

О НЕПРЕДСКАЗУЕМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОТЕРАПИИ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

И. В. Чеботарь [✉], Д. А. Шагин

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В работе проведен анализ возможности использования иммунотерапии и иммунопрофилактики в борьбе с COVID-19. Результаты, к которым может привести профилактическое или терапевтическое применение препаратов, содержащих антитела против вируса SARS-CoV-2, на наш взгляд, неоднозначны, а взаимодействие антител с коронавирусными антигенами (S-протеинами) может повлечь за собой не только нейтрализацию вируса, но и усиление его способности проникать в клетку хозяина. В работе сделан акцент на необходимости научного доказательства эффективности и безопасности планируемых к применению методов терапии и профилактики COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, антитела, иммунопрофилактика, иммунотерапия

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Игорь Викторович Чеботарь
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; nizarnn@yandex.ru

Статья получена: 21.04.2020 **Статья принята к печати:** 28.04.2020 **Опубликована онлайн:** 30.04.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.025

ON THE UNPREDICTABILITY OF OUTCOMES OF IMMUNOTHERAPY AND PREVENTIVE IMMUNIZATION AGAINST COVID-19

Chebotar IV [✉], Shagin DA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

This article analyzes the possibility of employing immunotherapy and preventive immunization to fight COVID-19. The authors think that treatment and prevention of the infection with anti-SARS-CoV-2 antibodies can have unpredictable outcomes. Although these antibodies can neutralize virus antigens (S-proteins), they also have the ability to enhance virus entry into the host cell. The article emphasizes the importance of solid evidence of efficacy and safety for candidate anti-COVID-19 therapies and protective measures.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, antibodies, preventive immunization, immunotherapy

Author contribution: the authors equally contributed to the manuscript

✉ **Correspondence should be addressed:** Igor V. Chebotar
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997; nizarnn@yandex.ru

Received: 21.04.2020 **Accepted:** 28.04.2020 **Published online:** 30.04.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.025

На сегодняшний день одной из основных задач медицинской науки является поиск путей терапии и профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Среди перспективных вариантов управления коронавирусной инфекцией ученые рассматривают множество подходов. Очевидно, что самые эффективные инструменты должны быть нацелены на прямую нейтрализацию вирусной активности, включая проникновение вируса в клетку и размножение. В качестве подавляющих репликацию препаратов рассматривают субстанции, разработанные ранее для ингибирования вируса иммунодефицита человека (ритонавир, лопинавир) или вируса Эбола (ремдесивир) [1, 2]. Следует отметить, что вне зависимости от регистрации в качестве лекарственных средств (ремдесивир еще не прошел клинической апробации) их клиническая эффективность в отношении COVID-19 не имеет достоверных подтверждений [3]. Эффективность антикоронавирусных хинолинов с неясным механизмом действия также требует дополнительных доказательств.

Другое перспективное направление противодействия COVID-19 может быть связано с иммунотерапией и иммунопрофилактикой. Казалось бы, эффективность этого подхода подтверждается историей успешного применения сывороток и вакцин в борьбе со многими инфекциями, включая вирусные. Однако особенности возбудителя COVID-19 — вируса SARS-CoV-2 — требуют предельной осторожности в использовании пассивных и активных способов иммунизации.

Ниже мы попытались обосновать неоднозначность результатов, к которым может привести профилактическое или терапевтическое применение препаратов, содержащих антитела против вируса SARS-CoV-2.

Взаимодействие с вирусными S-протеинами

История изучения коронавирусов показывает, что среди поверхностных белков вириона главной мишенью для нейтрализации антителами служат открытые для взаимодействия S-протеины (spike-glycoproteins), отвечающие за соединение с рецепторами клеток-мишеней. Возможность их связывания и нейтрализации антителами была продемонстрирована на клеточных культурах и на животных в моделях тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [4, 5]. Было замечено, что применение анти-S-IgG для нейтрализации MERS-Cov приводило к закреплению в вирусной популяции клонов с мутациями генов, кодирующих S-протеин, и, как следствие, — утрате способности антител к распознаванию S-протеинов и нейтрализации коронавируса [6].

