

**Informează-te doar din surse verificate și sigure!**

# **C****VID-19**

**STUDIU ȘTIINȚIFIC CARE DEMONSTREAZĂ CĂ O  
SINGURĂ DOZĂ DE VACCIN INDUCE UN RĂSPUNS  
IMUN ROBUST LA PERSOANELE CARE ÎN TRECUT AU  
SUFERIT DE BOALA COVID-19**

Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

**Studiu științific care demonstrează că o singură doză de vaccin  
induce un răspuns imun robust la persoanele care în trecut au  
suferit de boala COVID-19**

Un studiu publicat în revista de referință THE LANCET de *Andreas Zollner, Christina Watschinger et al. B and T cell response to SARS-CoV-2 vaccination in health care professionals with and without previous COVID-19* a examinat modul în care vaccinarea împotriva virusului SARS-CoV-2 induce o memorie imună la cei vaccinați care în trecut au fost și nu au fost infectați cu boala COVID-19.<sup>1</sup> Cu acest scop au fost examinate stările imunitare la nivel celular și umoral înainte, în timpul și după imunizarea cu două doze de vaccin BNT162b mRNA (Pfizer-BioNTech) într-o cohortă de 41 lucrători medicali, 14 dintre aceștia au avut o imunitate pre-existentă împotriva virusului SARS-CoV-2.

Pandemia bolii coronavirus 2019 (COVID-19) reprezintă o criză și un pericol fără precedent pentru sistemele de sănătate datorită capacităților limitate a instituțiilor standard de îngrijire medicală și de terapie intensivă. Situația este înrăutățită de scăderea numărului de lucrători medicali datorită infectărilor cu SARS-CoV-2, reglementărilor de carantină precum și epuizării emoționale și fizice.<sup>2</sup> În ultimele luni numeroși lucrători medicali s-au infectat cu boala COVID-19 la locul de muncă fapt care a rezultat în mari lipse de personal medical. Vaccinurile împotriva virusului SARS-CoV-2 sunt în mod curent considerate cea mai bună metodă de a face față acestui pericol de nivel global.

Obținerea unei acoperiri de vaccinare ridicate reprezintă cea mai promițătoare strategie împotriva pandemiei COVID-19 curente. În mai multe țări cantitatea de vaccine disponibile prezintă cel mai mare impediment în obținerea unei acoperiri dorite. Pentru a utiliza într-un mod eficient rezervele limitate de vaccine, Krammer et al. sugerează că o singură doză de vaccin ar putea fi suficientă pentru a induce titruri adecvate de anticorpi la persoanele cu un istoric precedent de boală COVID-19.<sup>3</sup> În concordanță cu această observație, rezultatele studiului curent în baza testului ELISA arată că după o singură doză de vaccin concentrația de anticorpi la persoanele convalescente a fost cu mult mai ridicată decât la persoanele care nu fuseseră infectate cu boala COVID-19 în trecut. În majoritatea cazurilor după o singură doză de vaccin, concentrația de imunoglobulină G specifică RBD (domeniul de legătură a receptorului) la persoanele convalescente a fost mai mare și decât la persoanele care au fost imunizate complet cu vaccin în baza ARN mesager (2 doze de vaccin) dar care nu au fost bolnave cu boala COVID-19. De notat faptul că concentrația de anticorpi indusă de vaccinare era de 10 ori mai mare decât titrurile induse de către infecția cu SARS-CoV-2. Acest fapt a dus la o capacitate de neutralizare îmbunătățită la persoanele convalescente în cadrul testelor de micro-neutralizare (MNT) pe tot parcursul punctelor de observare în timp. Activitatea neutralizantă a crescut după vaccinare la persoanele care nu au fost bolnave cu COVID-19 în trecut, însă nu a atins un nivel al capacității de neutralizare care ar fi comparabil cu persoanele convalescente nevaccinate decât după 2 doze de vaccine. La sfârșitul perioadei de observație capacitatea neutralizantă la subiecții fără istoric de boală COVID-19 a fost de 6 ori mai mică decât la persoanele convalescente vaccinate.

