



Η COVID-19 ΚΑΙ Η ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΝΟΣΙΑ

Σχεδόν από την αρχή της πανδημίας, ή τουλάχιστον από τη στιγμή που έγινε φανερό ότι ο SARS-CoV-2 ήταν ένας ιός με δυναμική που δεν επέτρεπε εφησυχασμό, το ερώτημα της ανοσολογικής απόκρισης σε αυτόν απέκτησε ιδιαίτερη βαρύτητα. Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα είναι «εξοπλισμένο» με μια σειρά κυτταρικών και όχι μόνο «όπλων» έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στους εκάστοτε εισβολείς. Ποια όμως από αυτά τα όπλα αξιοποιούνται για την αναχαίτιση του SARS-CoV-2; Πόσο αποτελεσματικά είναι; Πώς συμβαίνει ορισμένοι ασθενείς να παραμένουν ασυμπτωματικοί μετά τη μόλυνση και άλλοι να νοσούν βαριά; Γιατί ορισμένοι ασθενείς χάνουν τη ζωή τους από την υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματός τους στη μόλυνση; Θα μπορούσαμε να ελπίζουμε σε ένα ή και περισσότερα εμβόλια τα οποία θα κινητοποιούσαν επαρκώς το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να μας προστατεύουν από τη μόλυνση; Η ενδελεχής επιστημονική διερεύνηση έδωσε απαντήσεις σε πλήθος ερωτημάτων σχετικά με την ανοσολογική απόκριση του ανθρώπινου οργανισμού στον SARS-CoV-2. Έτσι, λίγους μόνο μήνες από την έναρξη της πανδημίας ο ιός δεν είναι πια άγνωστος, ενώ φως ρίχνεται συνεχώς και στην αλληλεπίδρασή του με το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα. Την εκτενή βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα της ανοσίας συνόψισαν, ειδικά για τους αναγνώστες του ΒΗΜΑ-Science, ο πρύτανης του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) καθηγητής Αιματολογίας/Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής κ. Θάνος Δημόπουλος και ο αναπληρωτής καθηγητής Θεραπευτικής Παθολογίας/Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κ. Ευστάθιος Καστρίτης. Τους ευχαριστούμε θερμά
Ι.Σ.

ΤΟΝ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΚΑΣΤΡΙΤΗ

Η κατανόηση των βασικών χαρακτηριστικών της ανάπτυξης της προσαρμοστικής ανοσίας έναντι του SARS-CoV-2 μέσω των Β-λεμφοκυττάρων και των Τ-λεμφοκυττάρων είναι απαραίτητη για την πρόβλεψη της εξέλιξης της COVID-19 και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών για τον έλεγχο της πανδημίας. Η εξασφάλιση μακροχρόνιας ανοσολογικής μνήμης μέσω των Β-λεμφοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων έναντι του SARS-CoV-2 είναι επίσης κρίσιμη για τη μακροπρόθεσμη προστασία.

Τα βασικά «όπλα»

Η ανάπτυξη προσαρμοστικής ανοσίας ως απάντηση στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 7 έως 10 ημέρες από την αρχική μόλυνση. Νωρίς, στην πορεία της λοίμωξης, παρατηρείται ισχυρή απάντηση των Β-λεμφοκυττάρων και των πλασμαβλαστών, που έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) τάξης IgM και IgA την ημέρα από 5 έως 7 περίπου, και τάξης IgG από την 7η ημέρα περίπου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κατόπιν, οι τίτλοι των αντισωμάτων IgM και IgA στον ορό μειώνονται μετά από περίπου 28 ημέρες ενώ και ο τίτλος των IgG κορυφώνεται περίπου στις 49 ημέρες. Ταυτόχρονα, ο SARS-CoV-2 ενεργοποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα από την πρώτη εβδομάδα της μόλυνσης, και τα ειδικά για τον ιό