Феномен усиления проникновения вируса в клетку

К сожалению, появление нераспознаваемых антителами клонов не стало единственным недостатком пассивной

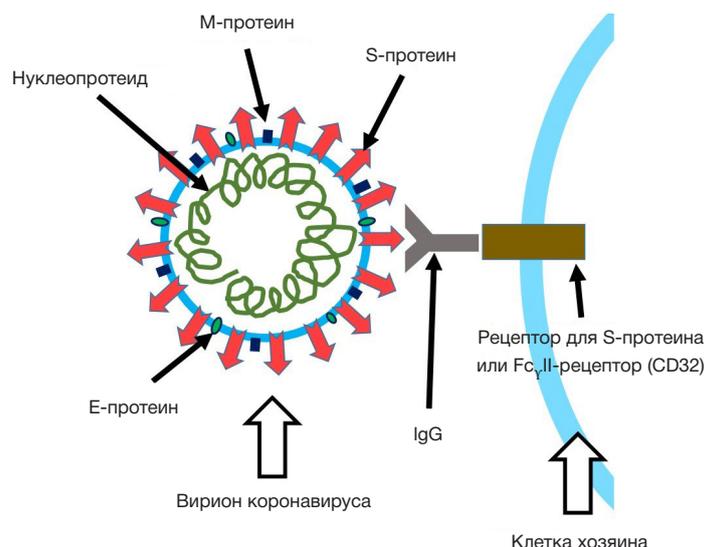


Рис. Схематичное изображение антитело-зависимого усиления проникновения коронавируса в клетку хозяина

иммунотерапии/иммунопрофилактики. Катастрофические последствия применения антител против коронавируса проявились в форме феномена «антитело-зависимого усиления вирусного проникновения в клетку» (antibody-dependent enhancement of virus entry). Суть феномена заключается в том, что некоторые варианты IgG-антител способны ускорять процесс заражения коронавирусом за счет связывания своими Fab-фрагментами с S-протеином вириона SARS-CoV, а другими доменами (Fc либо неуставленными сайтами) — с рецепторами (ангиотензин-превращающий фермент 2, дипептидиллептидаза 4, Fcγ-рецептор) клеток хозяина (см. рис.). Такая способность антител была продемонстрирована на моделях нескольких коронавирусных инфекций, включая SARS и MERS [7, 8]. Учитывая патогенетическое сходство SARS, MERS и COVID-19, с высокой долей вероятности можно предположить, что явление IgG-зависимого усиления проникновения вируса в клетку будет иметь место также и в случае с SARS-CoV-2. Существует мнение, что IgG-усиление проникновения коронавирусов происходит не только в эпителиальные, но и в другие клетки, в том числе в иммуниты через рецепторы для иммуноглобулинов FcγII (CD32) [9]. IgG-зависимое поражение клеток иммунной системы может быть причастно к патогенезу неконтролируемой иммуностимуляции и «цитокинового шторма» при SARS.

Считается, что далеко не всегда антитела способны усиливать проникновение коронавируса в клетку. Результат зависит от конкретного сайта связывания антитела на молекуле S-протеина, от субкласса IgG, от концентрации IgG и от уровня экспрессии клеточных рецепторов. Такую непредсказуемость необходимо учитывать, она не позволяет необдуманно использовать сыворотку переболевших COVID-19 пациентов либо искусственно полученные анти-S-антитела в качестве терапевтического средства. Все сказанное выше о неоднозначности

использования IgG-антител для борьбы с SARS-CoV-2 можно проецировать и на вакцинопрофилактику этой инфекции. После вакцинации не исключена возможность продукции поликлональных антител, среди которых будут присутствовать варианты, индуцирующие антитело-зависимое усиление заражения клеток вирусами SARS-CoV-2.