Datele din studiul curent sunt consistente cu rezultatele testelor de microneutralizare (MNT) raportate de studiul de faza a 3-a a vaccinului BNT162b2. În cadrul studiului de faza a 3-a persoanele convalescente nevaccinate au avut titre de neutralizare (NT) de 1:94 în comparație cu NT de 1:360 la persoanele care nu au fost bolnave cu COVID-19 și care

<sup>1</sup> [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00332-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00332-7/fulltext)

<sup>2</sup> Nguyen LH Drew DA Graham MS et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020; 5: e475-ee83

<sup>3</sup> Krammer F Srivastava K Alshammary H et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1372-1374

au fost vaccinate complet (2 doze).<sup>4</sup> De notat că această creștere de până la 3-4 ori corespunde cu datele din studiului curent unde vaccinarea pacienților fără antecedent de boală COVID-19 a rezultat într-o capacitate de neutralizare de aproape 3 ori mai mare decât la persoanele nevaccinate care au fost bolnave de boala COVID-19. Datorită lipsei unui standard internațional la momentul elaborării raportului studiului de faza a 3-a pentru BNT162b2, Pfizer-BioNTech nu au reușit să raporteze datele de neutralizare în unități internaționale.<sup>5</sup> În studiul curent se raportează rezultatele MNT în urma vaccinării cu BNT162b2 în IU/mL (unități internaționale pe mililitri) și deci este posibilă comparația între mai multe teste pentru studiile viitoare. Utilizând datele despre neutralizare raportate în mod precedent de la 438 pacienți convalescenți<sup>6</sup> a fost posibilă validarea și confirmarea datelor pentru a compara capacitatea de neutralizare indusă de infecția naturală în comparație cu cea indusă de vaccin.

Derivațiile antigenice ale virusului SARS-CoV-2 duc la apariția unor noi variante virale care se răspândesc rapid, dintre acestea, varianta delta pare să fie cea mai periculoasă până în prezent.<sup>7</sup> Multe dintre aceste mutații ale genei *spike* duc la o rezistență a virusului față de anticorpii neutralizanți.<sup>8</sup> Acumularea acestor mutații ar putea dezvolta virusul SARS-CoV-2 astfel încât mai multe noi variante s-ar putea eschiva de la măsurile profilactice curente care țintesc în mod particular proteina virală Spike. Răspândirea necontrolată a virusului ar putea în mod eventual duce la o acumulare critică de mutații care în consecință ar face necesară urmărirea, supravegherea și adaptarea la noile variante virale. Fapt care indică necesitatea controlului transmiterii virale și atingerea unei imunități adecvate în rândul populației. Rapoartele de reinfectări și infectări cu virusul după vaccinarea împotriva SARS-CoV-2 au pus întrebarea necesității a unei a 3-a doze adiționale pentru persoanele deja vaccinate complet. Dat fiind faptul că neutralizarea *in vitro* pare să fie cel mai bun surrogat pentru protecția imună<sup>9</sup>, în baza datelor din studiul curent o singură doză de vaccin induce o protecție suficientă la persoanele care au fost deja infectate cu boala COVID-19. Rămâne de văzut cât timp această protecție poate dura. Rezultatele curente indică necesitatea unor studii în continuare pentru a determina dacă este necesară și când este necesară o a doua doză de vaccin pentru persoanele care deja au fost bolnave cu boala COVID-19.

În afara răspunsului imun cu anticorpi, infecțiile virale și vaccinele provoacă un răspuns specific-viral al limfocitelor T.<sup>10</sup> Un studiu recent a detectat o memorie imunitară de lungă durată de limfocite T imune specifice pentru virusul original SARS-CoV la 17 ani după infecția inițială. De notat că aceste limfocite T specifice pentru virusul SARS-CoV erau aproape în mod exclusiv împotriva proteinei N.<sup>11</sup> Acest fapt a determinat necesitatea testării imunității celulare în cadrul studiilor. Testarea imunității celulare se face de obicei

<sup>4</sup> Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR et al. Safety and immunogenicity of two RNA-Based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J ed.* 2020; 383: 2439-2450

<sup>5</sup> Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR et al. Safety and immunogenicity of two RNA-Based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J ed.* 2020; 383: 2439-2450

<sup>6</sup> Farcet MR, Karbiener M, Schwaiger J, Ilk R, Kreil TR. Rapidly Increasing SARS-CoV-2 Neutralization by Intravenous Immunoglobulins Produced from Plasma Collected During the 2020 Pandemic. *J Infect Dis.* 2021;

<sup>7</sup> Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR et al. Safety and immunogenicity of two RNA-Based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J ed.* 2020; 383: 2439-2450

<sup>8</sup> Wang P, Nair MS, Liu L et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021; 593: 130-135

<sup>9</sup> Baum A, Fulton BO, Wloga E et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020; 369: 1014-1018

<sup>10</sup> Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021; 27: 1205-1211

