

SARS-CoV-2 serokonwersja i uodpornienie¹

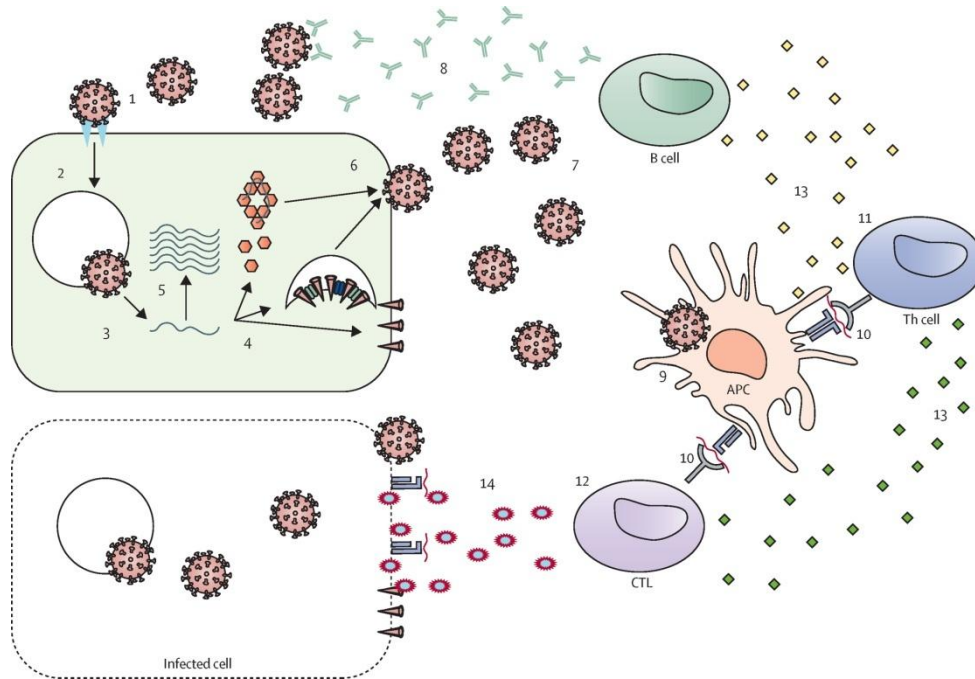
Stan wiedzy

Wraz z trwaniem pandemii liczba osób, które przeszły zakażenie rośnie. Badania seroprewalencji wykazały, że największe rozpowszechnienie zakażeń pod koniec 2020 roku występowało w takich miejscach jak Brazylia Maranhao 76% (1), a także Mumbai (58,4%), Argentyna (BarrioPadre, (53,4%). W Europie jesienią, jeszcze przed drugą falą zakażeń, zidentyfikowano ok. 20% osób seropozytywnych w populacji w Gangel, Niemcy, 10,9% w Genewie i 5-6% średnio w populacji Hiszpanii i Wielkiej Brytanii (2). Jednocześnie stwierdza się, że tylko niewielka część osób, u których dochodzi do zakażenia i wytworzenia specyficznych przeciwciał, jest wykrywana w ramach systemów wykrywania zakażeń podczas zastosowania testów PCR: w badaniach amerykańskich to ok. 10% (3; 4; 5).

Początkowa niepewność co do sposobu reakcji organizmu na zakażenia SARS-CoV-2 stopniowo jest redukowana. Patofizjologia zakażenia została także w znacznym stopniu poznana. Zgodnie z obecnym poziomem wiedzy, przedstawionym schematycznie na Rysunku 1, proces zaczyna się od przyczepienia się cząstki wirusa do powierzchni komórki (1), w miejscu występowania receptora ACE2. Dzięki interakcji białek kolca wirusa z receptorem ACE2 wirus wnika do komórki (2). Penetracja komórki wywołuje uruchomienie lokalnej reakcji zapalnej i mechanizmu nieswoistej obrony przeciwwirusowej. Fuzja cząsteczki wirusa z błoną komórkową (3) uwalnia RNA wirusa do wnętrza komórki i uruchamia (4) produkcję białek wirusa. Genom wirusa (5) zaczyna być kopiowany i łączy się białkami nukleokapsydu. Z namnożonych fragmentów RNA oraz białek wirusa powstają (6) cząstki wirusa, które wydostają się poza komórkę, doprowadzając w międzyczasie do jej śmierci. Białka wirusa, nukleokapsydu i kolca, (7) rozpoznawane są przez limfocyty B jako obce. Limfocyty B zaczynają produkcję przeciwciał (8) skierowanych przeciwko białkom i glikoproteinom wirusa. Komórki prezentujące antygen (APC) (9) przedstawiają na swojej powierzchni antygeny wirusa, powodując pobudzenie swoistych antygenowo limfocytów Th (*helper*) i rozwój swoistej odpowiedzi odpornościowej. W schemacie odpowiedzi immunologicznej limfocyty typu T (grasicozależne) główną rolę odgrywają; limfocyty z antygenami CD8+, odpowiedzialne są za niszczenie komórek zainfekowanych przez wirusa (*killer, CTL*) (12), oraz z antygenami CD4+ (*helper, Th*), wspomagające odpowiedź immunologiczną m.in. poprzez aktywację limfocytów B. Limfocyty Th produkują cytokiny (jak IFN γ , IL-2, TNF α) (13), a limfocyty CTL rozpoznają i niszczą zainfekowane komórki.