Η κινητοποίηση του ανθρώπινου **ανοσοποιητικού συστήματος** μετά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 είναι περίπλοκη και εμφανίζει διαφορές μεταξύ ατόμων. Ο πρύτανης του ΕΚΠΑ κ. **Θάνος Δημόπουλος** και ο αναπληρωτής καθηγητής του ΕΚΠΑ κ. **Ευστάθιος Καστρίτης** παρουσιάζουν συνοπτικά όσα μάθαμε τους τελευταίους μήνες για την ανοσία απέναντι στον ιό και εξηγούν τη σημασία τους



Ο πρύτανης του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), καθηγητής Αιματολογίας/Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Ευστάθιος Καστρίτης



Ο αναπληρωτής καθηγητής Θεραπευτικής Παθολογίας/Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Ευστάθιος Καστρίτης

κύτταρα μνήμης CD4+ και τα CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα φτάνουν στην κορύφωση της δραστηριότητας και του πολλαπλασιασμού τους εντός 2 εβδομάδων, αλλά παραμένουν ανιχνεύσιμα σε χαμηλότερα επίπεδα για 100 ή περισσότερες ημέρες. Οι ερευνητές έχουν ταυτοποιήσει Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης CD4+ σε έως 100% των ασθενών που αναρρώνουν από την COVID-19 και Τ-λεμφοκύτταρα CD8+ ειδικά για τον SARS-CoV-2 σε περίπου 70% από αυτούς. Αν και η σοβαρή COVID-19 χαρακτηρίζεται από υψηλούς τίτλους ιαμίας (μεγάλη ποσότητα ιού στο αίμα), η απορρύθμιση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών του έμφυτου (μη προσαρμοστικού) ανοσοποιητικού συστήματος, η παρατεταμένη λεμφοπενία, δεν φαίνεται να συμβάλλει στη βαρύτητα της οξείας φάσης της σοβαρής COVID-19.

