

# Dynamika sérokonverzie protilátok proti SARS-CoV-2 a jej diagnostický význam a limitácie

(Infoletter č. 6)

Ing. Jela Petrisková, PhD.<sup>1</sup>

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.<sup>2</sup>

MUDr. Radovan Košturiak, PhD.<sup>3</sup>

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>*Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin*

<sup>2</sup>*Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Onkologický ústav sv. Alžbety*

<sup>3</sup>*Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra*

<sup>4</sup>*Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin*

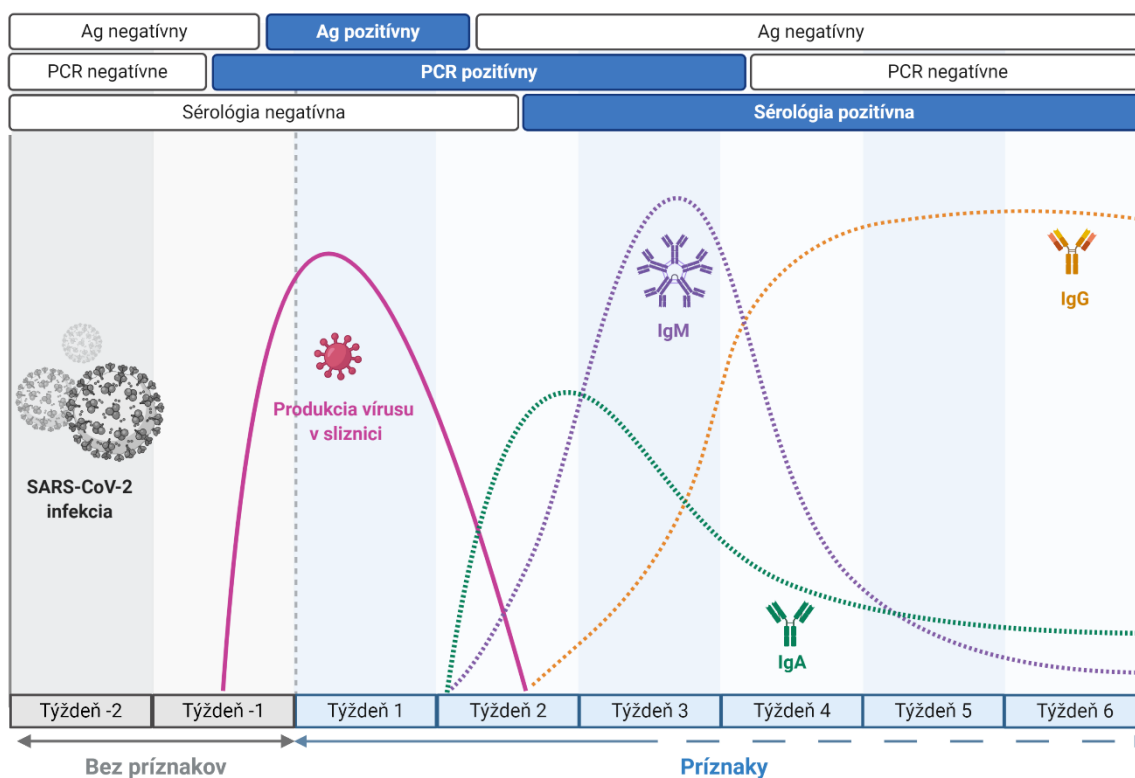
<sup>5</sup>*Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin*

Dynamika tvorby protilátok proti SARS-CoV-2 je predmetom intenzívneho sledovania a výskumu. Situáciu do veľkej miery komplikuje fakt, že **nielen klinický ale aj laboratórny obraz ochorenia Covid-19 je veľmi rôznorodý.**

- Inkubačný čas ochorenia COVID-19 je pomerne dlhý a uvádza sa, že je to 2 – 14 dní. U väčšiny pacientov možno pozorovať typickú dynamiku tvorby protilátok, t.z. úvodnú tvorbu protilátok triedy IgM a IgA v priebehu 7 – 10 dní od začiatku príznakov a nárast koncentrácie protilátok triedy IgG v periférnej krvi v rozmedzí 10 – 18 dní. Tento obraz je typický, v prípade SARS-CoV-2 však boli opísané **tri typy sérokonverzie**: sérokonverzia IgM skôr ako IgG, synchronná sérokonverzia IgG a IgM a sérokonverzia IgM neskôr ako IgG. U malého počtu pacientov, spravidla bez výraznejších klinických príznakov, neboli zaznamenané merateľné koncentrácie špecifických protilátok v periférnej krvi. V prípade zvýšenej koncentrácie protilátok sa zistili významné rozdiely medzi jednotlivými pacientami. Výsledky môžu byť samozrejme ovplyvnené senzitivitou použitých testov.
- Významný je prínos stanovenia koncentrácie protilátok v sére u pacientov s príznakmi ochorenia Covid-19 a s preukázateľnou históriou kontaktu s infikovanou osobou, avšak **s negatívnym RT-PCR testom**. Testy RT-PCR sú diagnostickým zlatým štandardom, ale v niektorých prípadoch môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom (napr. nesprávny alebo neskorý odber) (obrázok 1).
- Sérologické vyšetrenie môže byť tiež užitočné aj na identifikáciu **asymptomatických infekcií**, ak RT-PCR buď nie je k dispozícii alebo boli osoby vystavené infekcii v dávnejšej minulosti, aj keď koncentrácie špecifických protilátok sú u asymptomatických osôb podstatne nižšie ako u pacientov so symptomatickým priebehom ochorenia. Samotná prítomnosť protilátok (IgM, IgA, resp. IgG) v periférnej krvi je v tomto prípade **dôkazom prebiehajúcej resp. prekonanej infekcie** koronavírusom SARS-Cov-2.
- Je samozrejmé, že spočiatku sa väčšia pozornosť venovala pacientom s ťažkým a stredne ťažkým priebehom ochorenia Covid-19. Imunitná odpoveď

