

Imunosna reaktivnost u COVID-19

PRIMIJENJENA GENOMIKA U COVID-19

27. travnja 2021.

Stipan Jonjić
Medicinski fakultet u Rijeci

Centar Izvrsnosti
[za]
Virusnu imunologiju i Cjepiva

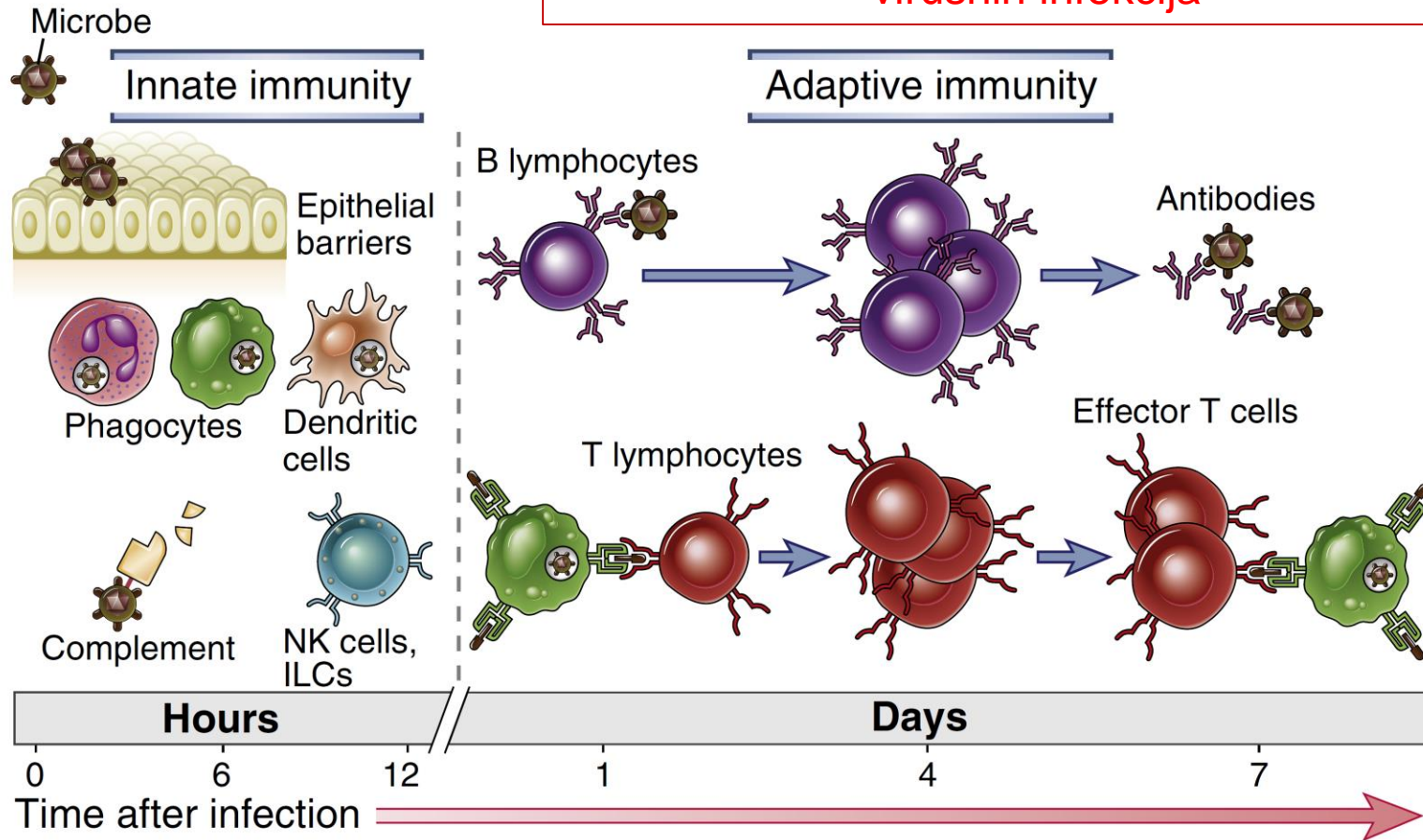


Center of excellence
[for]
Virus Immunology and Vaccines

MEDRI
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI

Imunološki odgovor na virusnu infekciju

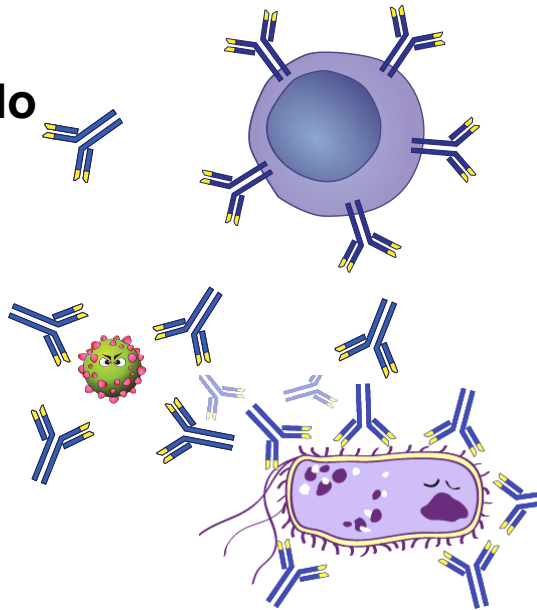
Stečena imunost ključna je za kontrolu većine virusnih infekcija



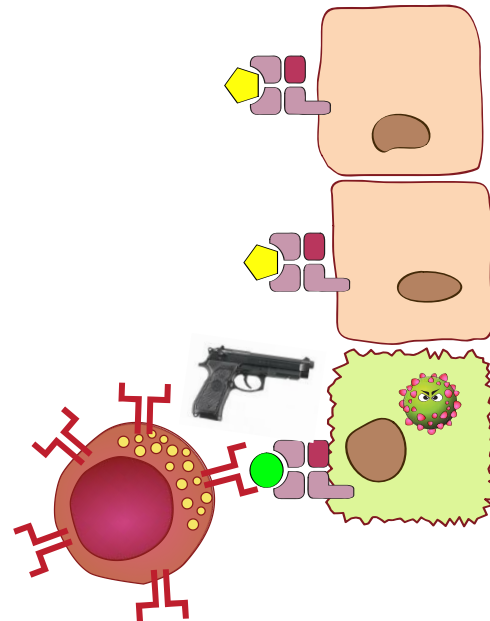
Stanice stečenog imunološkog sustava : 2 vrste