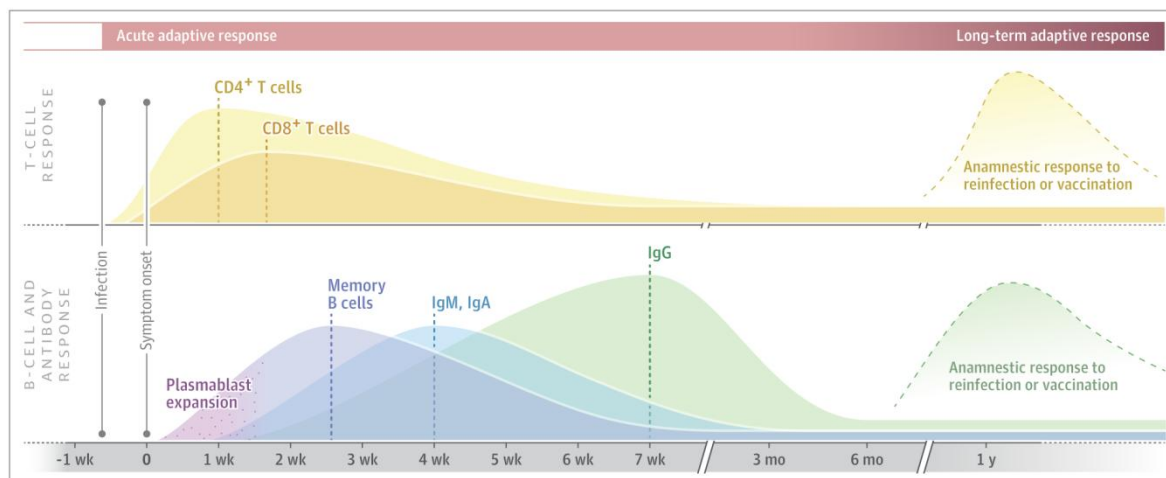
¹ por. Immunologia a SARS-CoV-2. Co wiemy?, A. Kozierkiewicz, *Gazeta Lekarska*, 28 grudnia 2020

Rysunek 1. Mechanizm reakcji na zakażenie SARS-CoV-2 (6)



Badania wielu zespołów badawczych pozwoliły ustalić, że odpowiedź organizmu następuje w ciągu pierwszych 7–10 dni od momentu zakażenia (5; 6; 7), w postaci ekspansji limfocytów B (6; 8), krótko po tym pojawiają się w surowicy przeciwciała IgM i IgA (dzień 5 do 7) i IgG (dzień 7 do 10). Po około 28 dniach, miano IgM i IgA w surowicy spada, a miano IgG osiąga szczyt średnio po ok. 49 dniach i utrzymuje się przez co najmniej sześć–ośmiu miesięcy (9). Jednocześnie, w pierwszym tygodniu infekcji SARS-CoV-2, uaktywniają się limfocyty T, a specyficzne dla wirusa limfocyty CD4⁺ i limfocyty CD8⁺ prawdopodobnie osiągają szczyt w ciągu 2 tygodni i pozostają wykrywalne przez 100 lub więcej dni obserwacji. Limfocyty CD4⁺ swoiste dla SARS-CoV-2 zidentyfikowano nawet u 100%, a limfocyty CD8⁺ u około 70% pacjentów, którzy wyzdrowieli z COVID-19 (5; 9; 10). Rysunek 2 przedstawia uogólniony model odpowiedzi limfocytów T oraz limfocytów B na zakażenie SARS-CoV-2, prognozowany na okres ponad rok po zakażeniu, a także przeciwciał IgM, IgA i IgG. Linie pionowe przerywane przedstawiają szczytowe punkty odpowiedzi limfocytów B, T i przeciwciał.