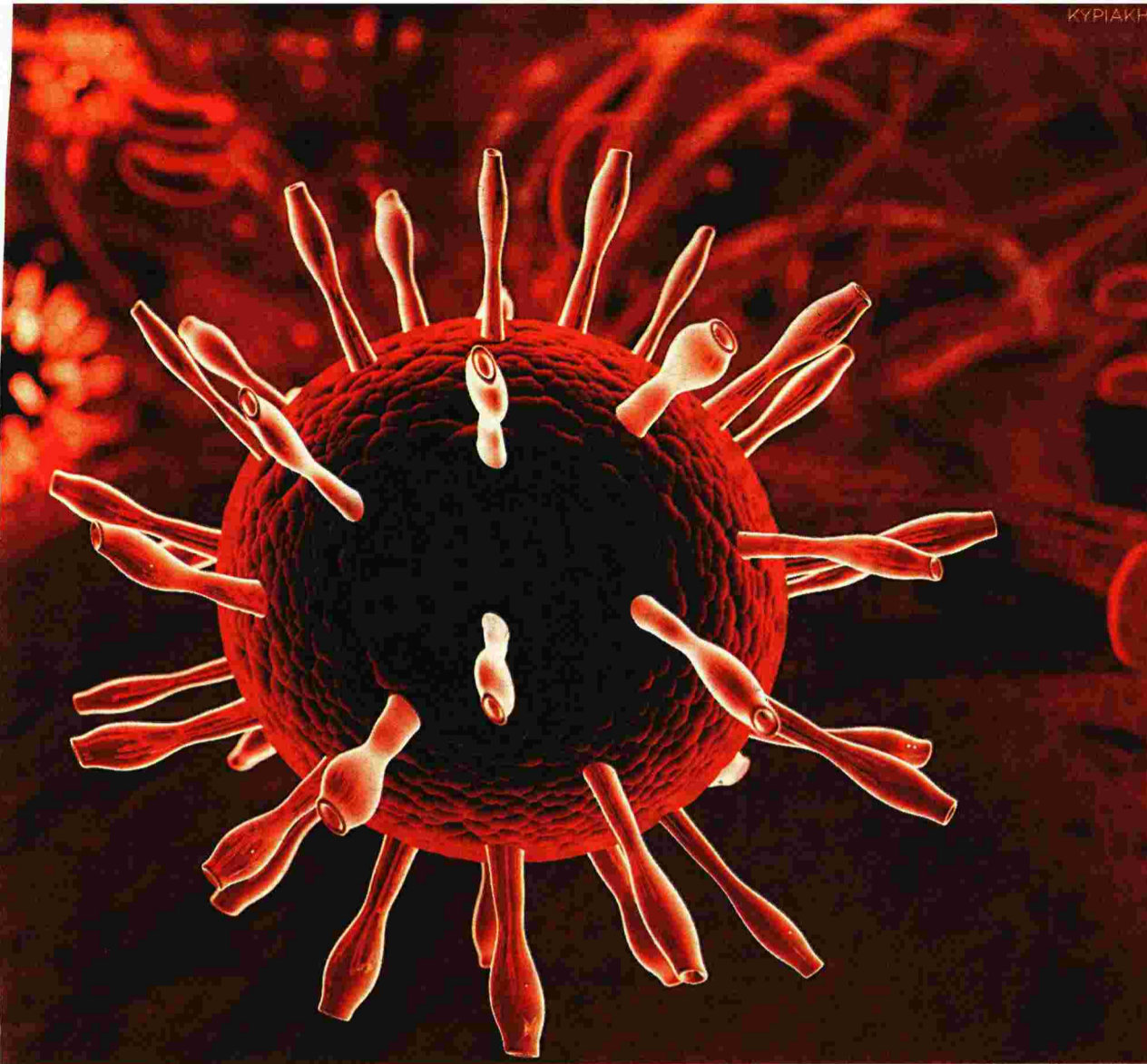
Εξουδετερωτικά αντισώματα

Η ένταση των ανταποκρίσεων μέσω παραγωγής αντισωμάτων και Τ-λεμφοκυττάρων μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων και επηρεάζεται από τη βαρύτητα της νόσου (δηλαδή διαφορετική σε ασυμπτωματική, ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο). Μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί ακριβείς δείκτες για τη «μέτρηση» της ανοσολογικής προστασίας που παρέχεται για την COVID-19, αλλά κλειδί για την ανοσία φαίνεται ότι είναι εξουδετερωτικά αντισώματα, ειδικά εκείνα που αναγνωρίζουν την περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα και άλλους επιτόπους στην

πρωτεΐνη-ακίδα του ιού, αποτρέποντας τη σύνδεση στον υποδοχέα ACE-2, τη σύντηξη με τη μεμβράνη και την είσοδο του ιού. Το επίπεδο των τίτλων IgG και IgA έναντι της πρωτεΐνης-ακίδας συσχετίζεται επίσης με την ανταπόκριση των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που αναρρώνουν, ενώ και οι τίτλοι των IgG1 και IgG3 έναντι της περιοχής σύνδεσης της ακίδας, όπως μετρούνται με τη μέθοδο ELISA, συσχετίζονται ισχυρά με την εξουδετέρωση του ιού.

Η δημιουργία εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης-ακίδας είναι η βάση για την ανάπτυξη πολλαπλών ανθρώπινων εμβολίων και για την εξουδετέρωση του SARS-CoV-2 μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές. Τέτοια εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του ιού είναι προστατευτικά σε ζωικά μοντέλα λοίμωξης από τον SARS-CoV-2. Ισχυρά εξουδετερωτικά αντισώματα και τύπου TH1 CD4+ Τ-λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις έναντι της πρωτεΐνης-ακίδας προστατεύουν από τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 τους πνεύμονες και τον ρινικό βλεννογόνο σε πιθήκους. Η περιοχική σύνδεσης της πρωτεΐνης-ακίδας του SARS-CoV-2 έχει περιορισμένη ομολογία στην αλληλουχία της με αυτές των κοινών εποχιακών κορωνοϊών. Όμως, πρότι οι παραλλαγές της πρωτεΐνης-ακίδας (π.χ. η παραλλαγή D614G) μπορεί να προκαλούν ορισμένες ανησυχίες, ο SARS-CoV-2 έχει χαμηλό ρυθμό γενετικής μεταβολής και μέχρι στιγμής τέτοιες