B limfocit – specijalist za
izvanstanične patogene

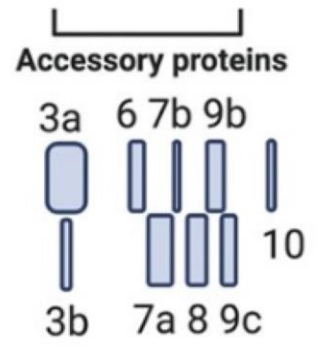
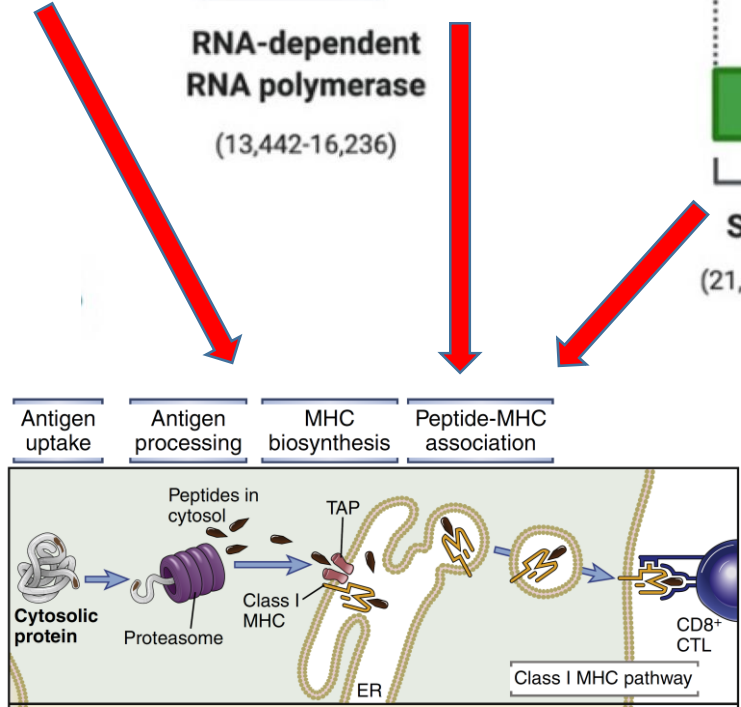
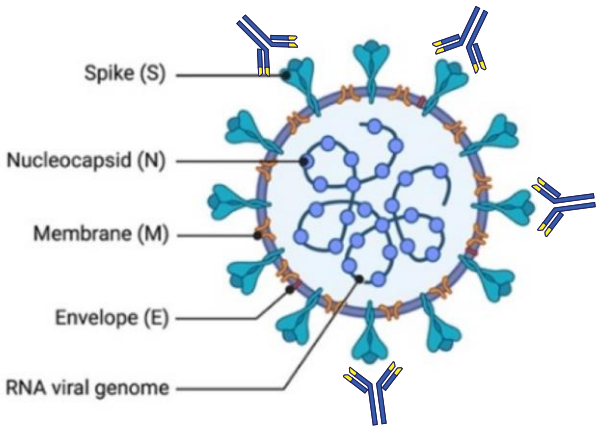
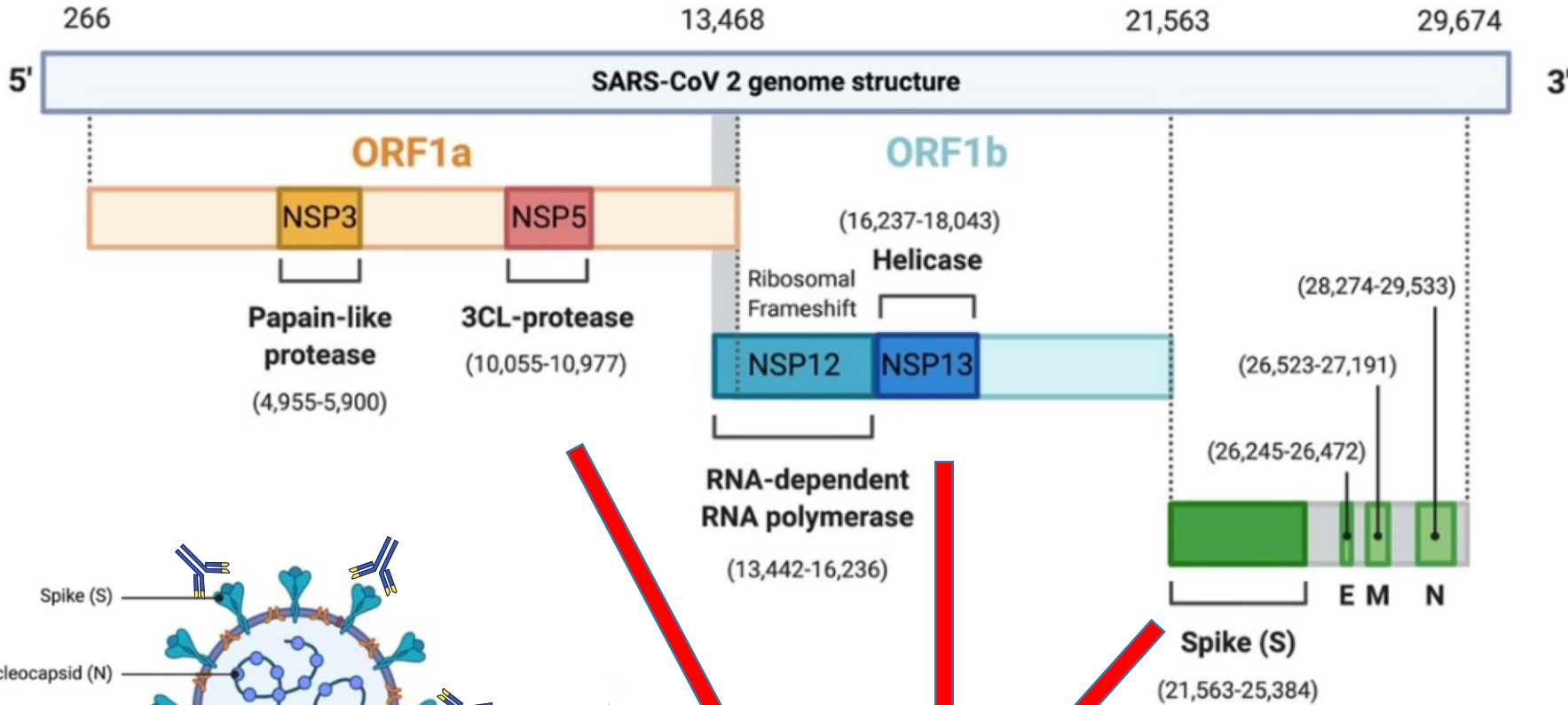
Antitijelo



T limfocit – specijalist za
unutarstanične patogene



Za razliku od protutijela, koja su efikasna samo ako prepoznaju površinski virusni antigen, **indukcija limfocita T** može biti usmjerena **na bilo koji virusni antigen** uključujući i nestrukturne