Rysunek 2. Podsumowanie odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV-2 2019 (11)



Produkcja przeciwciał neutralizujących, szczególnie tych, które rozpoznają domenę wiążącą receptor wirusa (*receptor binding domain*, RBD), a także inne epitopy na tzw. białku kolca (podjednostka S1), jest zatem jedną ze ścieżek rozwoju odporności. Przeciwciała neutralizujące wiążą się z białkiem kolca, zapobiegają przyłączeniu się do receptora enzymu konwertującego angiotensynę typu drugiego (ACE2) i przedostaniu się wirusa do wnętrza komórki. Miano przeciwciał IgG i IgA anty-SARS-CoV-2 przeciwko białku kolca koreluje u rekonwalescentów z odpowiedzią limfocytów T CD4+(6); a wielkość miana przeciwciał podklas IgG1 i IgG3 przeciw RBD silnie koreluje z neutralizacją wirusa(6; 7; 12). Na poziomie klinicznym, wykazano, że obecność przeciwciał neutralizujących chroni przed zakażeniem(13).

Wobec takich obserwacji wytwarzanie neutralizujących przeciwciał skierowanych przeciwko białku kolca stało się podstawą wielu szczepionek przeciw SARS-CoV-2 testowanych obecnie w badaniach klinicznych(14; 15). Neutralizacja wirusa jest także mechanizmem działania przeciwciał monoklonalnych, testowanych pod kątem ich roli terapeutycznej i prewencyjnej. Wykazano, że takie przeciwciała działają ochronnie w zwierzęcych modelach zakażenia SARS-CoV-2. Silna odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących i limfocytów T CD4+ (konwertujących w limfocyty Th1), skierowana na białko kolca chroni przed zakażeniem SARS-CoV-2 (drogą przez płuca i błonę śluzową nosa) u zwierząt z rzędu naczelnych (makaków)(16).

Potencjalne zmiany w białku kolca SARS-CoV-2 (np. D614G) mogłyby powodować nietrwałość uodpornienia. Uważa się, że SARS-CoV-2 ma raczej niski współczynnik zmienności jednak obserwacje z końca 2020 roku pokazują, że mutacje te mają miejsce i wpływają na odporność nabytą przez poprzednie zachorowania i szczepienia.

Siła odpowiedzi immunologicznej może być różna u poszczególnych osób i zależy od stopnia nasilenia choroby (bezobjawowa, łagodna, umiarkowana lub ciężka), a także cech osobniczych. Poza tym, w miarę upływu czasu miano przeciwciał neutralizujących IgG spada z czasem. W ostatnich badaniach wykazano, że IgG przeciw białku kolca, utrzymują się co najmniej 6-8 miesięcy(17). Gdy te aktywne składniki odpowiedzi immunologicznej zanikną, pamięć serologiczna jest utrzymywana przez komórki plazmatyczne, które znajdują się w szpiku kostnym i produkują przeciwciała mimo nieobecności antygenów. Wykazano, że komórki pamięci immunologicznej krążące we krwi po zaniku przeciwciał, mają możliwość wytworzenia silnej odpowiedzi w postaci przeciwciał neutralizujących(7). Zatem spadek poziomu przeciwciał neutralizujących nie oznacza całkowitego zaniku odporności, a jedynie jej zmniejszenie i opóźnienie reakcji na bodziec antygenowy. Odpowiednie miano przeciwciał można przywrócić po ponownym naturalnym zakażeniu lub doszczepieniu. Ważnym pytaniem jest, ile czasu zajmuje organizmowi uruchomienie komórki pamięci na tyle skutecznie, by miano przeciwciał neutralizujących pozwoliło na blokadę namnażania wirusa.

