



Koronaimmuneetti

Seroprevalenssista, hybridi-immuniteetista ja neljänsistä annoksista

Merit Melin

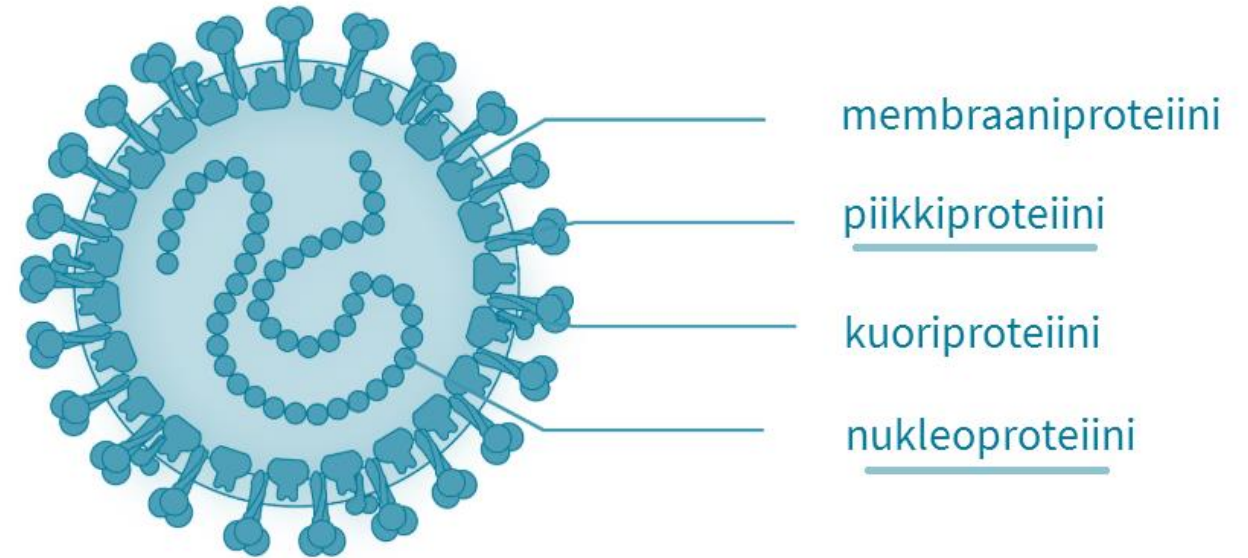
29.4.2022

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Arvioita seroprevalenssista

Vasta-ainetutkimukset

- Nukleoproteiini-IgG – **seroprevalenssin arvio perustuu nukleoproteiinivasta-aineisiin**
- Piikkiproteiini-IgG
 - Koko piikkiproteiini (Spike Full Length, SFL)
 - Reseptoriin sitoutuva osa (Receptor Binding Domain, RBD)
- Neutraloivat vasta-aineet tutkitaan valitusta pienemmästä otoksesta kesäkuussa



Satunnaisotos

	n	TTR merkintä	Ikäjakauma (mediaani, vaihteluväli)	Sukupuolijakauma	Näytteenoton ajankohta
Koko aineisto	167	13/167 (8 %)	59 [20-85]	101 F (60 %) 66 M (40 %)	22.3.2022 – 31.3.2022