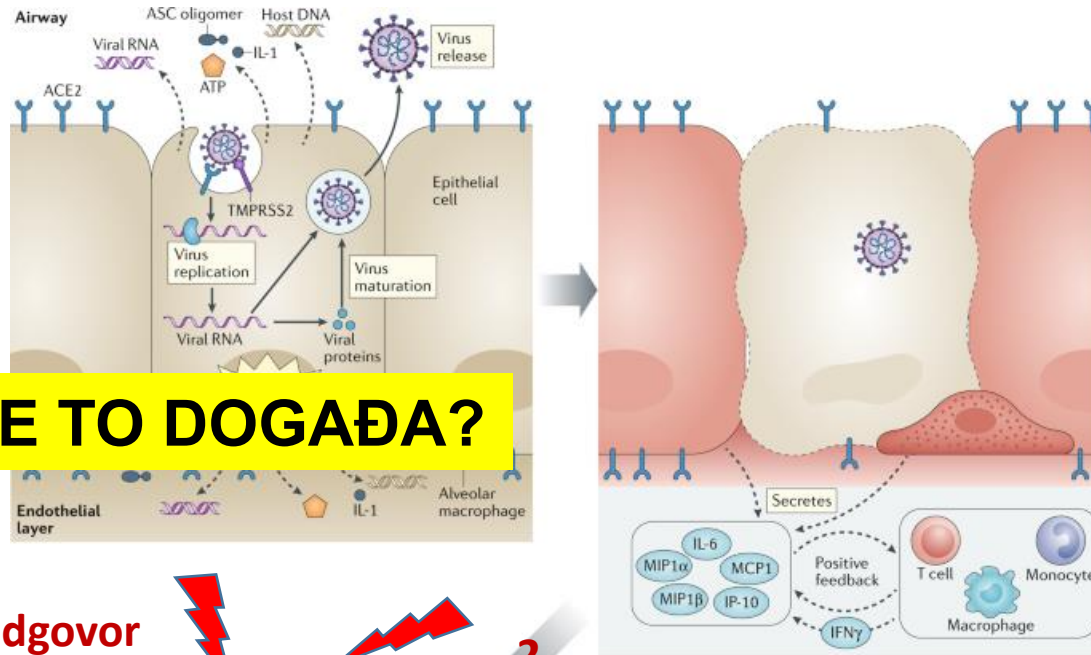
COVID-19 je prije svega posljedica **urušaja mehanizama urođene imunosti**

Tri glavne funkcije urođene imunosti:

- neposredna kontrola virusne replikacije unutar inficirane stanice
- povećanje rezistencije tkiva/stanica na virus uključujući i privlačenje upalnih stanica
- senzibilizacija stanica stečene imunosti

**Zbog urušaja urođene imunosti
poremete se i mehanizmi stečene imunosti**

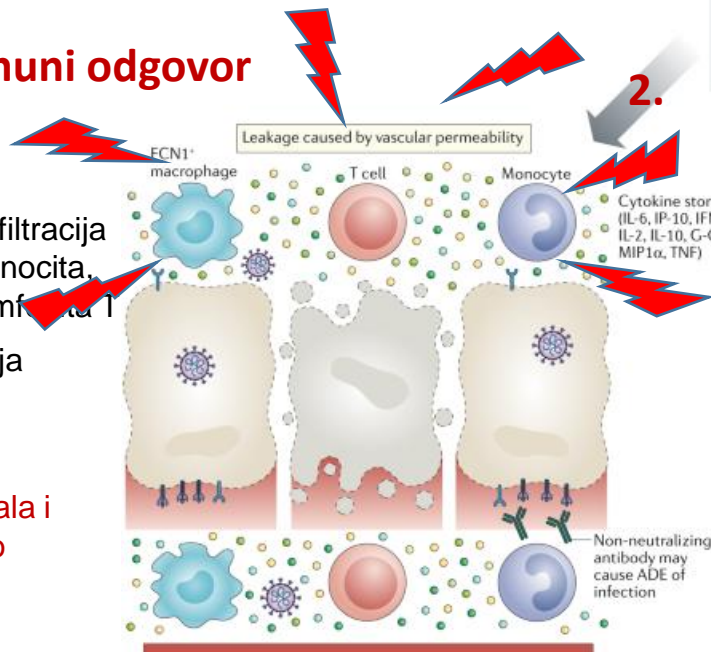
Dva moguća tijeka imunološkog odgovora tijekom SARS-CoV-2 infekcije



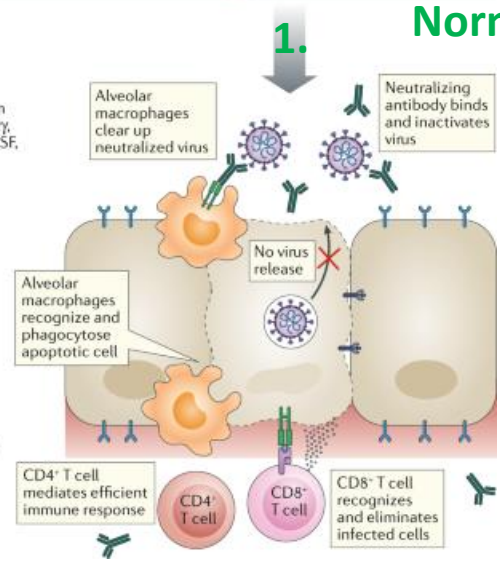
ZAŠTO SE TO DOGAĐA?

Patološki imuni odgovor

- ekscesivna infiltracija neutrofila, monocita, makrofaga, limfocita
- citokinska oluja
- plućni edem i pneumonija
- sistemska upala i multiorgansko oštećenje



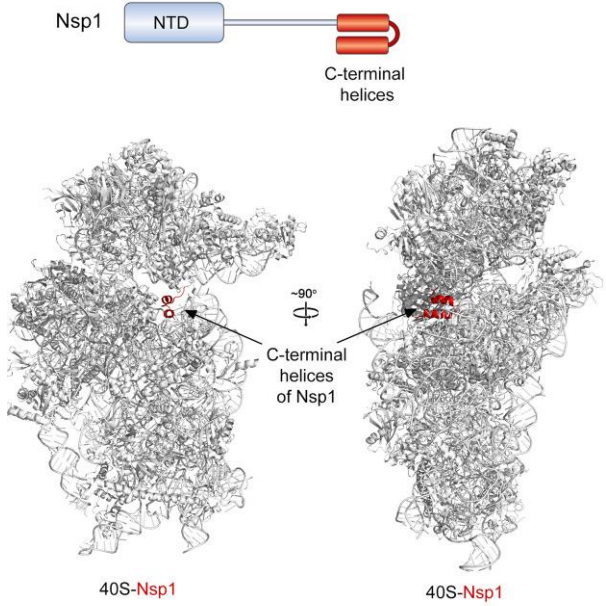
Normalan imuni odgovor



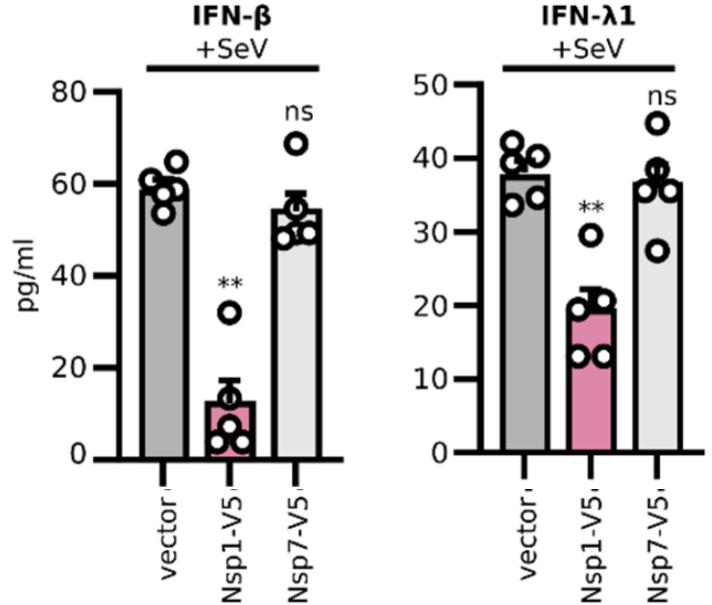
- čišćenje virusa
- neutralizirajuća protutijela
- limfociti T
- minimalna upala i oštećenje pluća

