisi berbeda dari persoalan yang sama, bukan pertentangan langsung (interpretasi penulis).

Ambang korelat perlindungan. Gupta et al. (2026) menganggap titer HI >1:40 tidak selalu andal, sedangkan Rolfes et al. (2023) memakai ambang itu sebagai definisi serproteksi. Perbedaannya adalah konteks: tinjauan menilai ambang pada populasi luas, sedangkan Rolfes menggunakannya sebagai titik akhir praktis pada satu kohort.

Jenis bukti. Sumber 7, 9, 12, dan 13 berasal dari mencit. Sumber 8 memakai mencit dan organoid tonsil. Sumber 6, 10, 11, dan 15 lebih dekat ke data manusia. Gambadauro et al. (2024) dan Sakleshpur dan Steed (2022) merupakan tinjauan, sedangkan Rolfes et al. (2023) adalah studi prospektif kecil. Perbedaan ini membuat temuan mekanistik tidak bisa langsung disamakan dengan efek klinis pada manusia.

Temuan yang tampak tidak sepenuhnya selaras. Mencit neonatus menunjukkan produksi IFN-γ yang rendah (Sakleshpur & Steed, 2022), tetapi ulasan yang sama menyebut bahwa IFN-γ tidak selalu mutlak diperlukan untuk pembersihan virus pada mencit knockout. Pada kehamilan, dominasi Th2 dipandang dapat menurunkan kemampuan antivirus (Gambadauro et al., 2024), sementara perlindungan melalui antibodi hasil vaksinasi ibu tetap dapat dimanfaatkan. Penulis menafsirkan pola ini sebagai indikasi bahwa kerentanan terhadap infeksi dan kemampuan membentuk respons vaksin tidak selalu berjalan searah (interpretasi penulis).

Celah penelitian

Bukti pada manusia. Kajian mekanistik tentang memori bawaan makrofag alveolar (Lercher et al., 2024) dan sel B memori residen paru (MacLean et al., 2022) menggunakan model mencit. Berdasarkan sumber yang ditelaah, penerapan temuan tersebut pada manusia belum ditunjukkan.

Vaksin generasi baru. Antigen heterolog yang ditautkan secara kovalen baru diteliti pada mencit dan organoid (Mallajosyula et al., 2024); kumpulan sumber ini belum memuat hasil uji klinis. Vaksinasi berulang. Fox et al. (2026) menyatakan bahwa belum dapat dipastikan apakah formulasi yang ditingkatkan mampu memulihkan respons *de novo* pada pemberian vaksin berulang.

Populasi khusus. Mekanisme respons imun bayi belum dipahami sepenuhnya (Sakleshpur & Steed, 2022). Penelitian pada pasien yang menerima kladribin juga terbatas ukurannya, dengan hanya 10 orang dalam kelompok kontrol (Rolfes et al., 2023). Target baru. Peran PLA2G2E dalam pengaturan respons sel T terhadap influenza sejauh ini ditunjukkan pada mencit (Bu et al., 2024).