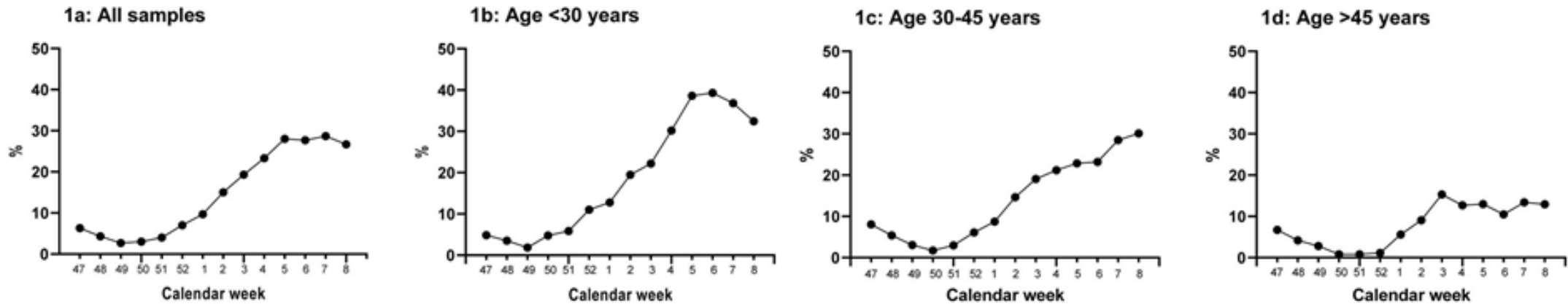
Yhteenveto

- Kokouksessa esitetyt alustavat tulokset seroprevalenssiarviosta on raportoitu THL:n verkkouutisena kokouksen jälkeen 6.5.2022
 - <https://thl.fi/fi/-/alustavien-tutkimustulosten-mukaan-yli-neljasosalta-uusimaalaisista-loytyy-sairastetusta-koronasta-kertovia-vasta-aineita?redirect=%2Ffi%2F>

HUS:n tutkimus

- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.25.22272952v1>
- MJ Ahava, H Jarva, AJ Jääskeläinen, M Lappalainen, O Vapalahti, S Kurkela. Rapid increase in SARS-CoV-2 seroprevalence during the emergence of Omicron variant, Finland. medRxiv 2022.03.25.22272952
- Materiaali HIV serologian näytteet, joista tutkittu (satunnaisesti valitut) 100 näytettä/vko viikoilla 46/2021 – 9/2022