SARS-CoV-2 je veoma učinkovit u izbjegavanju ranih urođenih imunoloških mehanizama poput **interferona tipa I**

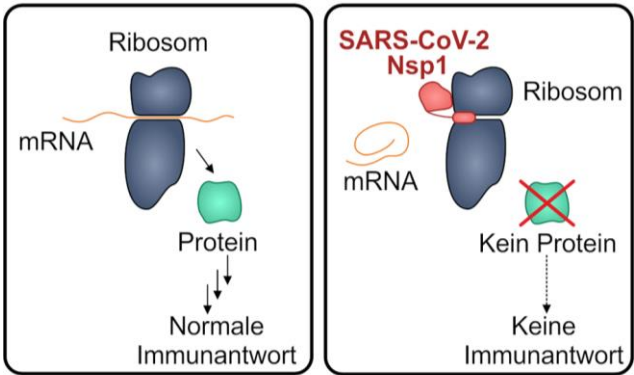
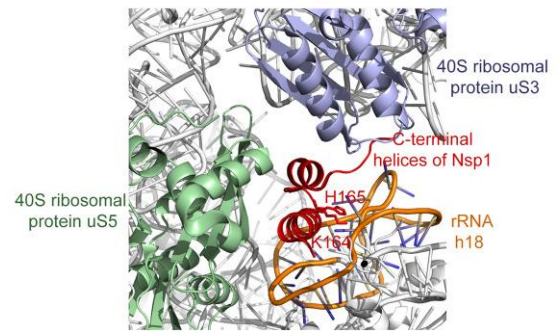
Vjerojatno je upravo to ključno za nastanak bolesti COVID-19



Inhibicija interferona tipa I i III djelovanjem Nsp1 virusa SARS-CoV-2

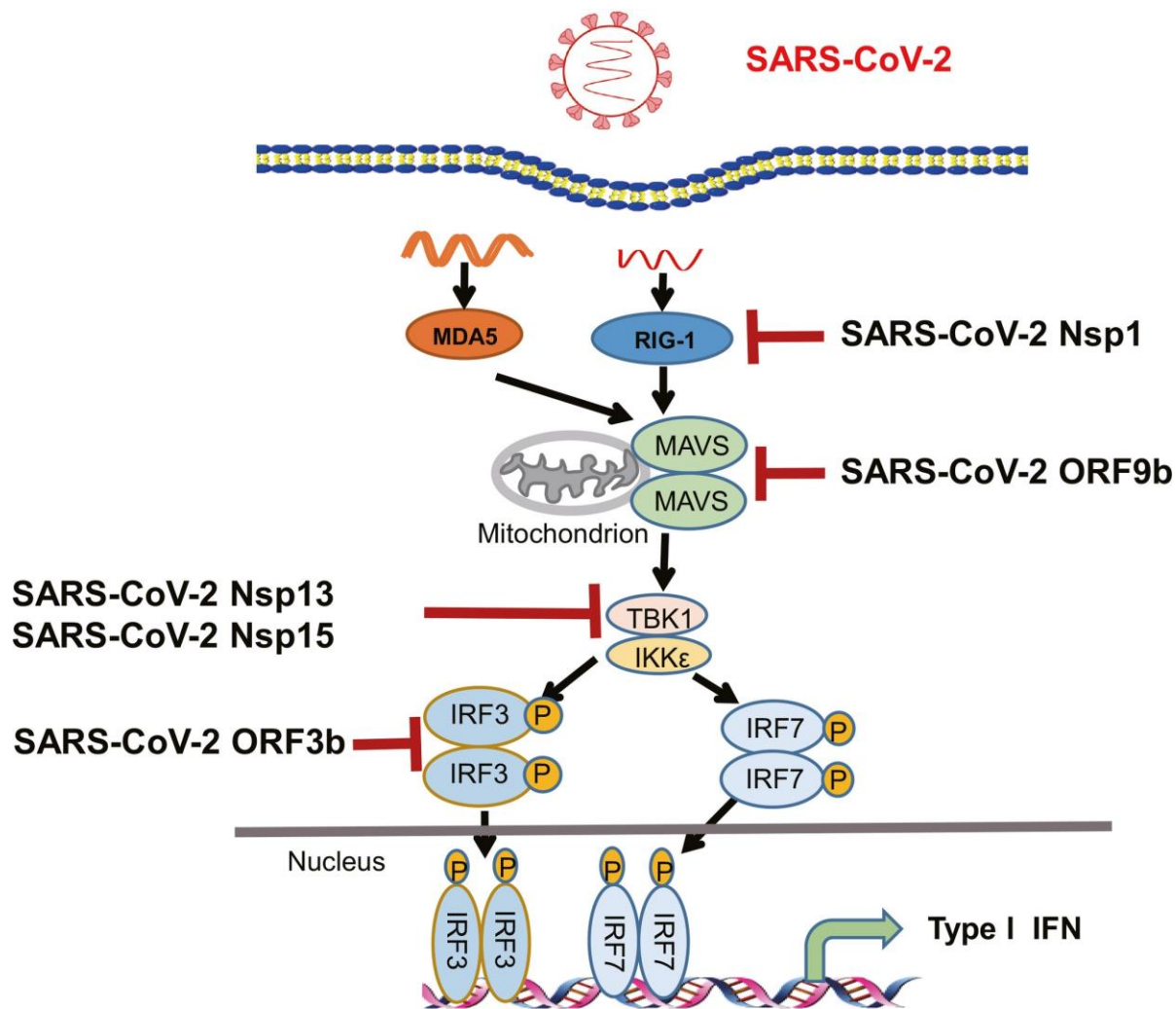


Thoms et al., Science 369, 1249–1255 (2020)