Intensywność ekspozycji na antygen jest głównym czynnikiem wpływającym na wielkość odpowiedzi immunologicznej, stąd najwyższe miano przeciwciał neutralizujących występują w przypadku ciężkiego przebiegu choroby(7), choć nie można wykluczyć innych powodów tej zmienności. W przypadku koronawirusów przeziębienia (229E), przeciwciała IgG i IgA zanikały w ciągu pierwszego roku po infekcji wirusowej nosa(18). Po ponownym eksperymentalnym podaniu tego samego szczepu 229E po 1 roku, żadna osoba, która była wcześniej zakażona, nie zachorowała na przeziębienie i wszystkie miały krótszy czas wykrywalnego rozsiewania wirusa. Można przypuszczać, że odporność na kliniczną postać COVID19 może zostać utrzymana, pomimo zaniku przeciwciał. W badaniu na makakach zakażenie SARS-CoV-2 chroni przed ponownym zakażeniem(19). W ludzi, po ponad 8 miesiącach od wybuchu epidemii i po 90 milionach infekcji na całym świecie pojawiła się stosunkowo niewielka liczba przypadków ponownej infekcji(20). Sytuacja ta jednak ulega zmianie, gdy mamy do czynienia z nowymi odmianami wirusa, w których charakterystyka antygenów ulega znacznej zmianie. Takie zjawisko ma miejsce w przypadku wirusa SARS-CoV-2, który pojawił się w ostatnich miesiącach w Brazylii (P.1) oraz Afryce Południowej (B.1.351). Z drugiej strony, odmiana brytyjska (B.1.17), mimo różnic w zakaźności, nie wykazuje różnic antygenowych w białkach kolca i pozostaje wrażliwa na przeciwciała wytworzone czy to przez zachorowania czy szczepienia.

Chociaż odpowiedź immunologiczna na SARS-CoV-2 może nie zapewniać odporności sterylizującej (jak to ma miejsce w przypadku odry), to jednak może skrócić okres usuwania wirusa, zmniejszyć rozprzestrzenianie się i zapobiegać rozwojowi pełnoobjawowej choroby(20). Specyficzne dla SARS-CoV-2 limfocyty T CD4+ i CD8+ są produkowane tak w przebiegu choroby bezobjawowej jak pełnoobjawowej(5; 9; 10). Wykazują one aktywność cytotoksyczną i produkują cytokiny przeciwwirusowe, czyli mają cechy, które pozwalają kontrolować namnażanie wirusa i zapobiegać nawracającym ciężkim zakażeniom. U osób z łagodną lub bezobjawową chorobą wykazano silną odpowiedź limfocytów T na wiele miesięcy po zakażeniu COVID-19, chociaż nie wiadomo, czy przy braku wykrywalnych krążących przeciwciał chronią one przed SARS-CoV-2.

Region RBD białka kolca wykazuje pewne podobieństwo z koronawirusami sezonowymi(6). Z tym prawdopodobnie wiąże się istnienie odpowiedzi immunologicznej na SARS-CoV-2, występującej u dawców krwi sprzed pandemii COVID-19, jak i wśród osób, które nie przechodziły zakażenia(5; 9; 10). Ta odpowiedź angażuje częściej limfocyty T CD4+ niż CD8+ i prawdopodobnie wynika z wcześniejszych zakażeń innymi ludzkimi koronawirusami, tzw. wirusami przeziębienia. Limfocyty T skierowane przeciw SARS-CoV-2 są również obserwowane u zdrowych domowników osób zakażonych. Istnieją przesłanki by sądzić, że pewne limfocyty T, sprofilowane w trakcie poprzednich zakażeń koronawirusem, po ograniczonej ekspozycji na SARS-CoV-2 mogą być szybko mobilizowane do zwalczania SARS-CoV-2.

Mechanizm odporności poszczepiennej, oprócz produkcji przeciwciał neutralizujących, obejmuje indukcję limfocytów pomocniczych T CD4+. Zachowanie odpowiedzi humoralnej na zakażenie SARS-CoV-2 w dłuższym okresie będzie wymagać szczepień przypominających(14; 21). Szczególnie istotne stanie się to wtedy, gdy pojawią się odmiany czy szczepy wirusa o zmodyfikowanym układzie antygenów, a tym samym pierwotnie nabyta odporność znacznie spadnie. Dodatkowo, możliwe, że konieczne stanie się badanie poziomu przeciwciał neutralizujących anty-SARS-CoV-2, w celu potwierdzenia skuteczności szczepienia. Może to być konieczne z uwagi na tempo prowadzenia badań i nie do końca poznaną dynamikę odpowiedzi immunologicznej w dłuższym okresie(22).

Wnioski

Wiedza na temat wirusa SARS-CoV-2 i wywoływanej przez niego choroby COVID-19 szybko się poszerza. Choć do pełnej wiedzy wciąż daleko, z dotychczasowych informacji można wywnioskować, że stopniowo, jako społeczeństwo będziemy nabywać odporność, tak poprzez szczepienia jak i zachorowania, przy czym będzie to odporność od ciężkiego zachorowania a nie odporność sterylizująca. To z kolei oznacza, że w wirus może pozostać w populacji ludzkiej, nawet gdy wszyscy jej przedstawiciele przejdą tą chorobę lub zostaną zaszczepieni.

