

Humorale en cellulaire afweer tegen SARS-CoV-2

Marc Conrad Shamier, Daryl Geers, Marion Koopmans, Rory de Vries, Corine Geurts van Kessel

Samenvatting

De bescherming tegen een (ernstige) infectie met SARS-CoV-2 wordt bewerkstelligd door verschillende complementaire componenten van het immuunsysteem, die worden geïnduceerd na infectie en/of vaccinatie. Antistoffen zijn relatief makkelijk te meten en correleren met bescherming tegen infectie. Antistoffen hebben echter een beperkte levensduur en nieuwe varianten ontsnappen gemakkelijker aan antistofneutralisatie. Deze ontsnapping aan de immuniteit verklaart waarom doorbraak- en herinfecties veel voorkomen. Daarentegen houdt bescherming tegen ernstige ziekte langer stand, wat waarschijnlijk verklaard wordt door andere componenten van het immuunsysteem. Naast neutralisatie hebben antistoffen ook andere effectorfuncties die kunnen bijdragen aan klaring van het virus, zoals stimulatie van cytotoxiciteit en fagocytose. De T-celimmuniteit toont een sterke samenhang met de ernst en duur van COVID-19 en is bovendien stabiel en robuuster tegen nieuwe varianten. In dit overzichtsartikel bespreken we de huidige kennis van de immuniteit tegen SARS-CoV-2, met aandacht voor de verschillende componenten van het immuunsysteem evenals de beschikbare methoden om de immuunrespons te meten.

Summary

Protection against a (severe) infection with SARS-CoV-2 is achieved by various complementary components of the immune system, which are induced after infection and/or vaccination. Antibodies are relatively easy to measure and correlate with protection. However, antibodies have a limited lifespan and new variants have been shown to escape antibody neutralization. This immune escape explains why breakthrough infections and reinfections are common. In spite of this decay of antibodies the protection against severe disease remains stable, which is probably explained by other components of the immune system. In addition to neutralization, antibodies have other effector functions that contribute to

viral clearance, including the stimulation of cytotoxicity and phagocytosis. T-cell immunity shows a strong correlation with the severity and duration of COVID-19 and is also more stable and robust against new variants. In this review article, we discuss the current state of knowledge regarding SARS-CoV-2 immunity, focusing on the different components of the immune system as well as available methods to measure the immune response.

Inleiding

Bijna drie jaar geleden werd de coronavirus disease-2019 (COVID-19)-uitbraak tot pandemie verklaard door de World Health Organization (WHO). De internationale inspanningen om de circulatie van het severe acute respiratory distress syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) af te remmen en daarmee de consequenties te beperken, hebben sinds een vroeg stadium twee pijlers: 1) zicht op het virus en het verminderen van transmissie, 2) het voorkomen van ernstige ziekte en overbelasting van de zorg. Binnen beide pijlers was er een belangrijke rol weggelegd voor laboratoriumdiagnostiek: enerzijds door op virologische gronden vast te stellen of er nog sprake is van een actieve infectie, anderzijds om door middel van immunologische testen uitspraken te doen over de mate van bescherming van de bevolking, na blootstelling aan het virus en na vaccinatie. De vervolgstategie leek evident: effectieve vaccins werden in rap tempo ontwikkeld en de eerste gegevens van studies na invoering van vaccinatie lieten zien dat een hoge vaccinatiegraad de circulatie van het virus zou afremmen. Spoedig bleek dat immuniteit niet volledig was, met herinfecties en in toenemende mate door-

Erasmus Medisch Centrum, afdeling Viroscience, drs. M.C. Shamier, arts-microbioloog in opleiding, D. Geers, PhD-student, prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling Viroscience, R. de Vries, assisant professor, dr. C. Geurts van Kessel, arts-microbioloog, arts-viroloog. Correspondentieadres: M.C. Shamier (m.shamier@erasmusmc.nl).