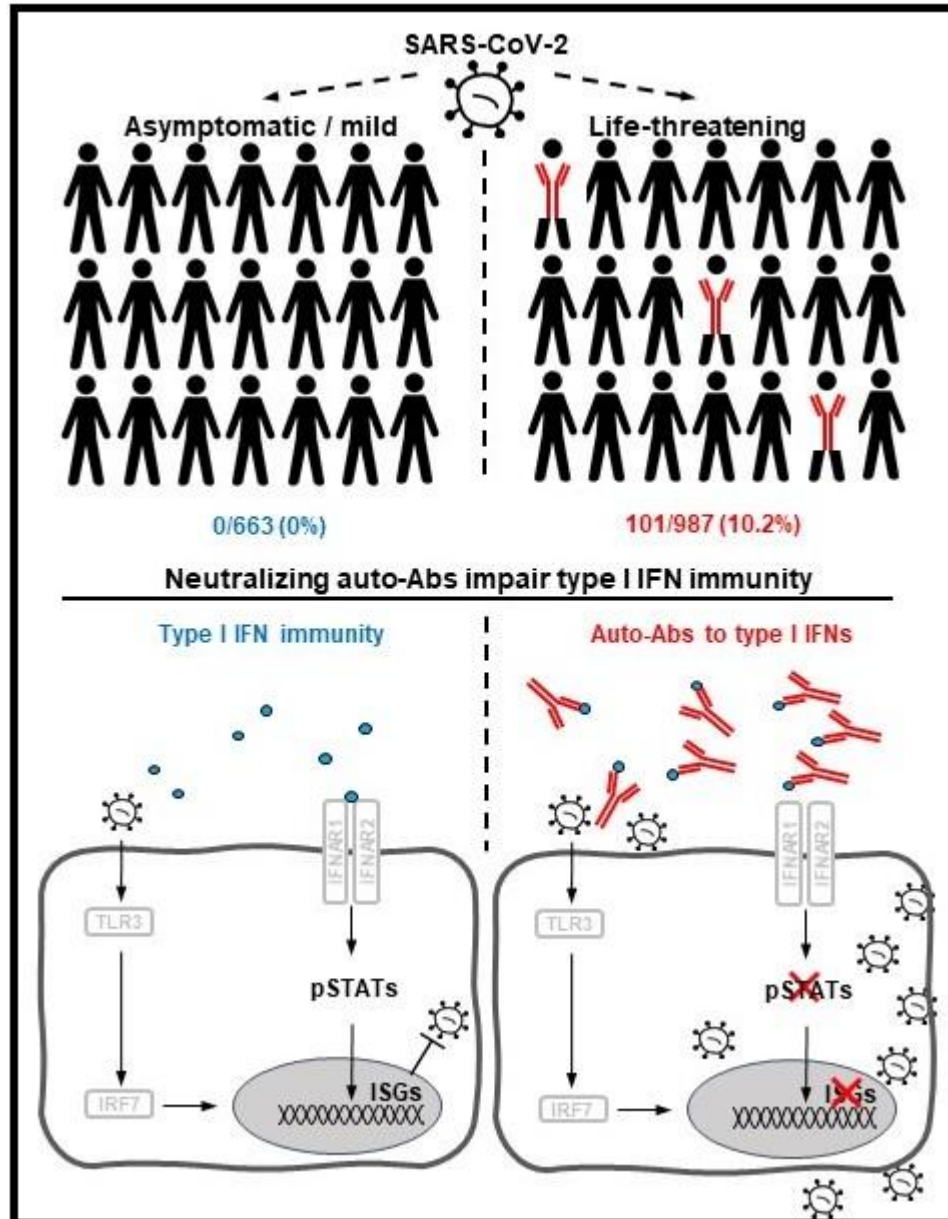


Vann et al., Signal Transduct Target Ther. 5(1):234. (2020)

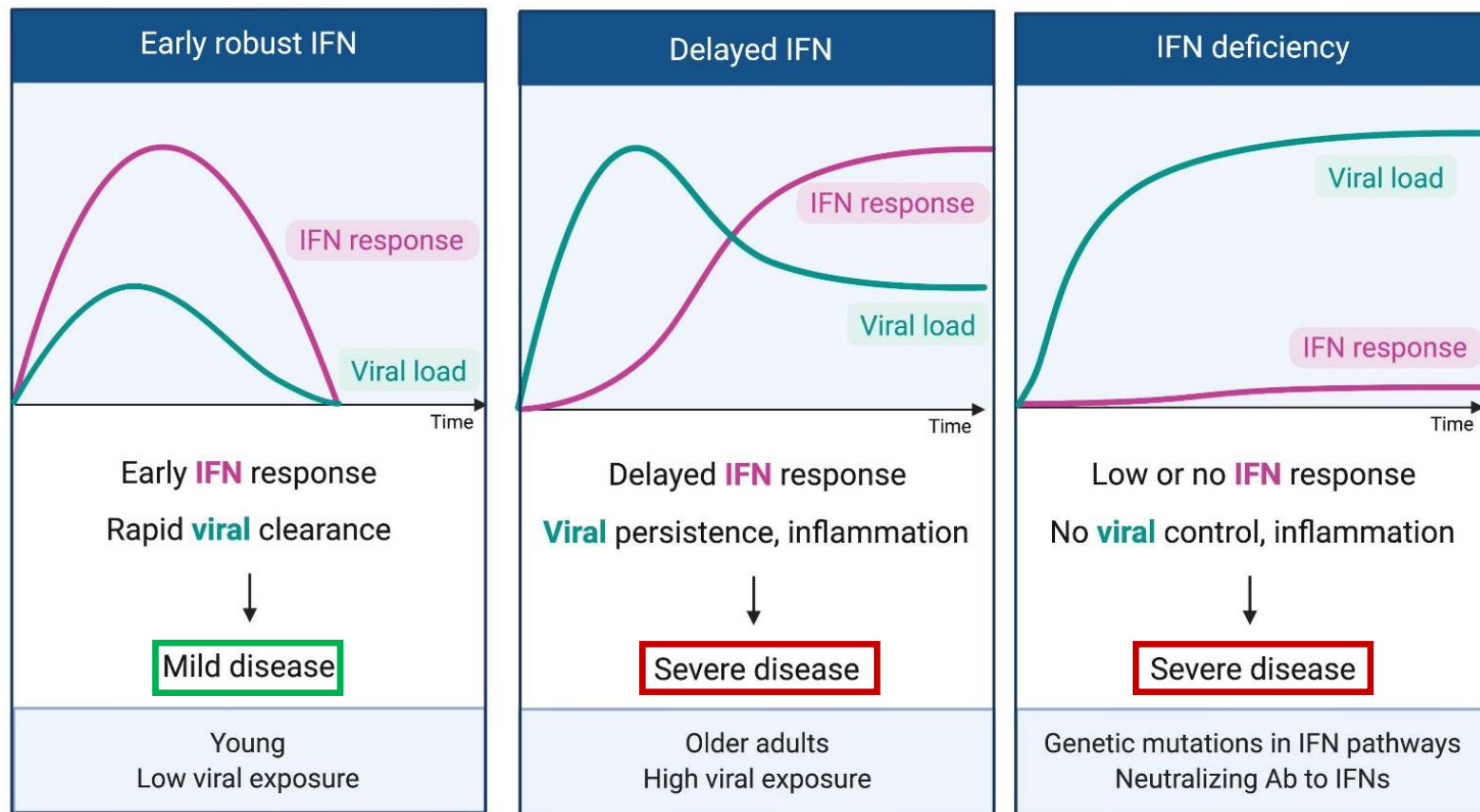
Multipli mehanizmi izbjegavanja aktivacije interferonskih putova



