Image not found or type unknown

Nowe warianty SARS-CoV-2 i odporność: aktualny stan wiedzy

Wieściom o identyfikacji nowych wariantów SARS-CoV-2 towarzyszy ogromne zamieszanie medialne - podawane informacje są ze sobą sprzeczne, sensacyjne, powodują niepokój. Eksperci z inicjatywy #NaukaprzeciwPandemii podsumowują, co obecnie wiadomo nt. potencjalnego ich wpływu na odporność ozdrowieńców i skuteczność szczepionek.

Najwięcej emocji w ostatnim czasie budzą **trzy warianty**, tzw. brytyjski (B.1.1.7), afrykański (B.1.351 lub 501Y.V2), a niedawno - brazylijski (B.1.1.248). Kwestią czasu jest, kiedy pojawią się kolejne. Wszystkie charakteryzują się specyficznym dla siebie układem mutacji sensownych - tzn. takich, które prowadzą do pojedynczych zmian w układzie aminokwasów w poszczególnych białkach wirusa. Z punktu widzenia odporności, zarówno ozdrowieńców jak i osób zaszczepionych, zdecydowanie najistotniejsze są zmiany zachodzące w białku S (popularnie nazywanym "kolcem"), gdyż to ono jest dla wirusa kluczem do drzwi ludzkiej komórki i to wobec niego wyzwalana jest odporność po przyjęciu szczepionki. Wymienione powyżej trzy warianty odznaczają się różnymi mutacjami tego białka. Najwięcej uwagi przyciąga ta znana jako N501Y, która występuje u wszystkich trzech oraz E484K, charakterystyczna dla wariantu afrykańskiego i brazylijskiego. Większość osób, które już przechorowały COVID-19, nie była zakażona wersjami SARS-CoV-2 posiadającymi te mutacje.

Szczepionki - zarówno mRNA (np. BioNTech/Pfizer i Moderna) oraz wektorowe (np. AZD1222 AstraZeneca) - nie kodują białka S z uwzględnieniem tych mutacji.

Czy zatem nowe warianty mogą wywoływać reinfekcje i zmniejszać skuteczność szczepionki? Krótka odpowiedź brzmi: dokładnie nie wiadomo, ale wstępne dane wskazują, że niekoniecznie, a decyzji o szczepieniu nie warto odraczać. Niemal natychmiast po ich wykryciu i opisaniu natury mutacji ruszyły badania eksperymentalne, mające odpowiedzieć na te pytania. Obecnie obserwujemy wysyp wyników części z nich, przede wszystkim w formie tzw. preprintów, czyli prac nie poddanych jeszcze rygorystycznej ocenie w czasopiśmie naukowym.

Dlaczego na razie nie można wyciągać z nich definitywnych konkluzji? Prowadzone badania, których celem jest sprawdzenie, czy nowe warianty mogą mieć wpływ na odporność ozdrowieńców i osób zaszczepionych, skupiły się w pierwszej kolejności na tzw. testach neutralizacji. Są to badania eksperymentalne, prowadzone na liniach komórkowych, które mają na celu określenie, w jakim stopniu przeciwciała są w stanie uniemożliwiać wirusowi zakażenie.

Do medium hodowlanego dodaje się w kolejnych rozcieńczeniach surowicę osób, które przechorowały COVID-19, bądź zaszczepionych dwiema dawkami - i sprawdza się, jak obecność poszczególnych mutacji lub ich układów wpływa na zdolność unieszkodliwiania wirusa. W tym celu można wykorzystać wyizolowany wariant SARS-CoV-2 albo cząstki tzw. pseudowirusów - retrowirusów, które potrafią zintegrować glikoproteiny innych wirusów. W tym przypadku tą glikoproteiną jest oczywiście białko S koronawirusa w wersji odpowiadającej poszczególnym wariantom lub odzwierciedlającą rezultat poszczególnych mutacji sensownych.