<sup>11</sup> 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.* 2020; 584: 457-462

utilizând citometria în flux sau ELISPOT necesitând izolarea și expansiunea celulelor imune primare<sup>12</sup>, acest proces în mod probabil denaturează situația *in vivo* și limitează valoarea de diagnostic a imunității celulare. Pentru a evita aceste probleme, în cadrul studiului curent a fost standardizat un test de eliberare a interferonului gamma (IGRA) pentru proteina *spike* și pentru proteinele nucleocapside cu un timp de incubare pre-definit. În concordanță cu starea serologică, imunitatea pre-existentă a fost asociată cu concentrații ridicate de citokine în secvența întreagă a glicoproteinei *spike* (pepS) analizată prin IGRA. Aceste date coincid cu rezultatele recent publicate de către Prendecki et al., aceștia au raportat rezultate în urma unui test ELISpot pentru proteina *spike* în care persoanele convalescente vaccinate au demonstrat un număr ridicat de unități de puncte formatoare de pete după o singură doză de BNT162b2.<sup>13</sup>

În baza testului pepN (secvența întreagă a fosfoproteinei nucleocapside) IGRA la toți pacienții convalescenți care au fost vaccinați s-au observat concentrații ridicate de interferon gama IFN- $\gamma$ . Deși numărul de limfocite T specifice pentru nucleocapside nu a fost crescut prin vaccinarea împotriva proteinei *spike*, la persoanele cu un istoric de boală COVID-19 stimularea pepN a provocat un răspuns similar de interferon gama ca și la pepS IGRA, fapt care indică numere comparabile de limfocite T specifice pentru nucleocapside și proteina *spike*.

Aceste rezultate indică faptul că proteina nucleocapsidă a virusului SARS-CoV-2 reprezintă un stimul puternic pentru limfocitele T și este necesară studierea în continuare pentru a dezvolta vaccine împotriva acestei proteine ca și o țintă adițională. În același timp, apar tot mai multe dovezi care indică predispunerea proteinei *spike* de a se eschiva de la răspunsul imunitar așa cum s-a observat în variantul viral Sud-African B.1.351 sau 501Y.V2.<sup>14 15</sup> În contrast, gena nucleocapsidă pare să fie mai stabilă și mai conservată, motiv pentru care N proteina trebuie luată în considerare în plus la secvențele legate de gena *spike* ca și o țintă promițătoare pentru viitoare vaccine.<sup>16 17</sup> Conceptul de a adapta vaccinele pentru a stimula limfocitele T într-un mod mai eficient pare să fie o cale promițătoare, două studii recente au furnizat dovezi că persoanele infectate cu virusul SARS-CoV-2 generează limfocite T specifice împotriva la cel puțin 15-20 fragmente diferite de proteine coronavirus intracelulare și de suprafață și nu au țintit regiunile care au mutat în 2 variații mutate recent.<sup>18 19</sup> În contrast cu anticorpilor care în mod teoretic induc o "imunitate sterilizatoare" prin blocarea epitopilor din interiorul RBD (domeniul receptorului de legare).<sup>20</sup> Imunitatea prin limfocite T este în mod probabil importantă în perioada inițială a infectării, contribuind la controlul coronavirusurilor, fapt care duce la desfășurări a bolii în forme mai ușoare și reduce riscul de contagiune.

<sup>12</sup> Mazzoni A Di Lauria N Maggi L et al. First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in recovered COVID-19 subjects. *J Clin Invest*. 2021;

<sup>13</sup>Prendecki M Clarke C Brown J et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet North Am Ed*. 2021; 397: 1178-1181

<sup>14</sup> Moschen AR. IBD in the time of corona - vigilance for immune-mediated diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 529-530

<sup>15</sup>Chen RE Zhang X Case JB et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. 2021;

<sup>16</sup> Supasa P Zhou D Dejnirattisai W et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell*. 2021;

<sup>17</sup> Dutta NK Mazumdar K Gordy JT. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: a Target for Vaccine Development. *J Virol*. 2020; 94 (e00647-20)

<sup>18</sup> Ahlén G Frelin L Nikouyan N et al. The SARS-CoV-2 N Protein Is a Good Component in a Vaccine. *J Virol*. 2020; 94

<sup>19</sup> 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. *Cell Rep Med*. 2021; 2100204

<sup>20</sup> Donal TS Adam CH Javier G-J et al. *Research Square*. 2021;

În concluzie, datele prezentate în detaliu în cadrul studiului oferă dovezi că starea serologică SARS-CoV-2 modulează într-un mod puternic imunologia vaccinului. Aceste date coroborează rezultatele recente care sugerează că o singură doză de vaccin în baza ARN mesager induce un răspuns imun robust la persoanele convalescente. A fost posibilă compararea cantitativă a limfocitelor reactive spike și nucleocapside și sublinierea importanței N proteinei care reprezintă un puternic stimulant celular al limfocitelor T. În contextul noilor variante virale cu mutații *spike*, N proteina foarte stabilă și conservată devine o țintă adițională de mare interes pentru vaccine.