Auto-antitijela na IFN I tijekom COVID-19

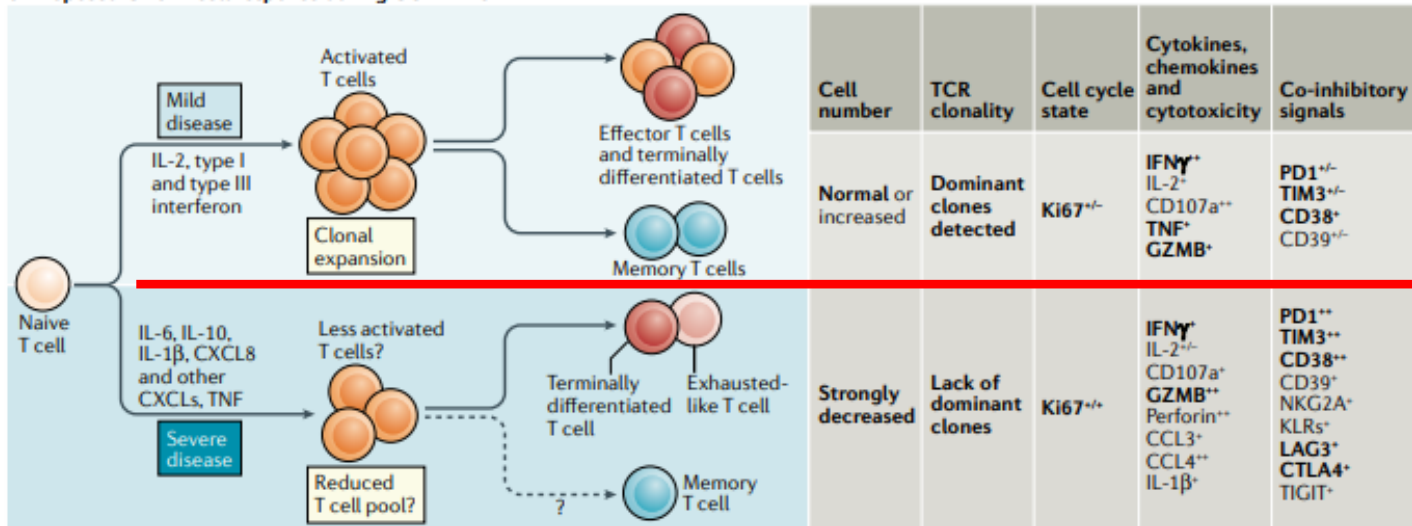


Koje su posljedice narušenog interferonskog odgovora na COVID-19?

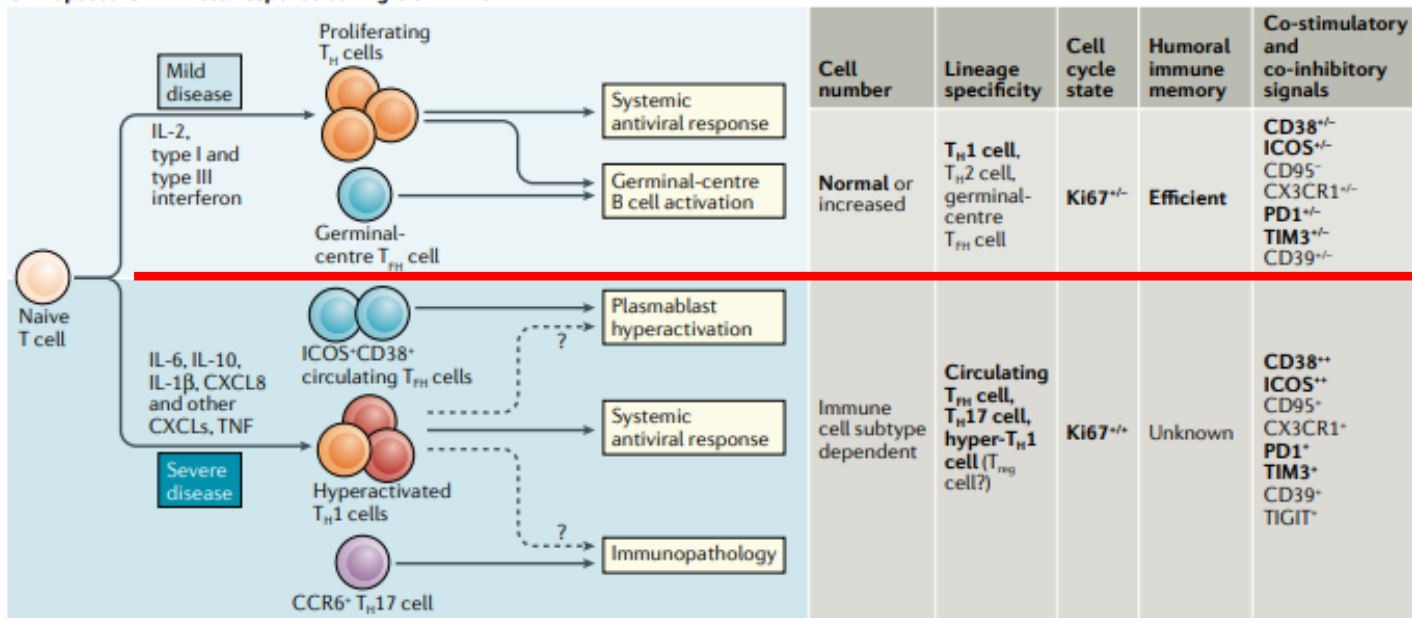


T-limfocitni odgovor kod blagih i teških formi COVID-19

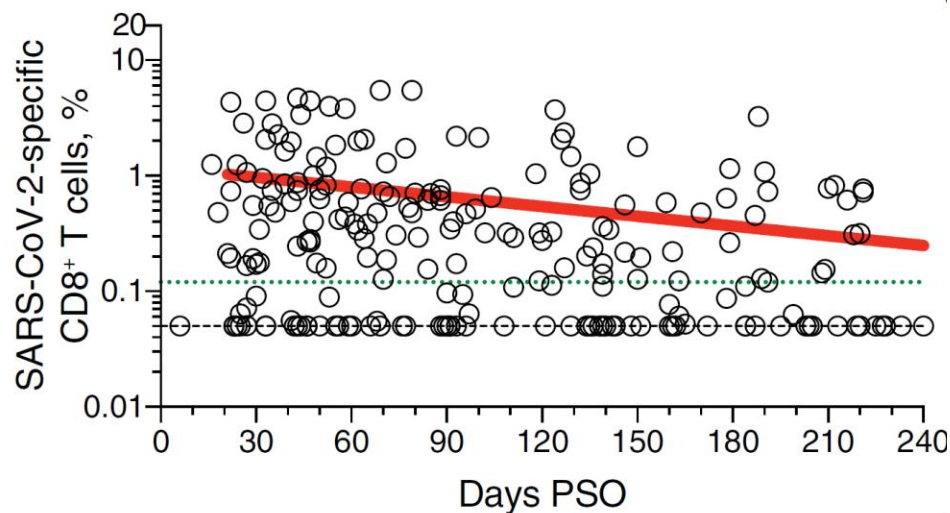
a Proposed CD8⁺ T cell response during COVID-19