Η εξασφάλιση μακροχρόνιας ανοσολογικής μνήμης μέσω των Β-λεμφοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων έναντι του SARS-CoV-2 είναι κρίσιμη για τη μακροπρόθεσμη προστασία από τον νέο κορωνοϊό

ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ Ο ΑΝΑΜΦΙΒΟΛΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης CD4+ και CD8+ που είναι ειδικά για τον SARS-CoV-2 παράγονται είτε σε ασυμπτωματική είτε σε σοβαρή νόσο. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν κυτταροτοξική δραστηριότητα και εκφράζουν αντι-ιικές κυτταροκίνες, που μπορεί να ελέγχουν την αντιγραφή του ιού και να αποτρέπουν επαναλαμβανόμενες σοβαρές λοιμώξεις. Η ανάλυση των αποκρίσεων CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων υποδεικνύει ότι κυριαρχεί η ανταπόκριση τύπου TH1, αλλά οι ρόλοι των ανταποκρίσεων τύπου TH17 και TH2 και των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας από COVID-19 χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση. Ατομα με ήπια ή ασυμπτωματική νόσο αναφέρεται ότι εμφανίζουν ισχυρή ανταπόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων μνήμης ακόμα και μήνες μετά τη μόλυνση με COVID-19. Ωστόσο, είναι άγνωστο εάν τα Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης μπορούν να προστατεύουν από τον SARS-CoV-2 αν δεν ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αντισώματα. Ετσι, η ταυτοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων ειδικών για τον SARS-CoV-2 ή του μοριακού αποτυπώματος του υποδοχέα τους μπορεί στο μέλλον να χρησιμεύσει για την αξιολόγηση της έκθεσης στον SARS-CoV-2 πριν από την παραγωγή αντισωμάτων και μετά την πτώση των τίτλων τους. Προς το παρόν, η πλήρης κατανόηση της συνεισφοράς των Τ-λεμφοκυττάρων στην πρόληψη της σοβαρής COVID-19 περιορίζεται από τη χρήση διαφορετικών μεθόδων για τον εντοπισμό και την καταγραφή τους και την έλλειψη προοπτικών δεδομένων. Επιπλέον, οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην αποκρίσεις των μόνων των κυκλοφορούντων Τ-λεμφοκυττάρων σε οξεία COVID-19, συχνά κατά τη διάρκεια περιόδων έντονης λεμφοπενίας. Ετσι, λίγα είναι γνωστά για τη λειτουργική τους ικανότητα στους πνεύμονες και σε άλλους ιστούς. Πολλά δεδομένα δείχνουν την παρουσία προϋπάρχουσας ανοσίας από Τ-λεμφοκύτταρα έναντι του SARS-CoV-2 σε αιμοδότες, είτε πριν από την πανδημία COVID-19 είτε πιο πρόσφατα μεταξύ εκείνων χωρίς ιστορικό μόλυνσης. Τα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης βρίσκονται συχνότερα από τα CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα, και πιθανώς αντιπροσωπεύουν ανοσολογικές αποκρίσεις που προκλήθηκαν από προηγούμενη λοίμωξη με άλλους ανθρώπινους κορωνοϊούς που προκαλούν το κοινό κρυολόγημα. Τέτοια Τ-λεμφοκύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν επιτόπους διαφόρων πρωτεϊνών του SARS-CoV-2. Αντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα έναντι του SARS-CoV-2 παρατηρούνται επίσης σε άτομα που είχαν έρθει σε στενή επαφή (π.χ. μέλη της ίδιας οικογένειας) με ασθενείς που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2. Μελλοντικές μελέτες θα ξεκαθαρίσουν εάν τα διασταυρούμενα αντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα από προηγούμενες μολύνσεις με κορωνοϊούς ενισχύονται περαιτέρω μετά την έκθεση στον SARS-CoV-2. Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα Τ-κύτταρα είναι ένα άλλο επίπεδο ανοσίας σε επίπεδο πληθυσμού έναντι της COVID-19.