braakinfecties. Daarbij speelde ook de opkomst van varianten met mutaties op belangrijke epitopen een belangrijke rol. Waar neutraliserende antistoffen een duidelijke rol hebben in de bescherming tegen infectie, hebben T-cellen een belangrijke rol in de bescherming tegen ernstige ziekte. Wanneer er precies gesproken kan worden van een adequate immuunrespons die leidt tot bescherming tegen infectie, ernstige ziekte, of transmissie, is een vraag die tot heden nog niet volledig is beantwoord. Een zogeheten 'correlate of protection' (CoP) wordt gedefinieerd als één of meer immunologische markers geïnduceerd door vaccinatie of een doorgemaakte infectie, die gecorreleerd zijn met bescherming tegen infectie en/of ziekte [1]. Het identificeren van een CoP voor COVID-19 is van groot belang voor de individuele patiëntenzorg om vast te stellen of een (kwetsbare) patiënt voldoende is beschermd, in aanmerking komt voor aanvullende vaccinatie, of geadviseerd wordt om over te gaan tot (zelf)isolatie tijdens SARS-CoV-2-circulatie en eventuele vroege behandeling. Daarnaast is er een belang voor de volksgezondheid aangezien een CoP helpt om uitspraken te doen over immuniteit op populatieniveau [2]. In dit overzichtsartikel bespreken we de huidige kennis van de humorale en cellulaire afweer tegen SARS-CoV-2 en de methodes en indicaties voor het testen van SARS-CoV-2-specifieke afweer in de dagelijkse praktijk.

Humorale immuniteit tegen SARS-CoV-2

Het SARS-CoV-2-virus bestaat uit vier structurele eiwitten, namelijk het nucleocapside (N), membraan- (M), envelop- (E) en spike (S) -eiwit. Tot op heden correleren neutraliserende antistoffen gericht tegen het 'receptorbindende domein' (RBD) van het spike-eiwit het best met bescherming tegen infectie en ziekte [3]. Binding van deze neutraliserende antistoffen blokkeert de interactie met de angiotensineconverterend enzym 2 (ACE2)-receptor, waardoor het virus niet langer in staat is om humane cellen te infecteren [4]. Niet-neutraliserende antistoffen gericht tegen andere delen van het spike-eiwit of tegen andere virale eiwitten hebben deze eigenschap niet, maar dragen waarschijnlijk wel bij aan klaring van geïnfecteerde cellen en vrij virus [4]. Een infectie met SARS-CoV-2 resulteert in een robuuste humorale respons met detecteerbare IgM-, IgG- en IgA-antistoffen gericht tegen het S-eiwit vanaf één tot drie weken na de eerste ziektedag bij een groot deel van de patiënten [5]. Een

piek in neutraliserende antistoffen wordt gezien na drie tot vijf weken. De sterkte van deze respons is heterogeen en positief gecorreleerd met de ernst van ziekte [4,6,7].

Verschillende studies hebben aangetoond dat vaccinatie na een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie leidt tot een verdere stijging van antistoftiters en het aantal specifieke memory B-cellen [8,9]. Bij deze groep mensen werd weinig verdere doorstijging van antistoffen geobserveerd wanneer er een tweede vaccindosis werd aangeboden [8,9]. Bij vaccinatie van SARS-CoV-2-naïeve individuen werden neutraliserende antistoffen gedetecteerd bij ongeveer de helft van hen na een enkele dosis van een mRNA-vaccin, na de tweede dosis worden neutraliserende antistoffen gedetecteerd bij vrijwel alle gezonde volwassenen [9]. Studies met verschillende groepen immuungecompromitteerde patiënten toonden een lagere vaccinatie-respons, die sterk verschilde afhankelijk van het type immunosuppressie. In een meta-analyse was in vergelijking met immuuncompetente controles de kans op seroconversie na volledige vaccinatie 39 procent voor solide orgaantransplantatie-ontvangers, 63 procent voor patiënten met hematologische maligniteiten, 75 procent voor patiënten met immuungemedieerde inflammatoire ziekten en 90 procent voor patiënten met solide tumoren [10].

Zes maanden na infectie of vaccinatie werd een significante afname van IgG-antistoffen gezien [11,12]. In de praktijk is gebleken dat deze afname van antistoffen gepaard gaat met een afname van vaccineffectiviteit. Data uit Engeland toonden een daling van de vaccineffectiviteit voor symptomatische infectie met de deltavariant van het BNT162b2-vaccin (Pfizer) van 89,7 tot 66,3 procent na 20 weken. Voor ChAdOx1-S (AstraZeneca) was dit 67,6 tot 44,3 procent. De bescherming tegen zowel ziekenhuisopname als mortaliteit bleef langer stabiel, met ruim 80 procent voor het AstraZenecavaccin en ruim 90 procent voor het Pfizervaccin na 20 weken [13]. Na boostervaccinatie werd een snelle stijging van antistoffen tegen S-eiwit geobserveerd, waarbij de mate van stijging verschilde afhankelijk van welk boostervaccin werd aangeboden. Na primaire vaccinatie met het Janssen-vaccin (Ad26.COV2.S) werden de beste resultaten gezien na heterologe boosting met een mRNA-vaccin [14].