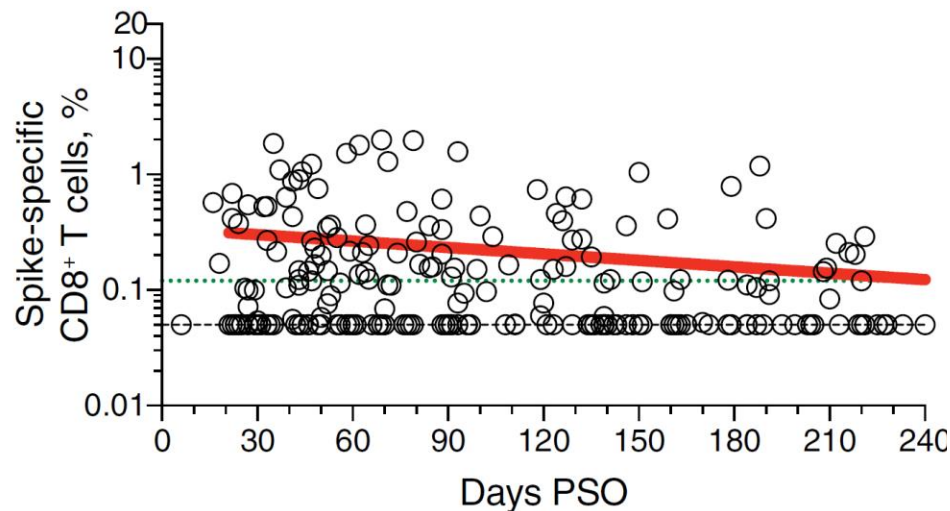
b Proposed CD4⁺ T cell response during COVID-19



SARS-CoV-2 specifični **CD8 T-limfocitni** odgovor

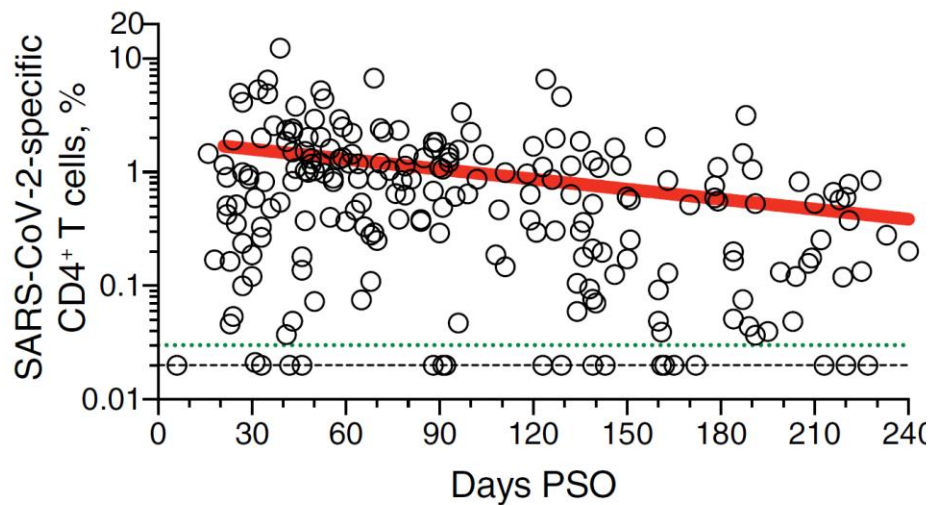


Poseban interes za odgovor limfocita T na protein S virusa SARS-CoV-2, budući da su skoro sva cjeviva utemeljena na proteinu S kao antigenu

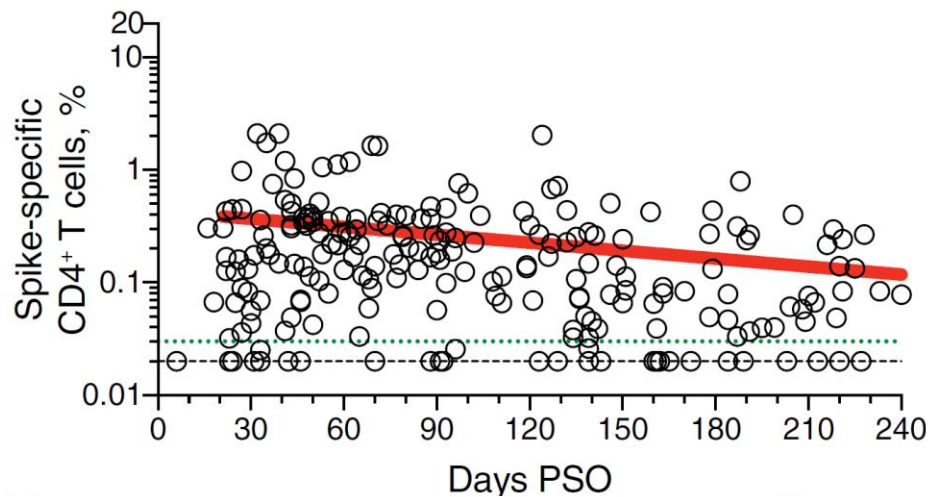


93% blagi oblik bolesti

SARS-CoV-2 specifični CD4 T-limfocitni odgovor



Nađen je CD4 T-limfocitni odgovor na sve proteine SARS-CoV-2 u rekonvalescenata (21/24) - najistaknutiji na S, M i N kao i na ORF3a i nsp3.



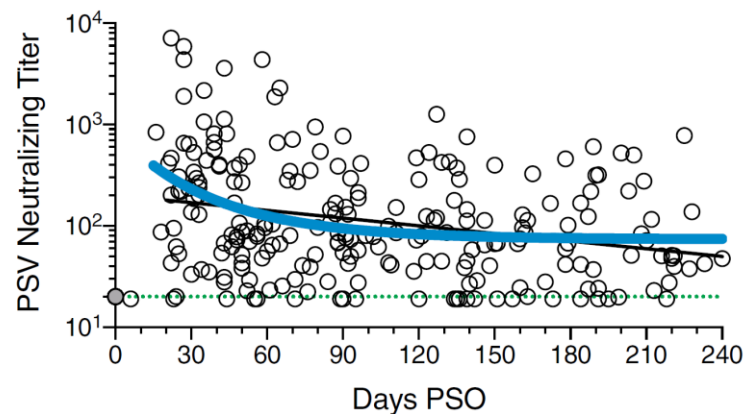
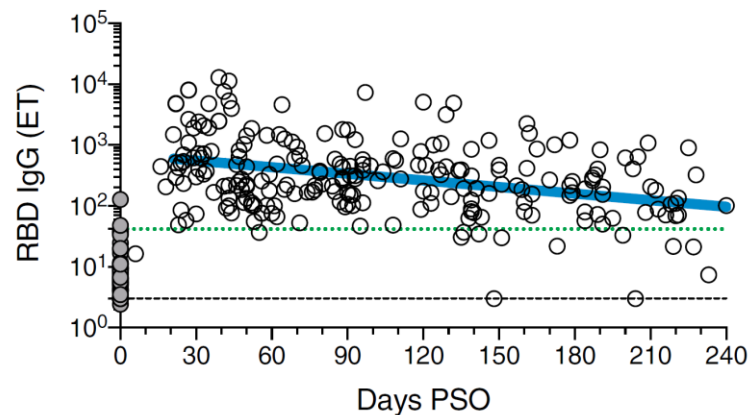
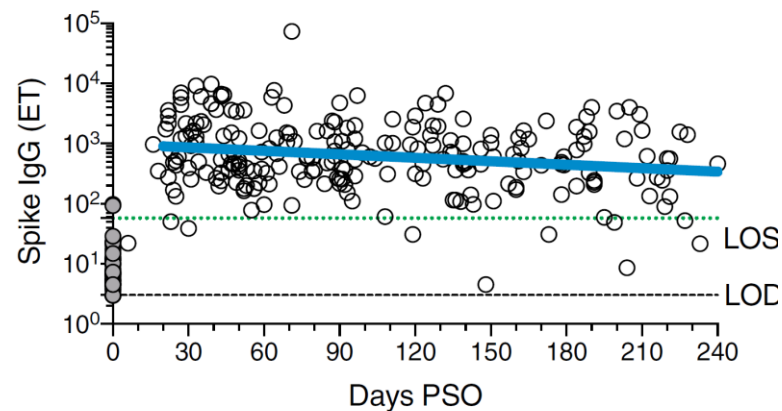
Humoralni odgovor na SARS-CoV-2