W przypadku wariantu brytyjskiego B.1.1.7 przeprowadzono trzy istotne z tego punktu widzenia analizy. W pierwszej testowano surowicę od 20 osób szczepionych dwoma dawkami preparatu Pfizer/BioNTech wobec pseudowirusa z białkiem odzwierciedlającym mutację N501Y. Jest to jedna z

najważniejszych (choć nie jedyna) mutacja tego wariantu, która prawdopodobnie umożliwia bardziej ścisłe wiązanie białka S z receptorem na powierzchni ludzkiej komórki - a zatem możliwe, że to właśnie ona odpowiada za to, że wariant ten jest bardziej zakaźny (wg aktualnych danych epidemiologicznych z Wielkiej Brytanii – o ok. 30 proc.). W teście neutralizacji obecność tej mutacji prowadziła do nieistotnego biologicznie obniżenia skuteczności działania przeciwciał, które wciąż zachowywały zdolność unieszkodliwiania wirusa.
Podobne rezultaty uzyskano w badaniu, w którym zrekonstruowano całe zmienione białko S wariantu brytyjskiego i ponownie wykorzystano surowicę pochodzącą od 16 zaszczepionych osób. Ograniczeniem tej analizy jest m.in. wykorzystanie do porównania efektów surowicy wobec pseudowirusa z wersją białka S bez mutacji D614G. Ta mutacja stwierdzona została u SARS-CoV-2 na przełomie stycznia i lutego 2020 r., zwiększyła zakaźność wirusa i w związku z tym jest dziś obecna niemal we wszystkich znanych wariantach. W innym badaniu, w którym wykorzystano pseudowirusa z białkiem S odzwierciedlającym mutację D614G, stwierdzono istotnie obniżoną neutralizację dla przeciwciał w surowicy pobranej tylko od szczepionych osób w wieku powyżej 80 lat. Problem w tym, że próbki pobierano po podaniu pierwszej dawki szczepionki Pfizer/BioNTech – nie można więc wyciągać żadnych wniosków z takich obserwacji, bo przecież optymalny poziom odporności uzyskuje się dopiero 7 dni po 2. dawce szczepienia.
Wreszcie wczoraj opublikowano wyniki badań dla surowicy pobranej od osób zaszczepionych dwiema dawkami preparatu Moderny w ramach pierwszej fazy klinicznej. Nie zaobserwowano jakiegokolwiek istotnego wpływu na neutralizację pseudowirusa, z pełnym zestawem mutacji wariantu B.1.1.7. I to jest świetna wiadomość.
Znane są również pierwsze wyniki podobnych badań przeprowadzonych dla wariantu afrykańskiego B.1.351. W jednym z nich sprawdzono poziom neutralizacji wyizolowanego wirusa dla surowicy pobranej od sześciu ozdrowieńców. Jak stwierdzono, niektóre próbki radziły sobie lepiej, inne gorzej, ale zasadniczo poziom neutralizacji był znacząco niższy. W innym badaniu wykorzystano pseudowirusa odzwierciedlającym mutacje białka S, charakterystyczne dla wariantu B.1.351. Wyższy stopień neutralizacji stwierdzono w przypadku osób, które wymagały hospitalizacji z powodu COVID-19 - co nie jest zaskoczeniem, bo na ogół wyższy poziom przeciwciał obserwuje się u pacjentów z cięższym przebiegiem zakażenia. Niemniej niemal połowa ze wszystkich badanych próbek surowicy (21 z 44) charakteryzowała się brakiem jakiejkolwiek aktywności tego typu.
Znane są już wyniki pierwszych analiz z udziałem surowicy osób zaszczepionych dwoma dawkami preparatu Pfizer/BioNTech lub Moderny. Jak wynika z testów neutralizacji z udziałem wirusa z białkiem zmodyfikowanym przez mutacje N501Y, E484K lub układem K417N:E484K:N501Y (charakterystycznym dla wariantu afrykańskiego), przeciwciała zachowywały zdolność neutralizacji – to dobra wiadomość. Spadła jedynie jej siła - po prostu unieszkodliwienie obserwowano przy niższym niż normalnie rozcieńczeniu surowicy. Podobne rezultaty zaobserwowano w innym badaniu, w którym analizowano neutralizacyjny wpływ surowicy pobranej od osób zaszczepionych dwiema dawkami preparatu Moderny w ramach badania pierwszej fazy. Wykorzystano w tym celu pseudowirusa z pełnym zestawem zmian białka S, występującym w wariancie afrykańskim. Ponownie neutralizację obserwowano, ale przy niższym rozcienczeniu surowicy. Osoby zaszczepione powinny zatem zachować możliwość unieszkodliwiania tego wariantu na drodze działania przeciwciał.
Niektóre z powyższych wyników mogą się wydawać wielu osobom niepokojące. Dlatego należy zauważyć, że testy neutralizujące odzwierciedlają tylko i wyłącznie działanie wybranych przeciwciał obecnych w surowicy ozdrowieńców bądź osób zaszczepionych. Choć są to badania potrzebne, należy je traktować jako wstępne i nierozsądne byłoby wykorzystywanie ich jako definitywnych wniosków na temat odporności na COVID-19.