παραλλαγές δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την αναγνώριση από εξουδετερωτικά αντισώματα.

Κύτταρα μνήμης: λίγα μιν, καλά δε

Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ελάττωση των επιπέδων εξουδετερωτικών αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2 κατά την ανάρρωση, αυξάνοντας την ανησυχία για πιθανή επαναμόλυνση. Όμως, τα επίπεδα των αντισωμάτων μειώνονται πάντα μετά την οξεία φάση της λοίμωξης, επειδή οι περισσότεροι από τους πλασμαβλάστες, οι τελικοί εκτελεστές της απόκρισης των Β κυττάρων, που παρήχθησαν κατά τις πρώτες εβδομάδες της λοίμωξης, είναι βραχύβιοι. Ένα παρόμοιο μοτίβο φαίνεται ότι ακολουθείται και με την απόκριση των CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων. Μετά από αυτή τη μείωση, η «ορολογική» μνήμη διατηρείται από τον μικρότερο αριθμό μακράς επιβίωσης πλασμακυττάρων που βρίσκονται στον μυελό των οστών και που σταθερά εκκρίνουν αντισώματα ακόμα και απουσία αντιγόνου. Η ανοσολογική απόκριση αντισωμάτων σε περίπτωση νέας επαφής με τον ιό προέρχεται από αυτή την ομάδα των Β-λεμφοκυττάρων μνήμης που είναι μακροχρόνια. Στην πραγματικότητα, τα ελάχιστα κυκλοφορούντα κύτταρα μνήμης έχει αποδειχθεί ότι παράγουν εξαιρετικά ισχυρά εξουδετερωτικά αντισώματα ακόμα και όταν οι τίτλοι του ορού είναι σχετικά χαμηλοί. Επομένως, μια πρόωμη μείωση των επιπέδων των εξουδετερωτικών αντισωμάτων μάλλον δεν πρέπει να ανησυχεί. Όμως

θα είναι κρίσιμο το επίπεδο στο οποίο σταθεροποιούνται τελικά οι τίτλοι αντισωμάτων μετά από φυσική λοίμωξη ή εμβολιασμό, καθώς αυτό αντιπροσωπεύει τη δημιουργία μακράς επιβίωσης πλασμακυττάρων για προστασία από επακόλουθη μόλυνση. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έχουν αναρρώσει από την COVID-19 έχουν αντισώματα έναντι της περιοχής σύνδεσης της πρωτεΐνης-ακίδας σε χαμηλούς τίτλους και χαμηλή εξουδετερωτική δραστηριότητα έναντι του ιού, κυρίως μεταξύ εκείνων που είχαν εμφανίσει ήπια ή ασυμπτωματική νόσο. Δεδομένου όμως του ευρέος φάσματος της κλινικής νόσου, αυτή η μεταβλητότητα στις αποκρίσεις των αντισωμάτων μεταξύ των ασθενών με COVID-19 είναι αναμενόμενη. Το φορτίο του αντιγόνου είναι ο κύριος παράγοντας του μεγέθους της ανταπόκρισης, καθώς οι υψηλότεροι τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων βρίσκονται συχνότερα σε άτομα με σοβαρή νόσο, όμως εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες.

Προστασία από επαναμόλυνση

Με βάση μοντέλα δυναμικής ανοσίας και επαναμόλυνσης με κορωνοϊούς του κοινού κρυολογήματος, έχει προταθεί ότι μπορεί να παρέχεται περιορισμένη προστατευτική ανοσία απέναντι στον SARS-CoV-2. Σε μια μελέτη με πρόκληση λοίμωξης με έναν κοινό κορωνοϊό (HCoV 229E), τα αντισώματα IgG και IgA μειώθηκαν κατά το πρώτο έτος μετά την αρχική μόλυνση, υποδηλώνοντας ότι η προστασία έναντι επα-