- HUS:n otoksessa nähtiin seroprevalenssin kasvu joulukuusta 2021 maaliskuuhun 2022 nukleoproteiinivasta-aineisiin perustuen, ja heidän arvionsa oli samaa luokkaa kuin THL:n satunnaisotoksessa maaliskuussa: 28%

Seroprevalenssin kehitys



Hybridi-immuniteetista

Hybridi-immuniteetti

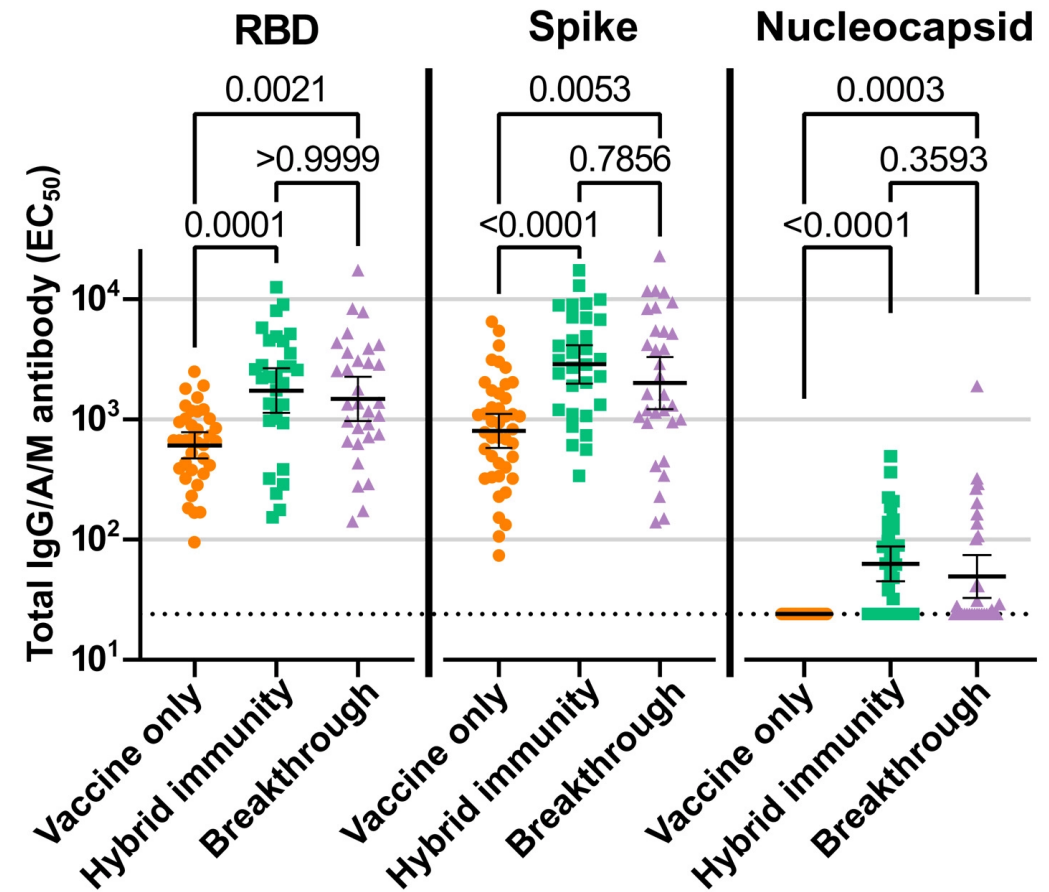
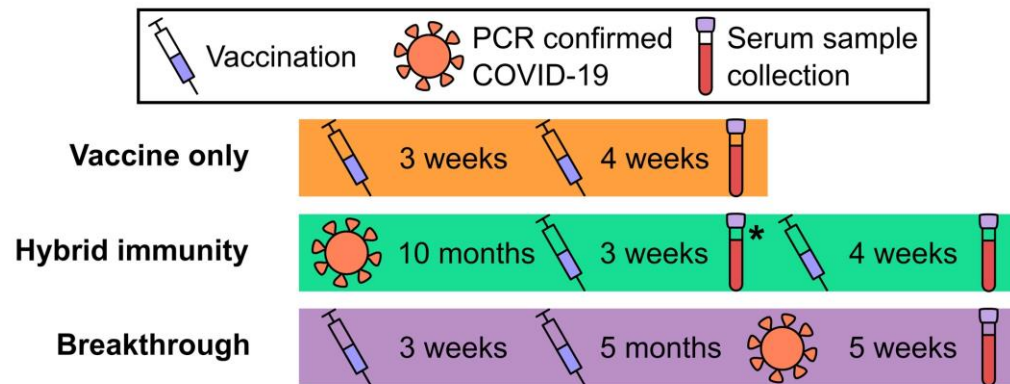
- Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että jo yksi rokoteannos tuottaa voimakkaan immuunivasteen henkilöillä, jotka ovat aiemmin saaneet koronavirustartunnan (hybridi-immuniteetti)
- THL:n tutkimuksessa mitattiin vasta-aineita henkilöiltä, jotka olivat saaneet koronavirustartunnan keväällä 2020, ja koronavirusrokotteen keskimäärin vuoden päästä tartunnan jälkeen
- Yksi annos rokotetta tuotti infektion saaneilla keskimäärin **kaksinkertaiset IgG-vasta-ainepitoisuudet** verrattuna kaksi rokoteannosta saaneisiin tutkittaviin, joilla ei ollut aiempaa tartuntaa