На фоне стремительного распространения COVID-19 среди ученых-разработчиков появилась негативная тенденция — любой ценой опередить конкурентов в создании средств диагностики, терапии и профилактики новой коронавирусной инфекции. Подобную ситуацию наблюдали в СССР вскоре после появления вируса иммунодефицита человека. Стремясь опередить зарубежных конкурентов, некоторые медицинские коллективы Советского Союза приняли решение лечить пациентов со СПИД иммуностимуляторами. Врачи исходили из формальной и ошибочной логики: поскольку у человека развился иммунодефицит, нужно стимулировать иммунную систему пациента. Тогда жертвами врачебных амбиций стали десятки пациентов, поскольку иммуностимулирующая терапия необратимо ускоряла прогрессирование заболевания. Хочется надеяться, что подобная история не повторится в случае с COVID-19, а используемые для лечения препараты будут применять на основе достаточной доказательной базы.

Выводы

1. Антитела против S-протеинов коронавирусов могут вызывать не только нейтрализацию вирионов, но и усиление вирусного проникновения в клетки хозяина.
2. Несмотря на диктуемую эпидемиологической ситуацией срочность создания эффективных мер борьбы с COVID-19, внедрение методов терапии и профилактики COVID-19 необходимо осуществлять только на основе их научно доказанной эффективности и безопасности.

Литература

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)

в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19». Версия 5 (08.04.2020). Доступно по ссылке: <https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/986/>

- original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf.
2. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: an evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 2: 101647. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
 3. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Investigational Therapeutics for Patients with COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov>.
 4. Greenough TC, Babcock GJ, Roberts A, Hernandez HJ, Thomas WD Jr, Coccia JA, et al. Development and characterization of a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody that provides effective immunoprophylaxis in mice. *J Infect Dis.* 2005; 191 (4): 507–14. DOI: 10.1086/427242.
 5. Chen Z, Bao L, Chen C, Zou T, Xue Y, Li F, et al. Human Neutralizing Monoclonal Antibody Inhibition of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in the Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2017; 215 (12): 1807–15. DOI: 10.1093/infdis/jix209.
 6. Kleine-Weber H, Elzayat MT, Wang L, Graham BS, Müller MA, Drosten C, et al. Mutations in the Spike Protein of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmitted in Korea Increase Resistance to Antibody-Mediated Neutralization. *J Virol.* 2019; 93 (2): pii: e01381-18. DOI: 10.1128/JVI.01381-18.
 7. Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, et al. Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (3): 797–01. DOI: 10.1073/pnas.0409065102.
 8. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2020; 94 (5): pii: e02015-19. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.
 9. Yip MS, Leung HL, Li PH, Cheung CY, Dutry I, Li D, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med J.* 2016; 22 (3 Suppl 4): 25–31.

References

1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii «Lekarstvennaya terapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy (ORVI) v ambulatornoy praktike v period epidemii COVID-19». Versiya 5 (08.04.2020). Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/986/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf.
2. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: an evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 2: 101647. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Investigational Therapeutics for Patients with COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov>.
4. Greenough TC, Babcock GJ, Roberts A, Hernandez HJ, Thomas WD Jr, Coccia JA, et al. Development and characterization of a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody that provides effective immunoprophylaxis in mice. *J Infect Dis.* 2005; 191 (4): 507–14. DOI: 10.1086/427242.
5. Chen Z, Bao L, Chen C, Zou T, Xue Y, Li F, et al. Human Neutralizing Monoclonal Antibody Inhibition of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in the Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2017; 215 (12): 1807–15. DOI: 10.1093/infdis/jix209.
6. Kleine-Weber H, Elzayat MT, Wang L, Graham BS, Müller MA, Drosten C, et al. Mutations in the Spike Protein of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmitted in Korea Increase Resistance to Antibody-Mediated Neutralization. *J Virol.* 2019; 93 (2): pii: e01381-18. DOI: 10.1128/JVI.01381-18.
7. Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, et al. Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (3): 797–01. DOI: 10.1073/pnas.0409065102.
8. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2020; 94 (5): pii: e02015-19. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.
9. Yip MS, Leung HL, Li PH, Cheung CY, Dutry I, Li D, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med J.* 2016; 22 (3 Suppl 4): 25–31.