Često postavljano pitanje tijekom pandemije je što je s tzv. preformiranim protutijelima i humoralnim odgovorom kod asimptomatskih infekcija i kolika je stvarna prokuženost pučanstva

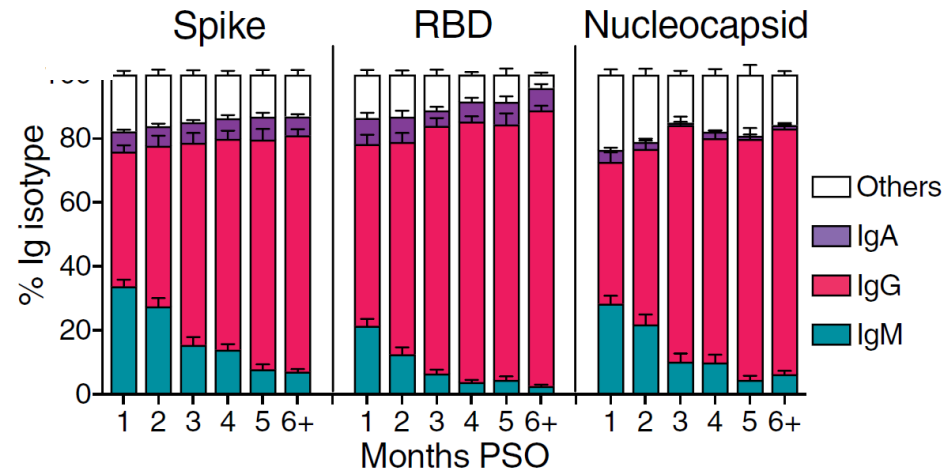
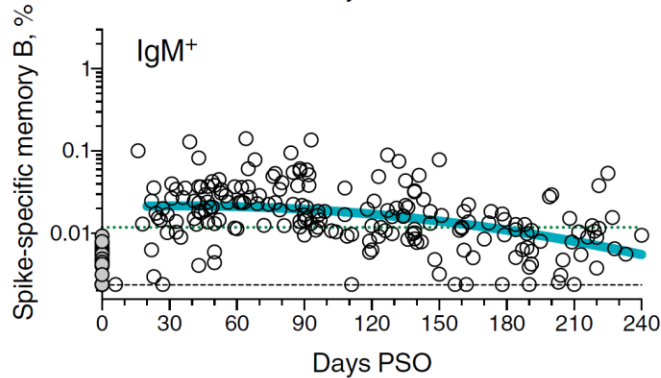
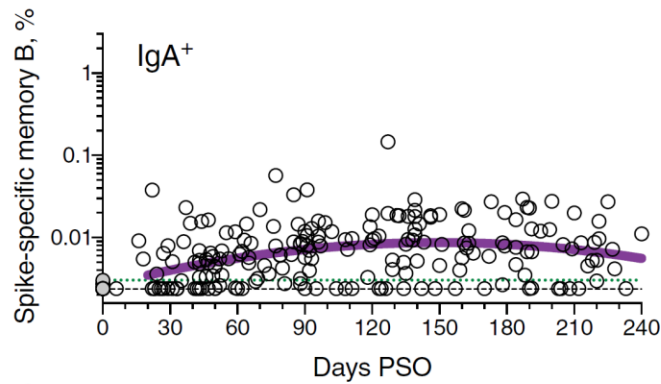
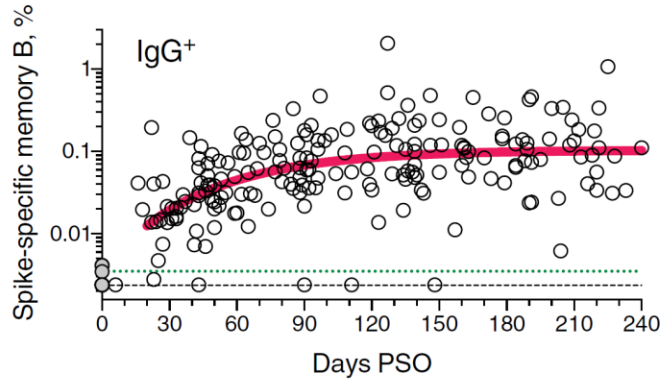
Neutralizirajuća antitijela uglavnom nisu u korelaciji sa smanjenom bolesti COVID-19 što je uočeno i za MERSCoV i samo po sebi nije neočekivano, jer protutijela nisu esencijalna za kontrolu primarne infekcije, već za prevenciju ponovne infekcije.

Kinetika protutijela na SARS-CoV-2



Neutralizirajuća protutijela nastaju na RBD domenu S proteina - dio ključan za vezanje na ACE2 receptor. Međutim, titar neutralizacijskih protutijela u rekonvalescenata relativno je slab

Kinetika SARS-CoV-2 specifičnih memorijskih limfocita B



Stabilnost i heterogenost imunološkog pamćenja 1 i 6-8 mjeseci nakon infekcije sa SARS-CoV-2

~ 1 month

~ 6 months



Nakon 1. mjeseca imamo prisutnost svih komponenata stečenog imuniteta kod većine ispitanika.

Nakon 6-8 mjeseci još uvijek u velike većine ispitanika prisutne barem 4 komponente.

“G” RBD IgG

“B” RBD-specific memory B cells

“4” SARS-CoV-2-specific CD4⁺ T cells

“8” SARS-CoV-2-specific CD8⁺ T cells

“A” Spike IgA

● G+B+4+8+A+

● G+B+4+8-A+

● G+B-4+8-A+

● G+B+4-8-A+

● G+B+4+8+A-

● G+B+4-8+A+

● G-B+4+8-A+

○ 2 Pos

ZAKLJUČCI

- Poremećaj urođene imunosti ključan je za patogenezu COVID-19 i vjerojatno za kvalitetu kasnijeg specifičnog imunološkog odgovora
- Heterogenost je glavna značajka imunološkog odgovora na SARS-CoV-2
- Vrlo je malo vjerojatno da bi mutante SARS-CoV-2 izbjegle imunitet limfocita T, jer je vrlo širok spektar epitopa COVID-19 na koji se induciraju limfociti T
- Individualne razlike uočene tijekom primarne infekcije također se zadržavaju tijekom memorijske faze imunosti
- Još uvijek nije jasno kad netko prestaje biti zaštićen, jer nemamo podatke o korelatima zaštite
- Jesu li, kad i zašto moguće ponovne infekcije?