

Imunitná odpoveď po očkovaní proti Covid-19

Je potrebné laboratórne vyšetrenie?

(Infoletter č. 8)

Ing. Jela Petrisková, PhD.¹
MUDr. Radovan Košturiak, PhD.²
MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH³
prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAACAAI^{1,4,5}

¹ Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

² Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

³ Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice

³ Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

⁴ Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin

- Tak ako pri indikácii akéhokoľvek (laboratórneho) vyšetrenia, tak aj pred vyšetrením prítomnosti protilátok na SARS-CoV-2 po očkovaní by sme mali poznať odpoveď na dve otázky: „**Čo očakávame od vyšetrenia?**“ a „**Aký bude ďalší medicínsky postup?**“. Ak poznáme odpovede, laboratórne vyšetrenie je odôvodnené.
- Virión SARS-CoV-2 obsahuje štvoricu štrukturálnych proteínov. Patrí medzi ne povrchový **glykoproteín výbežkov** (S, „spike“ proteín), **malý obalový proteín** (E), **matricový proteín** (M) a **nukleokapsidový proteín** (N). Gén *S* kóduje proteín viažuci receptor, ktorý umožňuje vírusu infikovať bunky. Tento proteín je zložený z dvoch podjednotiek (S1 a S2). Ostatné tri štrukturálne proteíny – E, N a M - sú konzervatívnejšie ako glykoproteín S a sú potrebné pre replikáciu a patogenézu koronavírusov.
- **Pri očkovaní mRNA vakcínou** aktivuje imunitnú odpoveď proteín S (spike) (vytvorený transláciou z vakcinačnej mRNA). Dochádza k aktivácii špecifickej celulárnej imunity – cytotoxických a pomocných T-lymfocytov, ktoré zabezpečia prostredníctvom B-lymfocytov tvorbu vysokošpecifických ochranných neutralizujúcich protilátok. V tomto prípade ide o **protilátky namierené proti proteínu S**.
- Podľa posledných údajov máme v súčasnosti k dispozícii viac ako 200 typov diagnostických súprav na vyšetrenie protilátok proti vírusu SARS-CoV-2 a dá sa predpokladať, že ich počet bude stále stúpať. Pre potreby sérologickej diagnostiky infekcie Covid-19 sa ako antigén používal spočiatku takmer výlučne nukleokapsidový proteín N. V poslednom období najmä v súvislosti s pokračujúcim očkovaním proti Covid-19 sa na trhu objavili diagnostické sety umožňujúce stanovenie protilátok aj proti S-proteínu, prípadne jeho podjednotkám S1 a S2. Podjednotka S1 obsahuje doménu viažucu receptor (RBD) zodpovednú za väzbu na angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) exprimovaný na povrchu hostiteľskej bunky. Proteín S1 RBD hrá kľúčovú úlohu pri indukcii tvorby neutralizačných protilátok a aktivácii T-lymfocytov, a teda pri navodení ochrannej imunity. Protilátky IgG proti subjednotke S1 majú výraznejšiu neutralizačnú schopnosť ako protilátky proti S2.
- Koncentrácie protilátok, ktoré sa tvoria po očkovaní, sú u každého človeka individuálne a u niektorých jedincov nemusia byť natoľko vysoké, aby boli detekovateľné menej citlivými protilátkovými testami. Nízka alebo nedetekovateľná koncentrácia neutralizačných protilátok v sére bezprostredne po vakcinácii nemusí svedčiť o jej

neúčinnosti. Koncentrácia protilátok klesá po niekoľkých mesiacoch (3-6) od vakcinácie, čo však neznamená stratu obranyschopnosti imunitného systému pri neskoršom stretnutí s vírusom. Tá ostáva zachovaná na základe vytvorených pamäťových T a B lymfocytov usídlených v sekundárnych lymfatických tkanivách a orgánoch.

