**Antikroppssvar mot SARS-CoV-2 efter vaccination med BNT162b2 hos tidigare infekterade och oinfekterade individer**

Grupp 7: Sara Chavoshlu, Maryam Dinar, Amanda Hahlin, Sofia Johansson, Victoria Östman, Hanna Pettersson.

**Introduktion**

Den rådande globala pandemin orsakad av viruset SARS-CoV-2 har lett till utvecklandet och lanserandet av ett flertal nya vaccin. Däribland vaccin baserade på mRNA-teknologi, vilka kodar för SARS-CoV-2 ytprotein. Efter injektion börjar kroppens egna celler producera ytproteinet, vilket aktiverar immunförsvaret och leder till utveckling av minnesceller. Vaccineringen ges i två doser - en “primer” och en “booster”. Den sistnämnda är till för att stärka immunsvaret mot SARS-CoV-2-infektion ytterligare. Det resulterar i att kroppens immunceller känner igen viruset nästa gång individen exponeras och med hjälp av antikroppar kan infektionen elimineras från kroppen snabbare och insjuknandet minimeras. Antikroppar av isotypen IgG är de viktigaste i försvaret mot patogener som tagit sig in i kroppen och är därför de mest intressanta att observera för att utvärdera skyddet mot SARS-CoV-2. Genom kvantifiering av koncentrationen IgG antikroppar i serum kan styrkan av immunresponsen avgöras (1)(2)(3).

Under utvecklingsprocessen av vaccin mot SARS-CoV-2 har det emellertid väckts frågor om en naturlig infektion orsakad av viruset ger ett starkare antikroppssvar än det som förvärvas av vaccinering. I detta PM undersöks därför skillnaden i antikroppsrespons mellan två huvudgrupper - individer som naturligt insjuknat i SARS-CoV-2 och därefter vaccinerats, samt individer som vaccinerats utan tidigare SARS-CoV-2 smitta. Vaccinet som används i dessa två grupper är BNT162b2 (Pfizer-BioNTech).

**Metod**

För att mäta antikroppssvaret i studiedeltagarna har dessa studier använt sig av två olika metoder. I studien *Tretyn et al.* används  Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), en immunanalysmetod där antalet humana IgG antikroppar mot SARS-CoV-2 spikeprotein kvantifieras. Detta görs genom att låta ett antigen binda till brunnar i en mikrotiterplatta. I detta fall var antigenet S1 domänen av SARS-CoV-2 spikeprotein, vilket även inkluderar den receptorbindande domänen (RBD). När man sedan applicerar serumdelen av ett blodprov på plattan binder de IgG antikroppar i provet som är specifika för antigenet till brunnarna och kan på så vis detekteras (2).

I studierna *Konstantinidis et al.* samt *Anichini et al.* används metoden Chemiluminescence Microparticle Immunoassay (CMIA). Metodens syfte är att, precis som för ELISA, detektera IgG antikroppar mot RBD på S1-subenheten av SARS-CoV-2 spikeprotein i humant serum (1)(3).

Resultatet av den kvantitativa mätningen av IgG antikroppar mot SARS-CoV-2 spikeprotein presenteras i enheten arbitrary units (AU) /mL. *Tretyn et al.* använder sig dock av enheten Binding Antibody Units (BAU) /mL, som går att konvertera till AU/mL enligt First International WHO Standard, där 1 AU/mL motsvarar 0,142 BAU/mL (4).

**Resultat**

En sammanställning av resultatet av antikroppsresponsen för de två grupperna visas i tabell 1, i enheten AU/mL. I *Tretyn et al.*  redovisas resultatet i BAU/mL, och detta har i tabellen konverterats till AU/mL enligt First International WHO standard.

I *Anichini et al.* uppmättes halten IgG antikroppar till 20 120 AU/mL för gruppen tidigare infekterade med SARS-CoV-2 som vaccinerats, och för gruppen tidigare oinfekterade som vaccinerats uppmättes halten IgG antikroppar till 22 639 AU/mL (1). Liknande resultat observerades i *Konstantinidis et al*., där de tidigare infekterade som vaccinerats hade en IgG-koncentration på 25 599 AU/mL, medan gruppen tidigare oinfekterade hade 19 646 AU/mL. I samma artikel redovisas även att naturligt förvärvade antikroppar hos personer med genomgången infektion uppmättes till 593 AU/mL (3).

En större skillnad mellan grupperna observerades i *Tretyn et al.*, där de tidigare infekterade hade koncentrationen 30 964 AU/mL, medan de tidigare oinfekterade hade 15 690 AU/mL (2).