Naast deze afname van antistoffen speelt ook virale evolutie een belangrijke rol in het risico op doorbraak-

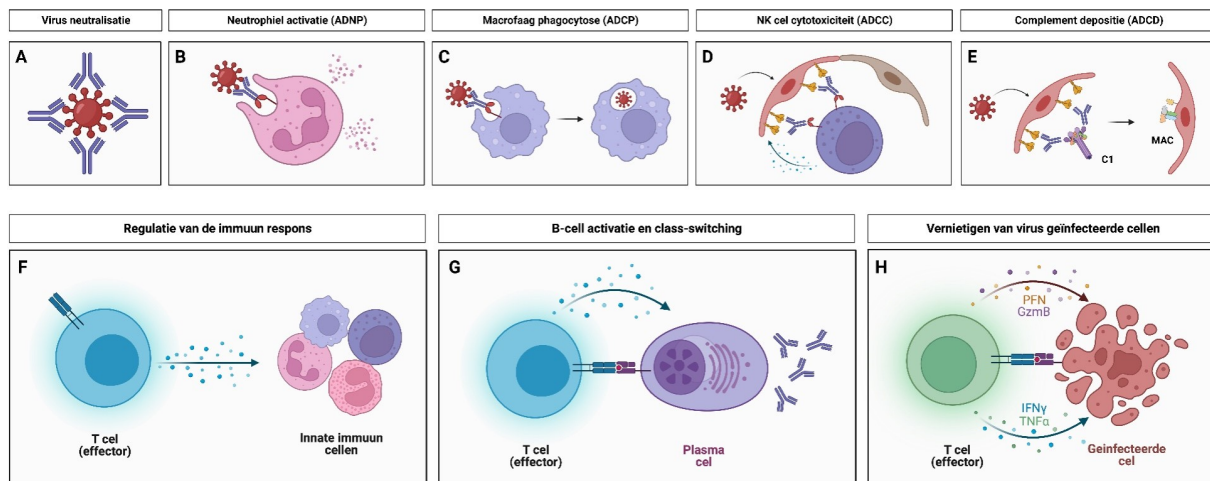
en herinfecties. De op dit moment dominante omikronsubvarianten worden gekenmerkt door meer dan 50 aminozuurmutaties ten opzichte van het originele Wuhanvirus, waarvan de meeste zich bevinden in het spike-eiwit [15]. Via neutralisatietesten werd duidelijk dat de bèta- en deltavarianten in significante mate kunnen ontsnappen aan de humorale immuniteit geïnduceerd door vaccinatie, maar dat de omikronsubvarianten hier nog beter in zijn [8,12]. Deze ontsnapping aan de immuniteit werd ook gereflecteerd door het gebrek aan effectiviteit van het merendeel van de geregistreerde monoklonale antistoffen als behandeling bij infecties met omikronsubvarianten. Hoewel boostervaccinatie de antistofrespons tegen omikron kan stimuleren, blijft deze wel verlaagd ten opzichte van het originele Wuhanvirus en daalt de antistoftiter in een relatief korte periode [12]. Recent zijn twee bivalente vaccins – gebaseerd op het S-eiwit van het originele virus alsmede omikron BA.1 – goedgekeurd voor gebruik in Europa. Hoewel effectiviteitsdata nog niet beschikbaar zijn, geven deze

vaccins een bredere respons tegen de omikronvariant en blijft de respons tegen de originele variant behouden [16].

Hoewel immuniteit vooral systemisch wordt bestudeerd, vindt een belangrijk deel van de effectorfuncties plaats op mucosaal niveau met als hoofdcomponenten secretair IgA en tissue-resident memory T-cellen en B-cellen. Secretair IgA is in staat om virus te neutraliseren op de mucosale oppervlakte voordat infectie optreedt [17]. Nasale IgA-antistoffen tegen het S-eiwit zijn meetbaar bij een deel van de mensen met een doorgemaakte infectie, een verdere stijging wordt gezien na (intramusculaire) vaccinatie [18]. Een fase III-studie naar het intranasale BBV154-vaccin (Bharat Biotech) is afgerond, maar gepubliceerde data zijn nog niet beschikbaar.