SIMPULAN

Respons imun terhadap influenza merupakan kerja terpadu imunitas bawaan, sel T, dan sel B, dengan antibodi terhadap HA sebagai salah satu mediator perlindungan utama. Perubahan antigen virus, efek ganda memori imun, dan dampak vaksinasi berulang turut menjelaskan keterbatasan efektivitas vaksin, terutama terhadap A(H3N2). Pada bayi, ibu hamil, dan pasien multipel sklerosis yang menerima kladribin, respons imun berbeda dari orang dewasa sehat, tetapi respons vaksin masih dapat terbentuk. Karena sebagian bukti mekanistik berasal dari model mencit dan organoid, relevansi klinisnya perlu dikaji lebih lanjut. Tinjauan ini bersifat naratif dan dibatasi pada 15 artikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Bu, H., Zhang, S., Li, P., Liu, Z., Liu, Y., Li, Z., Liu, X., Wang, Z., Feng, L., Chen, L., & Qu, L. (2024). Secreted phospholipase PLA2G2E contributes to regulation of T cell immune response against influenza virus infection. *Journal of Virology*, 98(5). <https://doi.org/10.1128/jvi.00198-24>
- Chen, G., Ma, X., Wu, J., Yan, Y., Qian, W., Chen, A., Yi, C., & Tian, M. (2025). Host immune response to respiratory syncytial virus infection in children. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. <https://doi.org/10.1111/irv.70156>
- Dey, P., Ahuja, A., Panwar, J., Choudhary, P., Rani, S., Kaur, M., Sharma, A., Kaur, J., Yadav, A. K., Sood, V., Suresh Babu, A. R., Bhadada, S. K., Singh, G., & Barnwal, R. P. (2023). Immune control of avian influenza virus infection and its vaccine development. *Vaccines*, 11(3), 593. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030593>
- Fox, A., Zhu, Z., & Sánchez-Ovando, S. (2026). The dual role of preexisting immunity in influenza: Protective recall versus constraint of novel responses. *Immunological Reviews*. <https://doi.org/10.1111/imr.70146>
- Gambadauro, A., Galletta, F., Li Pomi, A., Manti, S., & Piedimonte, G. (2024). Immune response to respiratory viral infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), 6178. <https://doi.org/10.3390/ijms25116178>
- Gupta, R. K., Alugupalli, K. R., & Cowell, J. L. (2026). Low effectiveness of influenza vaccines vis-à-vis mechanism of protection by vaccines – Potential causes and recommendations to improve control of influenza. *Frontiers in Immunology*, 17, Article 1816148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1816148>
- Inoue, T., Shinnakasu, R., & Kurosaki, T. (2022). Generation of high quality memory B cells. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 825813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.825813>

- Kazer, S. W., Match, C. M., Langan, E. M., Messou, M.-A., LaSalle, T. J., O’Leary, E., Marbourg, J., Naughton, K., von Andrian, U. H., & Ordovas-Montanes, J. (2024). Primary nasal influenza infection rewires tissue-scale memory response dynamics. *Immunity*, 57(8), 1955–1974. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.06.005>
- Lercher, A., Cheong, J.-G., Bale, M. J., Jiang, C., Hoffmann, H.-H., Ashbrook, A. W., Lewy, T., Yin, Y. S., Quirk, C., DeGrace, E. J., Chiriboga, L., Rosenberg, B. R., Josefowicz, S. Z., & Rice, C. M. (2024). Antiviral innate immune memory in alveolar macrophages after SARS-CoV-2 infection ameliorates secondary influenza A virus disease. *Immunity*, 57(11), 2530–2546. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.08.018>
- MacLean, A. J., Richmond, N., Koneva, L., Attar, M., Medina, C. A. P., Thornton, E. E., Gomes, A. C., El-Turabi, A., Bachmann, M. F., Rijal, P., Tan, T. K., Townsend, A., Sansom, S. N., Bannard, O., & Arnon, T. I. (2022). Secondary influenza challenge triggers resident memory B cell migration and rapid relocation to boost antibody secretion at infected sites. *Immunity*, 55, 718–733. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.003>
- Mallajosyula, V., Chakraborty, S., Sola, E., Fong, R. F., Shankar, V., Gao, F., Burrell, A. R., Gupta, N., Wagar, L. E., Mischel, P. S., Capasso, R., Staat, M. A., Chien, Y.-H., Dekker, C. L., Wang, T. T., & Davis, M. M. (2024). Coupling antigens from multiple subtypes of influenza can broaden antibody and T cell responses. *Science*, 386(6728), 1389–1395. <https://doi.org/10.1126/science.adi2396>
- Mifsud, E. J., Kuba, M., & Barr, I. G. (2021). Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract. *Viruses*, 13(10), 2090. <https://doi.org/10.3390/v13102090>
- Rolfes, L., Pfeuffer, S., Skuljec, J., He, X., Su, C., Oezalp, S.-H., Pawlitzki, M., Ruck, T., Korsen, M., Kleinschnitz, K., Aslan, D., Hagenacker, T., Kleinschnitz, C., Meuth, S. G., & Pul, R. (2023). Immune response to seasonal influenza vaccination in multiple sclerosis patients receiving cladribine. *Cells*, 12(9), 1243. <https://doi.org/10.3390/cells12091243>
- Sakleshpur, S., & Steed, A. L. (2022). Influenza: Toward understanding the immune response in the young. *Frontiers in Pediatrics*, 10, Article 953150. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.953150>