- Maximálne koncentrácie postvakcinačných protilátok sa dosahujú v závislosti od použitej vakcíny a očkovacej schémy. Pri mRNA vakcínach je maximálna koncentrácia anti-S1-SARS-Cov2 IgG protilátok dosiahnutá týždeň po podaní 2. dávky vakcíny. V prípade vektorovej DNA vakcíny AstraZeneca/Oxford je maximálna koncentrácia dosahovaná 14 dní po 2. dávke vakcíny podanej na 28. deň. Post-hock analýza ukázala, že ak sa druhá dávka aplikuje až s 90 denným odstupom (t.j. po 12 týždňoch), boli dosiahnuté až 2-krát vyššie koncentrácie neutralizačných protilátok ako pri boostri medzi 4.- 6. týždňom. Keďže podanie 2. dávky po 12. týždni nie je v súlade s platným SPC pre vakcínu, je vhodné aplikovanie 2. dávky čo najviac priblížiť k 12. týždňu.
- Imunitná odpoveď po vakcinácii je komplexná a okrem tvorby špecifických protilátok dochádza k rozvoju špecifickej bunkovej imunity s následnou produkciou širokého spektra cytokínov. Jedným z nich sú interferóny produkované pomocnými a cytotoxickými T-lymfocytmi a od nich odvodenými pamäťovými bunkami. Koncentráciu produkovaných interferónov je možné stanoviť laboratórnymi testami (IGRA), čo sa môže využiť na sledovanie špecifických reakcií T-lymfocytov na vírusové antigény. Bunková odpoveď pretrváva aj po poklese koncentrácie protilátok pod hranicu detekcie. Pamäťové T- a B-lymfocyty po stretnutí s infekciou spúšťajú obrannú reakciu prostredníctvom opätovnej produkcie cytokínov a neutralizačných protilátok.
- Imunitnú odpoveď jednotlivca po očkovaní nemožno posudzovať len na základe stanovenia koncentrácie sérových protilátok. Do dnešného dňa **neboli stanovené tzv. protektívne hodnoty protilátok po očkovaní**. Navyše, stanovenie koncentrácie postvakcinačných protilátok **nemá na základe súčasných vedomostí a odporúčaní žiaden dopad na ďalší manažment pacienta** – nerozhoduje o pridaní alebo, naopak, vynechaní dávky vakcíny a podobne nevedie ani k modifikácii dodržiavania hygienických opatrení. Z tohto pohľadu **môže toto vyšetrenie dokonca viesť k nesprávnym záverom** a v prípade nevytvorenia dostatočnej koncentrácie protilátok aj k vzostupu nedôvery k očkovaniu, ktoré pritom má komplexný efekt a vedie k reakcii vo viacerých oblastiach imunitného systému, nielen k tvorbe protilátok.
- **Na základe doterajších zistení a úrovne našich poznatkov možno konštatovať, že hlavný význam stanovenia protilátok v triedach IgM, IgA a IgG proti SARS-CoV-2 zostáva stále diagnostický ako aj experimentálny na sledovanie imunogenity jednotlivých vakcín v klinických štúdiách.**

Literatúra:

- Ewer, K.J., Barrett, J.R., Belij-Rammerstorfer, S. et al.: T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. Nat Med (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>
- Murugesan K, Jagannathan P, Pham TD, Pandey S, Bonilla HF, Jacobson K, Parsonnet J, Andrews JR, Weiskopf D, Sette A, Pinsky BA, Singh U, Banaei N: Interferon-gamma release assay for accurate detection of SARS-CoV-2 T cell response. Clin Infect Dis. 2020 Oct 9:ciaa1537. doi: 10.1093/cid/ciaa1537. Epub ahead of print. PMID: 33035306; PMCID: PMC7665338.

- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1979–93.
- Sewell HF, Agius RM, Kendrick D, Stewart M: Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. *BMJ* 2020 ; 371 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4838>
- 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. *bioRxiv* [Preprint]. 2020 Dec 9:2020.12.08.416750. doi: 10.1101/2020.12.08.416750.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. <https://papers.ssrn.com/abstract=3777268> (accessed Feb 7, 2021).
- Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al.; mRNA-1273 Study Group: Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:80-82.
- Zeng F, Hon CC, Yip CW, et al.: Quantitative comparison of the efficiency of antibodies against S1 and S2 subunit of SARS corona virus spike protein in virus neutralization and blocking of receptor binding: implications for the functional roles of S2 subunit. *FEBS Lett.* 2006;580:5612-20.
- Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv* 2020. DOI:10.1101/2020.12.09.20245175.