Neutraliserende antistoffen vormen slechts een fractie van het volledige antistofrepertoire. De rol van de overige, niet-neutraliserende antistoffen blijft vaak onderbelicht. Antistoffen kunnen effectorfuncties hebben die worden gemedieerd door de Fc-regio

Figuur 1. Humorale en cellulaire immuunrespons tegen SARS-CoV-2.



Antilichamen kunnen verschillende functies hebben bij het bestrijden van een SARS-CoV-2-infectie, waaronder het (A) neutraliseren van viruspartikels, (B) activeren van neutrofielen, (C) opsoniseren van viruspartikels voor fagocytose by macrofagen, (D) induceren van NK-gemedieerde 'killing' van virusgeïnfecteerde cellen, (E) activeren van het complementsysteem, wat leidt tot de formatie van het 'membrane attack complex'. Naast antilichamen spelen T-cellen ook een belangrijke rol in de antivirale afweer bij SARS-CoV-2; zo zijn T-cellen belangrijk bij het (F) reguleren van de immuunrespons door T-helpercellen, (G) derigeren van de B-celrespons, wat leidt tot class-switching van antilichamen en maturatie, en (H) induceren van cytotoxische T-cellen die specifiek virusgeïnfecteerde cellen kunnen vernietigen. MAC = membrane attack complex; PFN = perforine; GzmB = Granzyme B, IFN gamma = Interferon gamma, TNF alpha = tumor necrose factor alpha.

(de staart van de antistof). Hieronder vallen antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) en complement-dependent cytotoxicity (CDC). ADCC treedt op wanneer een natural killer cel bindt aan de Fc-regio van een aan de cel gebonden antistof. Dit leidt tot het vrijkomen van lytische eiwitten die de dood van geïnfecteerde cellen induceren. In een klinische studie bereikten ADCC-mediërende antistoffen een piek twee weken na de start van klachten, eerder dan de piek in neutraliserende antistoffen. De ADCC-activiteit was positief gecorreleerd met ernst van de ziekte en bleef relatief stabiel gedurende 6 tot 12 maanden [19]. Een hypothese is dat deze Fc-gemedieerde effectorfuncties van antistoffen hun activiteit beter behouden tegen andere virusvarianten dan antistof-neutralisatie, waardoor het belangrijk is deze in de toekomst beter te bestuderen.