Ekström et al. Strong neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 variants following a single vaccine dose in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. Manuscript.

Hybridi-immuniteetti ja läpäisyinfektio 1/2

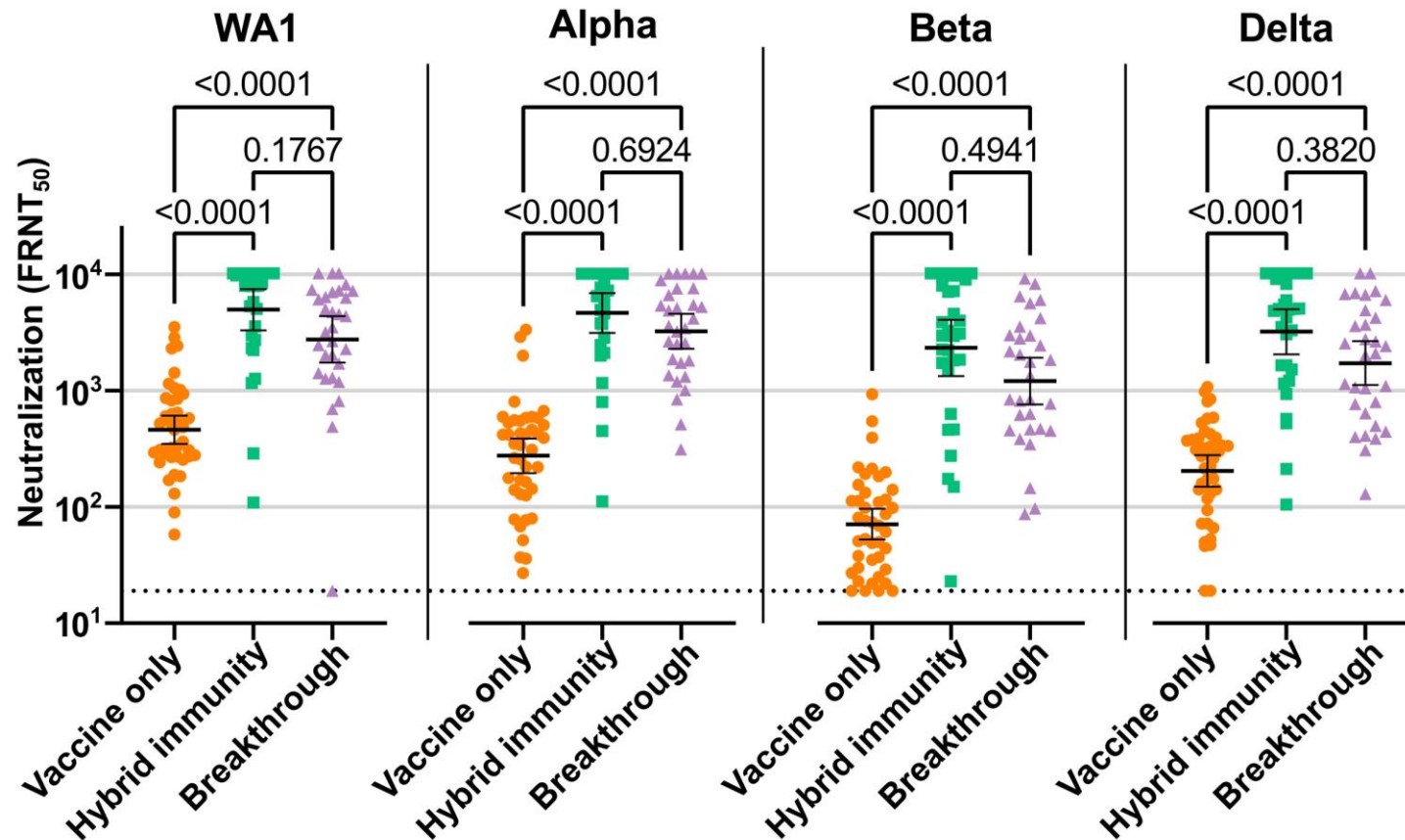
- Läpäisyinfektio aiemmin rokotetuilla tuottaa yhtä voimakkaan immuunivasteen kuin hybridi-immuniteetti tai kolme annosta rokotetta henkilöillä, jotka eivät ole saaneet tartuntaa
 - Bates et al. Antibody Response and Variant Cross-Neutralization After SARS-CoV-2 Breakthrough Infection. JAMA. 2022;327(2):179-181
 - Bates et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. Science Immunology 25 Jan 2022, Vol 7, Issue 68
 - Walls et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. Cell. Volume 185, Issue 5, 3 March 2022, Pages 872-880.e3

Hybridi-immuniteetti ja läpäisyinfektio 2/2



Bates et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Science Immunology* 25 Jan 2022, Vol 7, Issue 68

Hybridi-immuniteetti ja läpäisyinfektio



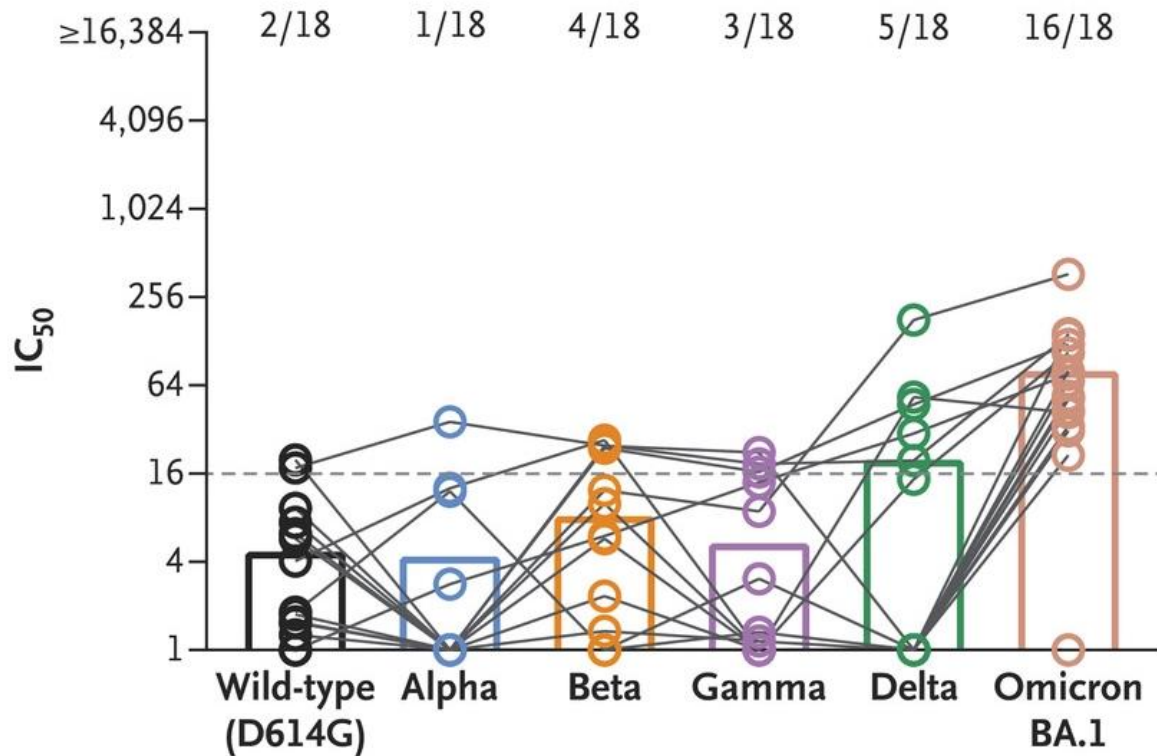
Bates et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Science Immunology* 25 Jan 2022, Vol 7, Issue 68