asymptomatických jedincov infikovaných SARS-CoV-2 nebola dostatočne opísaná. V recentných prácach sa uvádza, že koncentrácie špecifických IgG u asymptomatických osôb boli signifikantne nižšie v porovnaní so symptomatickými pacientami. Ukázalo sa však, že hoci koncentrácie a aktivita protilátok sú u asymptomatických jedincov o niečo nižšie, samotné funkcie protilátok zostávajú zachované bez ohľadu na závažnosť ochorenia, a teda neutralizujú vírus, aktivujú ADCC (cytotoxická reakcia závislá na protilátkach) a spúšťajú aktiváciu komplementu.

- Hoci sa na začiatku javilo **vyšetrovanie protilátok v triede IgA** a interpretácia jeho výsledkov ako sporné, v súčasnosti už viaceré práce odporúčajú jeho stanovenie, a to hlavne u asymptomatických alebo oligosymptomatických pacientov a u pacientov s atypickými príznakmi ochorenia. Podľa nedávnych štúdií majú protilátky v triede IgA vyšší neutralizačný potenciál ako protilátky v triede IgG. Špecifické sérové koncentrácie IgA sa síce významne znižujú už po jednom mesiaci po objavení sa symptómov, ale neutralizujúci IgA zostáva detekovateľný v slinách po dlhšiu dobu (49 až 73 dní po odoznení príznakov). Slizničná imunita sprostredkovaná protilátkami triedy IgA môže byť kritickým obranným mechanizmom proti SARS-CoV-2 na individuálnej úrovni, ktorý môže tiež znižovať infekčnosť ľudských sekrétov a teda aj prenos vírusu.
- Aj keď na začiatku pandémie boli vyslovené očakávania, že protilátky v triede IgG pretrvávajú a budú celoživotne pokračovať ako ochranné protilátky, v súčasnosti už vieme, že po čase dochádza k poklesu ich koncentrácie, pričom sa tento pokles u jednotlivých jedincov líši a pravdepodobne závisí od mnohých faktorov ako je napr. vírusová nálož či intenzita príznakov ochorenia. Pokles koncentrácie protilátok v triede IgG u symptomatických pacientov možno pozorovať po 2 – 3 mesiacoch od prepuknutia príznakov a detekovateľné koncentrácie pretrvávajú 6 - 8 mesiacov od predpokladanej doby infekcie, a to nezávisle na veku, teda aj u seniorov. Počet špecifických pamäťových B-lymfocytov, ktoré produkujú protilátky pri re-infekcii, zostáva stabilný aj po miernej primárnej infekcii COVID-19, dokonca sa pozoroval jeho nárast. Počet špecifických pamäťových T-lymfocytov klesá v porovnaní s koncentráciou protilátok len mierne. Napriek tomu **očkovanie jednoznačne predstavuje bezpečnejší a jednoduchší spôsob navodenia obrannej špecifickej imunitnej odpovede** ako infekcia a postupné rizikové premorovanie populácie.
- Stanovenie **špecifických protilátok triedy IgG** má dôležitý diagnostický význam **u detí s post-kovidovým multisystémovým zápalovým syndrómom (MIS-C/PIMTS)**, keďže tento stav nastáva s odstupom 2 – 6 týždňov od prekonania infekcie vírusom SARS-CoV-2, ktorá býva nezriedka asymptomatická.
- Okrem významu v diagnostike pre jednotlivého pacienta bude mať sérologické testovanie význam pre sledovanie premorenosti/odolnosti konkrétnej komunity (napr. domovy seniorov) a tiež pre dosiahnutie presnejších odhadov rozsahu pandémie Covid-19.



Nakreslené v BioRender.com

Obrázok 1. Pravdepodobnosť záchytu niektorých laboratórnych ukazovateľov počas Covid-19

### Literatúra:

- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al.: Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science 2021.01.06; eabf4063, DOI: 10.1126/science.abf4063
- Dufloo J, Grzelak L, Staropoli I, et al.: Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies. medRxiv 2020.11.12.20230508; doi: 10.1101/2020.11.12.20230508
- Fejt V, Krátká Z, Zelená H, Fürst T. Stáří není nemoc: Vývoj hladiny ochranných protilátek proti koronaviru SARS-CoV-2 u seniorů z Domova Břevnice. Čas. Léč. Čes. 2020; 159: 303–311.
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al.: Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. bioRxiv 2020.11.03.367391; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.367391>
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine 2020; 26(8): 1200-1204.
- 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.
- Lumley SF O'Donnell D, Stoesser NE, et al.: Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. The New England Journal of Medicine 2020. Downloaded from [nejm.org](https://www.nejm.org) on January 15, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034545
- Nuccetelli M, Pieri M, Gisone F, Bernardini S. Combined anti-SARS-CoV-2 IgA, IgG, and IgM Detection as a Better Strategy to Prevent Second Infection Spreading Waves [published online ahead of print, 2020 Sep 18]. Immunol Invest. 2020;1-13.
- Shirin T, Bhuiyan TR, Charles RC, et al.: Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh. Int J Infect Dis. 2020; 101: 220-225.
- Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al.: IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Sci. Transl. Med. 2020; 13(577). DOI: 10.1126/scitranslmed.abd2223.
- Wu J, Liang B, Chen C, et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. medRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.07.21.20159178.
- Americká asociácia pre rozvoj vedy:  
<https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/05/science.abf4063>