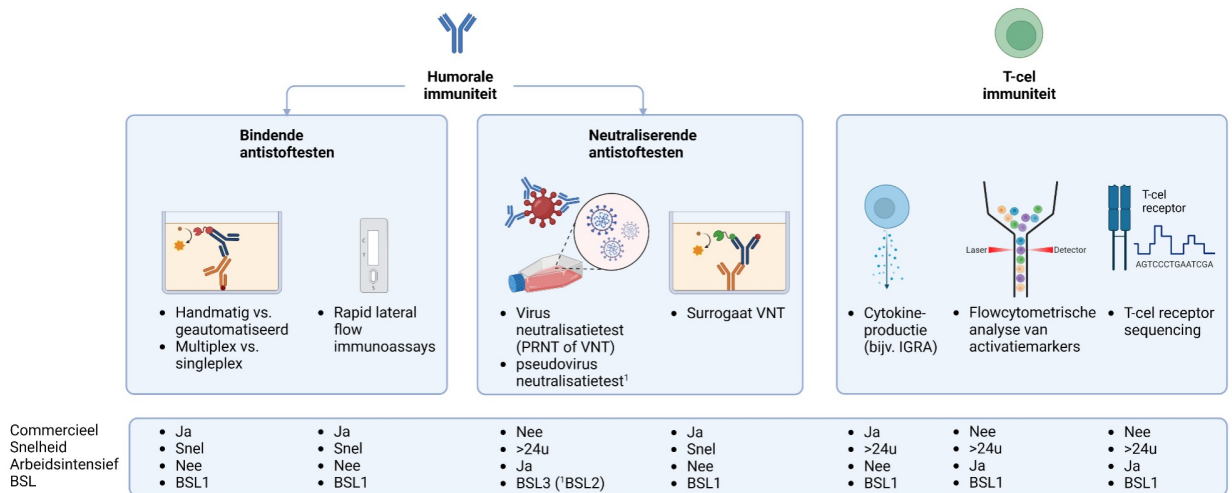
T-celimmunititeit tegen SARS-CoV-2

Het is duidelijk geworden dat de T-celrespons een belangrijke rol speelt in de afweer tegen SARS-CoV-2 en het voorkomen van ernstige COVID-19. Zowel helper (CD4) als killer (CD8) SARS-CoV-2-specifieke T-cellen zijn meetbaar in het bloed van COVID-19-patiënten, binnen zeven dagen na het ontstaan van de eerste symptomen, met een piek na 14 dagen [20]. De CD4-T-celrespons bestaat voornamelijk uit type 1-helper T-cellen (Th1) die interferon-gamma (IFN- γ) produceren [12], wat bijdraagt aan de ontwikkeling van een cytotoxische CD8+-T-celrespons en het activeren en rekruteren van effectorcellen van het aangeboren immuunsysteem. Behalve Th1-cellen, differentiëren CD4+-T-cellen ook naar T-folliculaire helpercellen (Tfh) die bijdragen aan de productie van neutraliserende antistoffen en de ontwikkeling van memory B-cellen [21]. Geactiveerde CD8+-T-cellen zijn in staat om geïnfecteerde cellen te klaren via directe cytotoxiciteit. De sterkte van de T-celrespons na infectie is sterk gecorreleerd aan de ernst van ziekte en prognose van COVID-19. Een snelle inductie van CD4+- en CD8+-T-cellen is geassocieerd met milde infectie en wordt gedomineerd door een Tfh- en Th1-respons [22,23]. Hoewel de CD8+-T-celinductie trager op gang komt bij ernstig zieke patiënten, gaat deze gepaard met een sterkere expansie van de CD8+-T-celpool (ongeveer 20 procent) [24]. Bij ernstige COVID-19 lijkt de CD4+-T-celbalans te verschuiven naar het type 2-helper T-

cel (Th2)-fenotype [25]. De Th2-T-celrespons is sterk gecorreleerd met immuunpathologie voor andere virale infecties, en daarom wordt gedacht dat een afwijkende Th2-respons verband houdt met ernstige COVID-19 [20,25,26]. Het is niet geheel duidelijk of dit verband causaal is, aangezien er diverse studies zijn die geen verhoogde Th2-respons vinden bij patiënten met ernstige COVID-19 [27].

Vaccinatie resulteert in inductie van een sterke T-celrespons met IFN- γ -productie [8,12,14,28]. De vaccineïnduceerde T-celrespons onderscheidt zich op twee vlakken van de humorale respons: (1) T-celresponsen blijven langer stabiel na vaccinatie [12,29], (2) SARS-CoV-2-specifieke T-cellen zijn in hogere mate kruisreactief tegen nieuwe SARS-CoV-2-varianten dan antistoffen [8,12]. Waar vaccinatie-geïnduceerde antistoffen vrijwel niet meer in staat zijn om omikronsubvarianten te herkennen en te neutraliseren, zijn T-cellen minder vatbaar voor enkele mutaties en herkennen ze vooral geconserveerde epitopen in nieuwe varianten. Daardoor blijven T-cellen reactief bij blootstelling aan het virus [30]. Dit is waarschijnlijk de belangrijkste verklaring voor de afnemende kans op ziekenhuisopname ondanks hoge mate van circulatie van omikronsubvarianten. T-cellen zijn niet alleen kruisreactief tegen verschillende SARS-CoV-2-varianten maar kunnen ook kruisreageren met gerelateerde coronavirussen. In het begin van de pandemie werden in verschillende studies SARS-CoV-2-specifieke T-celresponsen gevonden in 30 tot 50 procent van de controlemonsters die verkregen waren voor de pandemie [25]. Aangezien SARS-CoV-2 op dat moment nog niet circuleerde, berusten deze bevindingen hoogstwaarschijnlijk op kruisreactiviteit naar aanleiding van infecties met andere coronavirussen. De seizoensgebonden coronavirussen HCoV-NL63, -229E, -HKU1 en -OC43 zijn al decennialang een veelvoorkomende oorzaak van respiratoire infecties. De vraag of deze kruisreagerende T-cellen kunnen bijdragen aan bescherming tegen ziekte blijft vooralsnog onbeantwoord. Dat kruisreagerende T-cellen wel degelijk een rol kunnen spelen bij COVID-19 ziekte-ernst wordt gesuggereerd door de bevinding dat kruisreagerende T-cellen minder vaak worden teruggevonden bij patiënten met ernstige COVID-19 [31].