- Po pierwsze, testy neutralizacji przeprowadza się w laboratorium, a ich wyników nie można bezpośrednio przenosić na organizm

człowieka. Nie jest jednoznacznie określony poziom graniczny poniżej, którego można wnioskować o tym, że działanie przeciwciał wyprodukowanych u ozdrowieńców i zaszczepionych będzie ograniczone. Ponadto większość testów wykorzystuje jedynie pseudowirusa, który posiada zintegrowane białko S koronawirusa. Innymi słowy: niekoniecznie w pełni odzwierciedla to rzeczywiste efekty działania przeciwciał w obecności SARS-CoV-2.

- Po drugie, nabyta odpowiedź immunologiczna bazuje również, a być może przede wszystkim, na limfocytach T-cytotoksycznych, które mają zdolność niszczenia zainfekowanych komórek. Takie limfocyty występują zarówno u ozdrowieńców jak i osób zaszczepionych. Nie ma na tę chwilę dowodów, by nowe warianty SARS-CoV-2 znosiły ich skuteczność.
- Po trzecie, testy neutralizacyjne nie określają roli, jaką odgrywają komórki B pamięci. Ich funkcją jest przechowywanie informacji dotyczących konkretnych antygenów, w tym przypadku - białek wirusa (a u osób zaszczepionych - tylko białka S) i uruchamianie procesu ponownej, szybkiej produkcji przeciwciał w przypadku pojawienia się wirusa w organizmie.
- Z badań opublikowanych niedawno na łamach "Nature" wynika, że liczba tych komórek nie zmienia się przez przynajmniej 6 miesięcy po przejściu COVID-19. Co więcej, po kilku miesiącach potrafią one wyprodukować przeciwciała, które skutecznie odpowiadają na zmiany w białku S, wynikające z mutacji takich jak E484K. Dzieje się tak za sprawą pęcherzykowych komórek dendrytycznych, które znajdują się w grudkach rozrodczych tkanki limfatycznej. Ich rolą jest prezentowanie obcego antygenu, np. białka S koronawirusa, przez długi czas i wysyłanie sygnałów chemicznych przywołujących limfocyty B. Te z kolei mogą się wówczas "szkolić" w zakresie produkcji i selekcji nowych i usprawnionych przeciwciał, również takich, które mogą sobie poradzić z nowymi mutacjami koronawirusa. Powyższe obserwacje poczyniono u ozdrowieńców, ale istnieją wszelkie podstawy by sądzić, że podobny mechanizm ma miejsce u osób zaszczepionych. Być może jest nawet bardziej skuteczny w obliczu nowych wariantów, gdyż po podaniu szczepionki powstawać będą komórki B pamięci przechowujące tylko informacje o białku S, a nie innych białkach SARS-CoV-2. Wymaga to jednak dalszych badań.
- Po czwarte, testy neutralizujące, jak wskazuje nazwa, badają tylko