**Tabell 1** Sammanställning av IgG-koncentrationen i serum för vardera huvudgrupp, uppmätt en viss tid efter vaccinationstillfället.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Artikel** | **Oinfekterade + vaccin BNT162b2 (Pfizer)**  ***IgG (AU/mL)*** | **Infekterade + vaccin**  **BNT162b2 (Pfizer)**  ***IgG (AU/mL)*** | **Studiepopulation** |
| *Anichini et al.* (1) | 22 639  (10 dagar efter andra dos) | 20 120  (10 dagar efter första dos) | 100 individer  (38 med tidigare infektion) |
| *Tretyn et al.* (2) | 15 690  (1 vecka efter andra dos) | 30 964  (3 veckor efter första dos) | 477 individer  (97 med tidigare infektion) |
| *Konstantinidis et al* (3) | 19 646  (1 månad efter andra dos) | 25 599  (1 månad efter andra dos) | 510 individer  (23 med tidigare infektion) |

### Diskussion

SARS-CoV-2 pandemin har pågått i över ett år och skördar ständigt nya liv globalt. Det innebär att fortsatta åtgärder behövs för att säkerställa ett så starkt smittskydd i populationen som möjligt. I *Tretyn et al.* samt *Konstantinidis et al.* kan det ses att ett likvärdigt, eller till och med högre, antal IgG antikroppar bildas hos individer med tidigare SARS-CoV-2-smitta redan efter en första vaccindos, jämfört med ej tidigare infekterade individer som fått två vaccindoser. Detta kan bero på att vaccinet kräver en “priming dose”, en första dos där kroppen tränas i att känna igen viruset. Det är dock inte förrän efter andra vaccindosen som en högre koncentration antikroppar produceras. Individer med tidigare infektion har redan utsatts för en “priming dose” i form av en naturlig smitta med SARS-CoV-2. Detta tyder på att det kan vara intressant att utreda huruvida en tredje dos är aktuellt för att förlänga antikroppssvaret hos vaccinerade.

Data från alla tre studier ger ett tydligt besked om att vaccination är fördelaktigt, oavsett om individer haft tidigare infektion eller ej. Denna data talar även för vaccinets effektivitet då det i *Konstantinidis et al.* kan ses att individer som fått två doser vaccin utan tidigare infektion innehar betydligt fler IgG-antikroppar i serum (19 221 U/mL), jämfört med individer som förvärvat antikroppar via naturlig smitta utan att ha vaccinerats (593 U/mL), och detta utan att utsättas för de kända och okända hälsorisker som en naturlig smitta medför (3).

**Referenser**

1. **SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection**: Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB, Cusi MG. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):90-92. doi: 10.1056/NEJMc2103825. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33852796; PMCID: PMC8063888.
2. **Differences in the Concentration of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies Post-COVID-19 Recovery or Post-Vaccination**: Tretyn A, Szczepanek J, Skorupa M, Jarkiewicz-Tretyn J, Sandomierz D, Dejewska J, Ciechanowska K, Jarkiewicz-Tretyn A, Koper W, Pałgan K. Differences in the Concentration of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies Post-COVID-19 Recovery or Post-Vaccination. Cells. 2021 Jul 31;10(8):1952. doi: 10.3390/cells10081952. PMID: 34440721; PMCID: PMC8391384.
3. **Levels of Produced Antibodies after Vaccination with mRNA Vaccine; Effect of Previous Infection with SARS-CoV-2**: Konstantinidis TG, Zisaki S, Mitroulis I, Konstantinidou E, Kontekaki EG, Romanidou G, Karvelas A, Nanousi I, Lazidis L, Cassimos D, Tsigalou C, Martinis G, Panopoulou M. Levels of Produced Antibodies after Vaccination with mRNA Vaccine; Effect of Previous Infection with SARS-CoV-2. J Clin Med. 2021 Jun 27;10(13):2842. doi: 10.3390/jcm10132842. PMID: 34199029; PMCID: PMC8268570.
4. **Folkhälsomyndigheten:** Förekomsten av antikroppar mot SARS-CoV-2 bland äldre i Göteborg [Internet]. Folkhälsomyndigheten; 2021. [Citerad 2021-09-07]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/eee8b4f90ef24a18b2a65865341710e1/forekomsten-antikroppar-sars-cov-2-aldre-goteborg.pdf>

**Bidrag**

Alla i gruppen har varit delaktiga i att söka upp, granska och välja ut artiklar. Alla har också varit delaktiga i att skriva PM:ets alla delar. Varje person har dock haft ett lite större ansvar för en del av PM:et; Sara - Bakgrund, Hanna - Metod, Sofia - Resultat, Maryam - Resultat, Victoria - Diskussion, Amanda - Diskussion.