Figuur 2. Overzicht van methodes om de humorale en cellulaire immuunrespons tegen SARS-CoV-2 te meten.



PRNT = plaque reduction neutralization test; VNT = virus neutralization test; IGRA = Interferon-gamma release assay; BSL= Biosafety level.

Methodes om de immuunrespons te meten

De detectie van SARS-CoV-2-specifieke antistoffen is de meest simpele manier om de immuunrespons te meten. Inmiddels zijn er meer dan 85 serologische testen door de FDA geautoriseerd. Deze testen kunnen worden onderverdeeld in assays gericht op het aantonen van antistofbinding en assays gericht op het aantonen van virusneutralisatie (*figuur 2*). Detectie van bindende antistoffen vindt plaats met behulp van gezuiverde eiwitten, waarmee onderscheid kan worden gemaakt tussen antistoffen gericht tegen het spike-eiwit en antistoffen gericht tegen bijvoorbeeld het nucleocapside-eiwit. Voor de detectie van bindende antistoffen worden verschillende methodes gebruikt. Zo bestaan er kwalitatieve testen (bijvoorbeeld point of care rapid lateral flow-testen) en kwantitatieve testen die een titer uitdrukken in 'binding antibody units'.

Er bestaan verschillende testen om neutraliserende antistoffen te meten. De 'plaque reduction neutralization test' (PRNT) geldt als gouden standaard. In deze test wordt serum in oplopende verdunningen toegevoegd aan een suspensie van infectieus virus. De PRNT50-waarde wordt bepaald aan de hand van de serumconcentratie waarbij een plaquesreductie van 50 procent wordt geobserveerd als dit virusserum-mengsel aan een monolag cellen wordt toegevoegd.

De uitvoering van deze test vereist speciaal getrainde analisten, kost relatief veel tijd, en dient onder hoge veiligheidscondities te worden uitgevoerd. Vanwege deze beperkingen zijn er alternatieve benaderingen ontwikkeld om neutraliserende antistoffen te meten. Een modificatie die wordt toegepast om de test op een lager inperkingsniveau uit te kunnen voeren is het gebruik van pseudovirussen waarin het spike-eiwit op minder pathogene virussen is geplaatst. Een andere (surrogaat) methode is een competitieve ELISA gebaseerd op inhibitie van de ACE-2-receptor [32]. Hoewel er verschillende technieken zijn ontwikkeld om SARS-CoV-2-specifieke T-celresponsen te bepalen, zijn er nauwelijks commerciële assays goedgekeurd voor gebruik in de diagnostische setting. Dit komt doordat deze assays moeten worden uitgevoerd met levende cellen van de donor, en het moeilijk is om dat te standaardiseren. T-celresponsen kunnen worden gemeten op drie manieren (*figuur 2*):

(1) functioneel, door te kijken naar de excretie van cytokines wanneer de T-cellen worden gestimuleerd. Assays die hiervoor gebruikt kunnen worden, zijn de interferon gamma release assay (IGRA), ELISpot-assay en ELISA. Deze geven slechts een beperkte hoeveelheid informatie gezien het kleine aantal cytokines dat wordt gemeten;

(2) fenotypisch, door te kijken naar de expressie van activatiemarkers na stimulatie met het spike-eiwit (of andere antigenen), waarbij onderscheid kan worden gemaakt tussen T-celsubtypes en geheugencellen. Veel gebruikte assays zijn de 'activation induced marker' (AIM) en intracellulaire cytokine staining (ICS) assay. Deze assays geven veel informatie, maar zijn ingewikkelder om uit te voeren en de analyse van gegevens is complex. Daardoor zijn deze assays minder geschikt voor diagnostische doeleinden;

(3) genetisch, door te kijken naar het T-celreceptor (TCR)-repertoire in perifeer bloed. Het bepalen van de sequentie van de TCR geeft een beeld van de klonale expansie van T-cellen in een donor en in welke hoeveelheid deze aanwezig zijn in het bloed. Ondanks dat deze analyse complex is, is deze wel te vangen in een standaardworkflow. De hoge kosten vormen een barrière voor het gebruik in de dagelijkse diagnostiek. De IGRA is een van de weinige gevalideerde T-celassays die is goedgekeurd voor gebruik in een diagnostische setting [33]. In deze assay wordt volbloed gestimuleerd voor 16 tot 24 uur in door de fabrikant met antigeen gecoate stimulatiebuizen. In deze buizen zitten peptiden van het SARS-CoV-2-S-eiwit die T-cellen kunnen activeren. Activatie leidt tot productie van (voornamelijk) IFN- γ , wat wordt gemeten in een ELISA.

