

## **Coronavirus, COVID-19 en de antistofrespons.**

Op woensdag 8 april 2020 vertelde RIVM-directeur prof. dr. Jaap van Dissel aan de Tweede Kamer dat mensen met een milde SARS-CoV-2 infectie mogelijk een lage antistoftiter hebben volgens de eerste onderzoeken. Als gevolg daarvan worden verschillende vragen aan de NVVI gesteld. Wat betekent deze uitspraak? Hebben deze mensen wel afweer opgebouwd? Kunnen ze nog een keer ziek worden van het coronavirus? Zijn ze dan besmettelijk? Hoe zit het met de opbouw van de groepsbescherming?

Het korte, eenvoudige antwoord is dat het nog veel te vroeg is om conclusies te kunnen verbinden aan deze eerste antistofmetingen bij een SARS-CoV-2 infectie. Er moet nog veel meer onderzoek worden gedaan voordat we precies begrijpen wat deze resultaten betekenen.

Het lange antwoord is veel complexer, net zo als het afweersysteem zelf. Allereerst, wat wordt er met een antilichaamtiter bedoeld? Het afweersysteem bestaat uit twee grote onderdelen. Dit zijn het aangeboren afweersysteem en het aangeleerde (of verworven) afweersysteem. Het aangeboren afweersysteem staat altijd klaar en reageert snel bij een infectie. Het aangeleerde afweersysteem bevat T cellen die virus-geïnfekteerde cellen kunnen doden en B cellen die de antistoffen tegen het virus maken. Bij een eerste infectie duurt het ongeveer een week voordat deze cellen en antistoffen in voldoende mate gemaakt zijn om het virus te bestrijden. Het voordeel van het aangeleerde afweersysteem is dat sommige van deze T en B cellen blijven bestaan als de infectie voorbij is. Dat is geldt vaak ook voor de antistoffen. Ze vormen dan bij elkaar een soort beschermend geheugen; bij een nieuwe infectie kunnen ze het virus direct onschadelijk maken en verwijderen. Dit unieke lerende vermogen van het aangeleerde afweersysteem wordt succesvol benut om ziektes, zoals mazelen en rode hond, te voorkomen door de vaccinaties bij kinderen. Omdat mensen nog niet eerder in aanraking zijn geweest met het SARS-CoV-2 virus, moet het aangeleerde afweersysteem eerst nog opgebouwd worden. In die periode kan iemand ziek worden. Net als bij andere infectieziekten, is de hoop bij SARS-CoV-2 dat iemand na een eerste infectie beschermd is door het aangeleerde geheugen en niet nog een keer ziek kan worden door hetzelfde virus.

Antistoffen tegen het coronavirus SARS-CoV-2 kunnen worden gemeten. De zogenaamde antistoftiter geeft de concentratie van antistoffen in het bloed aan. Nu men soms een lage antistoftiter meet bij mensen die milde ziekte hebben gehad, is men bezorgd of deze mensen wel beschermd zijn tegen een tweede infectie. Is deze zorg terecht?

Het is ten eerste belangrijk om te realiseren dat de antistoftiter gemeten wordt door testen die wereldwijd pas net ontwikkeld zijn. Veel extra nieuwe testen worden nog ontwikkeld. Op dit moment weten we niet hoe gevoelig deze testen meten. We weten dus niet of een lage titer (of geen aantoonbare titer) die we in een bepaalde test meten ook echt laag of afwezig is. We moeten nog bepalen hoe goed de verschillende testen zijn door ze onder andere onderling te vergelijken.

Maar laten we vooral het goede nieuws niet vergeten; we zien uit de testen dus meestal wel antistoffen in mensen die de infectie hebben gehad. Dat geeft aan dat het aangeleerde afweersysteem in elk geval geactiveerd is geraakt.

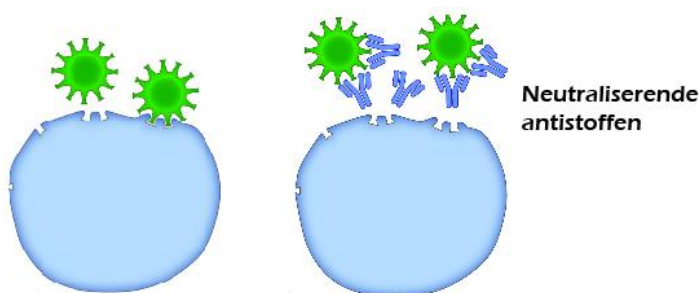
Typisch voor ons aangeleerde afweersysteem is dat we in een infectie eerst heel veel T en B cellen en antistoffen maken, maar dat dit na de infectie omlaag gaat naar een soort rustniveau. Bij een tweede infectie worden de geheugencellen snel weer aangezet om veel nieuwe cellen te maken. Meestal gaan we dan ook snel weer veel meer en vaak ook betere antistoffen maken. Het is dus heel goed mogelijk dat we nu na infectie soms lage antistoftiters meten, maar dat bij een tweede infectie met SARS-CoV-2 die titers snel omhoog gaan en ons beschermen. Dat weten we nog niet. We moeten onderzoeken hoelang de antistoffen aanwezig blijven na de eerste infectie en of ze opnieuw aangezet worden bij een nieuwe infectie. We moeten uitpuzzelen welke antistoftiters ons beschermen en we moeten ontdekken of bepaalde soorten antistoffen tegen SARS-CoV-2 ons beter beschermen dan anderen. Zijn neutraliserende antistoffen vooral belangrijk (zie figuur) of zijn alle antistoffen tegen dit coronavirus belangrijk om ons te beschermen?

Tot slot is er nog weinig informatie beschikbaar over de specifieke geheugen T cellen. Als we het voorspellen aan de hand van de afweer tegen andere coronavirussen, hebben we deze cellen waarschijnlijk ook nodig zijn om beschermd te zijn tegen een nieuwe infectie met SARS-CoV-2. Ook hiervan moet onderzocht worden of ze gevormd worden, hoe lang ze aanwezig blijven en of ze weer goed aangezet kunnen worden bij een tweede infectie met dit virus.

Al met al is het belangrijk te ontdekken of verschillende mensen verschillende soorten afweer maken bij een infectie met SARS-CoV-2 en wat dan precies de rol is van de afweercellen en antistoffen in het ziektebeeld van elke patiënt.

Houd je nog steeds vragen? Wij ook! Bedenk dat we pas net begonnen zijn met onderzoek naar dit virus en dat we pas sinds kort de patiënten en hun bloed kunnen onderzoeken. En bedenk dan dat we in een korte tijd al veel te weten zijn gekomen en hebben ontdekt. De biomedische en klinische onderzoekers hopen in te komende tijd meer antwoorden te krijgen op de grote vragen. Tot die tijd kunnen we nog niet zeggen of we beschermd zijn tegen een tweede infectie met dit coronavirus en of we met z'n allen groepsimmunititeit tegen SARS-CoV-2 aan het opbouwen zijn.

Kortom, dan zijn we toch weer terug bij het korte, eenvoudige antwoord. Hoe fijn het ook zou zijn om hier een duidelijk antwoord op te kunnen geven, is het simpelweg veel te vroeg om nu al conclusies te kunnen verbinden aan de antistoftiters!



**Links:** het virus kan aan de gastheercel binden en binnendringen.

**Rechts:** wanneer er neutraliserende antistoffen zijn wordt de toegangsrouten geblokkeerd en infectie voorkomen

Namens de NVVI,

Prof. dr. Marjolein van Egmond, Amsterdam UMC

Prof. dr. Marieke van Ham, Sanquin en het Swammerdam Institute for Life Sciences, UvA