

Korsreagerande antikroppar vid covid-19 behöver studeras

Coronavirus indelas i fyra genus: alfa-, beta-, gamma- och delta-coronavirus, varav de två första ger infektion hos människa. Till alfakoronavirus hör förkylningsvirusen 229E och NL63, till betacoronavirus hör förkylningsvirusen OC43 och HKU1 samt sars-cov-1, sars-cov-2 och mers-cov. 229E och OC43 upptäcktes på 1960-talet, de övriga på 2000-talet. OC43 står för merparten av förkylningar orsakade av coronavirus. Dess genom är sekvenserat från flera isolat under 2000-talet. Viruspartikeln byggs upp av S (spike), M (membrane), E (envelope) och N (nucleocapsid)-proteiner.



Per Juto, pensionerad överläkare, adjungerad professor i klinisk virologi, Umeå universitet
 ● per.juto@gmail.com

Antikroppstest. I nuvarande test är antigenet uttryckt med DNA-teknik från generna för S- eller N-protein eller båda. S-protein består av två subenheter, och i de flesta test används S1, eftersom den ger upphov till det protein på virustaggen som binder till ACE-2-receptorn på cellytan. Antikroppar mot S1 är neutraliserande och ger immunitet. Valet av antigen betingas också av specificitet för sars-cov-2 för att undvika korsreaktivitet med andra coronavirus.

Studier. I en stor isländsk studie fann man att 91 procent av 1237 PCR-positiva sjukhusvårdade patienter var seropositiva med pan-Ig-test [1]. I en studie från Göteborg utfördes IgG-bestämning hos 47 inneliggande patienter, varav 15 svårt sjuka och 32 med lindriga symtom. De 15 med svår sjukdom hade alla ett IgG-svar med S1- och N-baserade test, medan 3 av de 32 med

lindrig sjukdom var seronegativa. Hos dessa 3 gjordes klassiskt neutralisationstest med positivt utfall hos alla [2]. Sammanfattningsvis har standardtesten hög sensitivitet och specificitet hos svårt sjuka och även hos de med lindriga infektioner, men kvarstår gör det faktum att en

andel (5-10 procent) inte får ett påvisbart antikroppssvar trots lång uppföljning. Anmärkningsvärt är också att antikroppssvaret är fördröjt jämfört med andra virusinfektioner. Antikroppsanalyserna har stort värde för att följa spridningen av infektionen i populationen. Andelen seropositiva av testade i Region Stockholm var i början av hösten omkring 15 procent, enligt Folkhälsomyndighetens veckorapporter, för att stiga markant under den andra vågen till drygt 40 procent i januari-februari i år. Deltagandet i dessa studier är inte baserat på slumpmässigt urval.

I en studie från Karolinska institutet undersökte man T-cellssvar hos blodgivare och patienter och exponerade närstående [3]. Flera av dem med negativt antikroppssvar hade ett påvisbart robust T-cellssvar. Slutsatsen var att den sanna förekomsten av genomgången sars-cov-2-infektion troligen är högre än vad antikroppsanalyserna indikerar.

I en annan studie mätte man varaktigheten av T-cellssvar efter sars-cov-1-infektion för 17 år sedan och eventuell korsreaktivitet med aktuellt sars-cov-2 [4]. Man fann att T-cellssvaret kvarstod efter 17 år mot sars-cov-1 och att dessa T-celler även kände igen peptider på sars-cov-2, indikerande att korsreaktivitet förekommer på T-cellsnivå bland virus inom släktet betacoronavirus. Sådan korsreaktivitet är inte känd för antikroppar. Det är inte heller känt om sådana korsreaktiva T-celler har en skyddande eller modererande effekt vid sars-cov-2-infektion.

»Original antigenic sin« (»antigenbetingad arvsynd«) är ett välkänt begrepp inom virologisk serologi [5]. Det innebär för närbesläktade virus att immunsystemet väljer att först reagera mot det tidigare virusets antigener, vilket ses exempelvis efter influensavaccination. Om så är fallet skulle ett närbesläktat virus kunna fördröja och försvaga svaret mot sars-cov-2. Immun-



Bild: Mostphotos

»Om så är fallet skulle ett närbesläktat virus kunna fördröja och försvaga svaret mot sars-cov-2.«

komplex av korsreagerande antikroppar och sars-cov-2 kan driva på inflammationen genom att aktivera komplementkaskader, makrofager och NK-celler, men utan att kunna neutralisera virus (antibody dependent enhancement) [5].

Fortsatta studier. Det är av intresse att belysa om fenomenet »original antigenic sin« påverkar immunsvaret vid covid-19-infektion, om korsreagerande antikroppar, i första hand inom släktet betacoronavirus, har en skyddande effekt eller motsatt verkan, det vill säga förvärrar infektionen. Det ultimata verktyget för att undersöka frågeställningarna är att uttrycka S1- och N-generna från nyligen sekvenserade OC43-isolat och utveckla test motsvarande det för sars-cov-2 och med dem parallellt göra jämförande analyser av antikropps-svaren för sars-cov-2 och OC43. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:20196

HUVUDBUDSKAP

- Vid både svår och lindrig covid-19 får majoriteten ett antikroppssvar.
- T-cellssvar påvisas även vid negativt antikroppssvar.
- Antikroppsbestämning har stort värde för att följa spridningen av infektionen i populationen.
- Fenomenet »original antigenic sin« (»antigenbetingad arvsynd«) och inverkan av korsreagerande antikroppar behöver studeras vidare för ökad förståelse av det serologiska svaret vid covid-19.

REFERENSER

1. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1724-34.
2. Marklund E, Leach S, Axelsson H, et al. Serum IgG responses to SARS-CoV-2 after mild and severe COVID-19 infection and analysis of IgG non-responders. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241104.
3. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al; Karolinska COVID-19 Study Group. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020;183(1):158-68.e14.
4. 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(7821):457-62.
5. Fieritz W, Walz B. Antibody dependent enhancement due to original antigenic sin and the development of SARS. *Front Immunol.* 2020;11:1120.