Correlate of protection

Voor bescherming tegen infectie en ernstige ziekte op de lange termijn spelen zowel de humorale als cellulaire componenten van het adaptieve immuunsysteem een belangrijke rol. Een analyse van zeven fase III-vaccinstudies toonde een sterke non-lineaire relatie tussen de neutraliserende antistoftiter kort na vaccinatie en de mate van bescherming tegen infectie met SARS-CoV-2 [3]. Verschillende andere studies ondersteunen dat hogere antistoftiters na infectie of vaccinatie samenhangen met een lager risico op symptomatische infectie, mits die ook in staat zijn om een nieuw opkomende virusvariant te neutraliseren. Dit wordt verder ondersteund door de therapeutische effectiviteit van monoklonale antistoffen en de preventieve effectiviteit van convalescente plasmatherapie [2]. Bovenstaande bevindingen ondersteunen dat antistoffen beschouwd kunnen worden als een CoP.

Logischerwijs volgt daaruit de vraag vanaf welke

afkapwaarde er gesproken kan worden van een beschermende antistoftiter. In een systematisch review kwam een aantal belangrijke beperkingen naar voren die het lastig maken om onderzoeksdata uit verschillende studies te vergelijken [34]. Ten eerste bestaat een gebrek aan standaardisatie in laboratoriummethoden door het gebruik van verschillende assays met verschillende targets. Een tweede kwestie is de timing van bloedafname, die de vergelijking tussen data uit verschillende studies lastig maakt. De beperkte kruisreactiviteit van antistoffen met nieuwe varianten compliceert de analyse nog verder. Voor elke variant met immuunescape zal een andere afkapwaarde gelden, en het is nog maar de vraag of éénzelfde afkapwaarde gebruikt kan worden bij verschillende populaties.

Immiddels weten we dat ook T-cellen langlevend zijn, reageren op boostervaccinaties, correleren aan ernst van ziekte, en kunnen kruisreageren met nieuwe varianten. Er is nog weinig hard bewijs dat T-cellen een CoP zijn. Infecties met omikronsubvarianten lijken milder te verlopen, terwijl neutraliserende antistoffen juist slecht kruisreageren met deze varianten. De T-cel immuniteit toont een sterkere kruisreactiviteit met omikronsubvarianten, wat mogelijk bijdraagt aan de beperkte ernst van ziekte.

Immunologische tests in de praktijk

De bovengenoemde uitdagingen vormen ook een beperking voor het gebruik van serologische testen in de klinische praktijk. Op dit moment is het niet mogelijk om op basis van een antistoftiter uitspraken te doen over de mate van bescherming of over besmettelijkheid. Zonder een duidelijke afkapwaarde is er geen indicatie om een antistoftest routinematig te gebruiken ter evaluatie van de vaccinatierespons tegen circulerende virusvarianten. Een positieve antistoftest duidt op vaccinatie en/of een doorgemaakte infectie. Wanneer er naast anti-S-antistoffen tevens anti-N-antistoffen aantoonbaar zijn, wijst dit op een doorgemaakte infectie. Hoewel serologie geen directe bijdrage levert aan diagnostiek van SARS-CoV-2-infecties, kan het soms gebruikt worden om een diagnose van COVID-19-gerelateerde complicaties te onderbouwen op het moment dat er via PCR geen viraal genoom meer aangetoond kan worden. Verder kan serologie in sommige gevallen zinvol zijn om inzichtelijk te maken of een immuungecompromitteerde patiënt wel of niet in staat is om antistoffen

te produceren. Wanneer er sprake is van een verstoorde B-celfunctie kan een IGRA-assay uitkomst bieden om een inschatting te maken van de T-celimmunitet na vaccinatie of infectie.