Jeden z czynników uodparniających, przeciwciała przeciw białkom kolca (S1), występuje w większej ilości (wyższe miano) u osób, które przeszły chorobę w postaci ostrzejszej, oraz wykazuje tendencję do zanikania po ok. 6-8 miesiącach od zakażenia. Zanik przeciwciał nie oznacza jednak zupełnego braku odporności, a jedynie mniejszą mobilizację organizmu do zwalczania infekcji. Pobudzenie produkcji przeciwciał przez limfocyty B następuje w stosunkowo krótkim, czasie, w wyniku kolejnego podania szczepionki, lub zakażenia wirusem. Informacja o występowaniu przeciwciał oraz ich mianie, może być ważną wskazówką co do obecnego stanu gotowości organizmu do zwalczania infekcji.

Poza odpowiedzią humoralną, organizm uruchamia także odpowiedź komórkową, które jest jednak trudniejsza do zmierzenia w testach laboratoryjnych. Obecne szczepionki wywołują tak odpowiedź humoralną jak komórkową.

W dłuższym terminie zagrożeniem dla uodpornienia będzie pojawianie się mutacji wirusa, które będą mniej podatne na wytworzoną wcześniej odporność swoistą. Tym samym potrzebne będą kolejne interwencje, w szczególności odszczepianie, pozwalające na identyfikację nowo pojawiających się antygenów.

Bibliografia

1. **Sabito E (et al.)**. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet*. Volume 397, ISSUE 10273, P452-455, February 06, 2021.
2. **Ioannidis J**. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bulletin of the World Health Organization*. https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.20.265892.pdf, 13 September 2020.
3. **Anand S., Montez M., Han J. et al.** . Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *thelancet.com*. [Online] 25 Sept 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32009-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32009-2/fulltext).
4. **Rosenberg ES, Tesoriero JM, Rosenthal EM, et al.,** . Cumulative incidence and diagnosis of SARS-CoV-2 infection in New York.,. *Ann Epidemiol*. 2020; 48: 23-29.e4.
5. **Havers F, Reed C, Lim T, et al.,** . Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in six sites in the United States., March 23-May 3, 2020. , Vol. medRxiv. 2020; (published online June 26.) (preprint) , <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20140384v1>.
6. **Poland GA., Ovsyannikova I, Kennedy RB,** . SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*. 2020, Nov. 14, 396.
7. **Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al.** Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in Humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015. 2020.
8. **Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al.** Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020;1(3):100040. Published online June 23, 2020. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100040. 2020.
9. **Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al.** Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. . *Nature*. Published online June 18, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2456-9. 2020.
10. **Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al.** UPenn COVID Processing Unit. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. . *Science*. Published online July 15, 2020. 2020.
11. **Dan J, Mateus J., Kato Y, Hastie K, Faliti C, Ramirez S, (et al.)** . Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.15.383323v1>, bioRxiv 2020.11.15.383323; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>.
12. **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*. Published online July 15, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2550-z. 2020.
13. **Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al.** SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. Published online July 29, 2020. 2020.
14. **Stephens D, McElrath, JM.,** COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*, . 2020. doi:10.1001/jama.2020.1665, Vols. September 11, 6.
15. **Ni L., Ye F., Cheng M. et al.** . Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. VOLUME 52, ISSUE 6, P971-977.E3, JUNE 16, 2020.
16. **Addetia A, Crawford K., Dingens A, et al.** . Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *Journal of Clinical Microbiology*. 21 August 2020., 2020.
17. **O'Callaghan KP, Blatz AM, Offit PA.** Developing a SARS-CoV-2 vaccine at warp speed. *JAMA*. 2020;324(5):437-438. doi:10.1001/jama.2020.12190. 2020.
18. **Poland G., Ovyannikova I, Kennedy R.,** . SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet Journal*. October 13, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).

19. **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. Published online July 29,* 2020.
20. **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(2):435-446. doi:10.1017/S0950268800048019. 1990.
21. **Deng W, Bao L, Liu J, et al.** Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science.* 2020;369(6505):818-823. Published online July 2, 2020. doi:10.1126/science.abc5343. 2020.
22. **de Vrieze J.** More people are getting COVID-19 twice, suggesting immunity wanes quickly in some. *ScienceMag.org.* Nov. 18, 2020 , <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/more-people-are-getting-covid-19-twice-suggesting-immunity-wanes-quickly-some>.
23. **Nature.** Why decoding the immune response to COVID matters for vaccines? *Nature.* 586, 473-474 (2020), <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02943-9>.
24. **WHO.** What we know about COVID-19 vaccine development. [Online] WHO, 6 Oct. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994_6.