ναλαμβανόμενων λοιμώξεων με κοινούς κορωνοϊούς διαρκεί μόνο 1 ή 2 χρόνια. Ωστόσο, μετά πειραματική εκ νέου έκθεση με το ίδιο στέλεχος, σε 1 έτος, κανένα άτομο που είχε προηγουμένως μολυνθεί δεν ανέπτυξε συμπτώματα και όλοι οι συμμετέχοντες είχαν μικρότερη διάρκεια ανίχνευσης του ιού. Ετσι, μπορεί να διατηρηθεί τουλάχιστον η ειδική για το στέλεχος ανοσία έναντι της κλινικής νόσου του κορωνοϊού παρά την ταχεία εξασθένηση των αντισωμάτων, γεγονός που έχει παρατηρηθεί σε πθήκους, όπου η λοίμωξη SARS-CoV-2 προστατεύει από την εκ νέου μόλυνση. Μετά από εκατομμύρια μολύνσεις παγκοσμίως, εμφανίζονται λίγα περιστατικά επαναμόλυνσης κυρίως μετά από αρχική ήπια COVID-19. Αν και το πλήρες ανοσοποιητικό προφίλ αυτών των ατόμων δεν είναι σαφές, η επαναμόλυνση με SARS-CoV-2 υποδηλώνει ότι η φυσική ανθρώπινη ανοσολογική απόκριση μπορεί να μην παρέχει πλήρη ανοσία, αλλά ότι μπορεί να μειώσει την αποβολή του ιού, να μειώσει την εξάπλωση και να αποτρέψει τη νόσο.

Εν αναμονή εμβολίων

Τα δεδομένα μελετών οροεπιπολασμού (δηλαδή της παρουσίας αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης-ακίδας του SARS-CoV-2) εκτιμούν ότι μπορεί να υπάρχουν 10 φορές περισσότερες μολύνσεις SARS-CoV-2 από τον αριθμό των περιπτώσεων που έχουν αναφερθεί. Ετσι, είναι πιθανό 40 έως 50 εκατομμύρια (12% έως 15% του πληθυσμού των ΗΠΑ) να έχουν μολυνθεί, με ανιχνεύ-

σιμη ορολογική απόκριση στον SARS-CoV-2. Ωστόσο, το να βασίζεσαι στη φυσική ανοσία του πληθυσμού, ειδικά για ομάδες που κινδυνεύουν από σοβαρή νόσο, δεν είναι σοφό. Η ενίσχυση συγκεκριμένων εξουδετερωτικών αντισωμάτων και της ανοσίας TH1 σε υψηλά επίπεδα με ένα αποτελεσματικό εμβόλιο ανεξάρτητα από την προηγούμενη ανοσολογική κατάσταση μπορεί όμως να προστατεύσει περαιτέρω τα άτομα υψηλού κινδύνου. Τα εμβόλια έναντι της COVID-19 που αναπτύσσονται δείχνουν την επαγωγή μιας αναμνηστικής ανοσοαπόκρισης στην πρωτεΐνη-ακίδα με μια δεύτερη δόση και μπορούν να δημιουργήσουν υψηλά επίπεδα εξουδετερωτικών αντισωμάτων συγκρίσιμα με ή μεγαλύτερα από αυτά που εμφανίζονται σε ασθενείς. Η επαγωγή επαρκών βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων CD4+ με τη συμπεριληφθεί ενισχυτικών των εμβολίων, που χρησιμοποιούνται για πολλά άλλα εμβόλια, μπορεί να χρειαστούν για τη διατήρηση των επιπέδων εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2. Ο SARS-CoV-2 μπορεί κάλλιστα να ακολουθήσει την πορεία των προηγούμενων κορωνοϊών και να γίνει ενδημικός στον πληθυσμό ως ένας άλλος κοινός ιός του κρυολογήματος.

Ο κ. Θάνος Δημόπουλος είναι πρόεδρος του ΕΚΠΑ, καθηγητής Αιματολογίας/Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής. Ο κ. Ευστάθιος Καστρίτης είναι αναπληρωτής καθηγητής Θεραπευτικής Παθολογίας/Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.