Conclusie

Hoewel neutraliserende antistoffen nog steeds als CoP worden gezien, is het duidelijk dat het samenspel tussen immunologische parameters cruciaal is, zowel gedurende een SARS-CoV-2-infectie als ter bescherming tegen infectie. Naast directe virusneutralisatie dragen antistoffen ook bij via Fc-gemedieerde effectorfuncties, die een brug vormen tussen de adaptieve immuunrespons en de aangeboren afweer. Behalve antistoffen worden ook T-cellen geïnduceerd door zowel infectie als vaccinatie. De cellulaire immunitet toont een sterke samenhang met de ernst en duur van COVID-19. Bovendien is de T-celimmunitet stabiel en robuuster tegen nieuwe varianten dan de humorale immunitet. Een volledig beeld van SARS-CoV-2-immunitet vereist daarom een brede blik, met oog voor de verschillende complementaire componenten van het immuunsysteem, die samenwerken en van elkaar afhankelijk zijn.

Referenties

- Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1615-7.
- Misra A, Theel ES. Immunity to SARS-CoV-2: What Do We Know and Should We Be Testing for It? *J Clin Microbiol*. 2022:e0048221.
- 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(7):1205-11.
- Cromer D, Juno JA, Khoury D, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):395-404.
- Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52).
- Laidlaw BJ, Ellebedy AH. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(1):7-18.
- Roltgen K, Powell AE, Wirz OF, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*. 2020;5(54).
- Geers D, Shamier MC, Bogers S, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Sci Immunol*. 2021;6(59).
- Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2021;6(58).
- Lee A, Wong SY, Chai LYA, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e068632.
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639-44.
- GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, et al. Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*. 2022;7(69):eabo2202.
- Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med*. 2022;386(4):340-50.
- Saberoles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. *N Engl J Med*. 2022;386(10):951-63.
- Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467-84 e15.
- Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1279-91.
- Matuchansky C. Mucosal immunity to SARS-CoV-2: a clinically relevant key to deciphering natural and vaccine-induced defences. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(12):1724-6.
- Sajadi MM, Myers A, Logue J, et al. Mucosal and Systemic Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination Determined by Severity of Primary Infection. *mSphere*. 2022:e0027922.
- Yu Y, Wang M, Zhang X, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity response to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):346.
- Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity*. 2021;54(6):1257-75 e8.
- Juno JA, Tan HX, Lee WS, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(9):1428-34.
- Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 2021;34(6):108728.
- Nelson RW, Chen Y, Venezia OL, et al. SARS-CoV-2 epitope-specific CD4(+) memory T cell responses across COVID-19 disease severity and antibody durability. *Sci Immunol*. 2022;7(73):eabl9464.
- Stephenson E, Reynolds G, Botting RA, et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. *Nat Med*. 2021;27(5):904-16.
- Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol*. 2020;5(48).
- Pavel AB, Glickman JW, Michels JR, Kim-Schulze S, Miller RL, Guttman-Yassky E. Th2/Th1 Cytokine Imbalance Is Associated With Higher COVID-19 Risk Mortality. *Front Genet*. 2021;12:706902.
- Aleebrahim-Dehkordi E, Molavi B, Mokhtari M, et al. T helper type (Th1/Th2) responses to SARS-CoV-2 and influenza A (H1N1) virus: From cytokines produced to immune responses. *Transpl Immunol*. 2022;70:101495.
- Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell*. 2022;185(5):847-59 e11.
- Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is.

sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):4043

30. Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4(+) and CD8(+) T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med.* 2021;2(7):100355.

31. Bacher P, Rosati E, Esser D, et al. Low-Avidity CD4(+) T Cell Responses to SARS-CoV-2 in Unexposed Individuals and Humans with Severe COVID-19. *Immunity.* 2020;53(6):1258-71 e5.

32. Embregts CWE, Verstrepen B, Langermans JAM, et al. Evaluation of a multi-species SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test. *One Health.* 2021;13:100313.

33. Barreiro P, Sanz JC, San Roman J, et al. A Pilot Study for the Evaluation of an Interferon Gamma Release Assay (IGRA) To Measure T-Cell Immune Responses after SARS-CoV-2 Infection or Vaccination in a Unique Cloistered Cohort. *J Clin Microbiol.* 2022;60(3):e0219921.

34. Perry J, Osman S, Wright J, et al. Does a humoral correlate of protection exist for SARS-CoV-2? A systematic review. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266852.