działanie przeciwciał bezpośrednio unieszkodliwiających wirusa. By były one do tego zdolne, muszą atakować domenę wiążącą receptor, najważniejszy region białka S w mechanizmie zakażenia komórki. Układ odporności produkuje jednak przeciwciała nieneutralizujące, które mają możliwość wiązania innych obszarów tego białka. Choć nie są w stanie powstrzymać infekcji komórki to pełnią funkcję ochronną poprzez różne mechanizmy odpornościowe takich jak zależna od przeciwciał cytotoksyczność komórkowa i fagocytoza. W badaniach afrykańskiego wariantu stwierdzono obecność takich przeciwciał i efektywne wiązanie przez nie różnych regionów białka S.

Podsumowując:

1. Testy neutralizacji przeprowadzono na niewielkich liczbach próbek obserwując zróżnicowane reakcje, jednak w większości przypadków odnotowano spadek zdolności unieszkodliwiania wirusa z białkiem zmienionym na drodze nowych mutacji - zwłaszcza w przypadku tzw. wariantu afrykańskiego. Spadek ten polegał na neutralizacji w obecności niższym niż normalnie stężeń surowicy, jednak wciąż był stwierdzany. W praktyce nie można więc wykluczyć, że w warunkach rzeczywistych nie będzie on miał żadnego wpływu na skuteczność szczepionki.
2. Wyników testów neutralizacji przeprowadzanych na próbkach surowicy nie da się bezpośrednio ekstrapolować na efekty na poziomie całego organizmu. Na ich podstawie można jedynie scharakteryzować wycinek całego spektrum mechanizmów, którym posługuje się układ immunologiczny
3. Nie ma dowodów na to, że nowe mutacje znoszą działanie limfocytów T-cytotoksycznych eliminujących zakażone wirusem komórki. Wymaga to jednak zbadania.
4. Badania przeprowadzone na ozdrowieńcach wskazują, że "ewolucja" przeciwciał zachodząca z czasem w komórkach B pamięci pozwala na wyprodukowanie wyselekcjonowanych i nowych przeciwciał, które mogą neutralizować wersje białka S zmienione przez mutacje. Wymaga to jednak potwierdzenia u osób zaszczepionych.
5. Potrzebne są dalsze badania, prowadzone na większych grupach próbek, obejmujących działanie limfocytów T i B.
6. Na chwilę obecną nie ma podstaw, by wnioskować, że będące w użyciu szczepionki mRNA są nieskuteczne w stosunku do nowych wariantów. Możliwe jednak, że nowe warianty mogą zmniejszyć ich

skuteczność, która wyjściowo jest jednak bardzo wysoka (ok. 95 proc.)

7. Badania będą kontynuowane, podobnie jak monitoring mutacji i wariantów SARS-CoV-2. W przypadku pojawienia się, dowodów, że jakiekolwiek mutacje/warianty istotnie znoszą skuteczność szczepionki, możliwe będzie bardzo szybkie wyprodukowanie ich nowych wersji.
8. Nawet szczepionka o ograniczonej skuteczności, która nie zabezpiecza przed zakażeniem, ale łagodzi przebieg kliniczny choroby i redukuje ryzyko śmierci istotnie przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji zdrowotnej na całym świecie. Zwlekanie z decyzją o zaszczepieniu to dawanie szansy wirusowi, by w sposób niekontrolowany rozprzestrzeniał się dalej, a co za tym idzie – mutował.

Inicjatywę wspiera m.in. Naczelna Izba Lekarska, a wśród autorów białej księgi o szczepieniach, powstałej w ramach akcji, jest Prezes Naczelnej Rady Lekarskiej Andrzej Matyja.
Więcej o inicjatywie TUTAJ.