Aika rokottamisen ja infektion välillä vaikuttaa vasteeseen

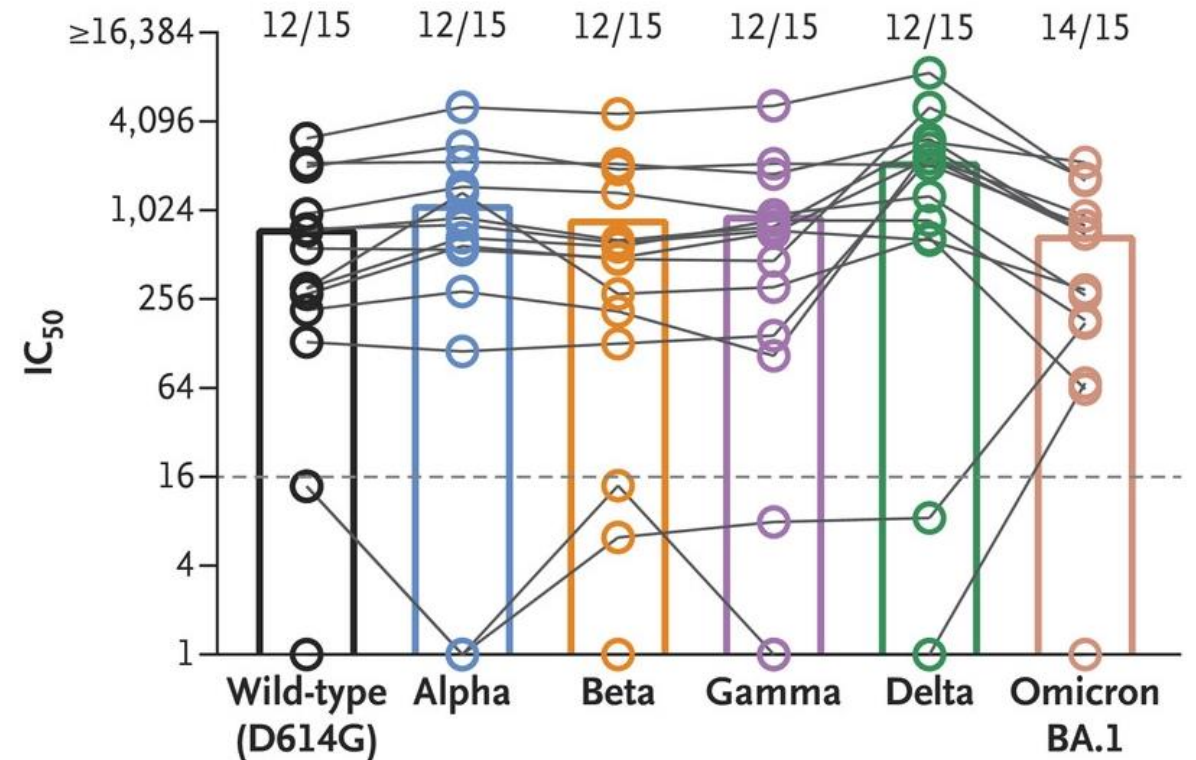
- Miyamoto ym havaitsivat, että kahdesti rokotetuilla ei ollut Omikronia neutraloivia vasta-aineita, mutta Alfa- tai Beta-läpäisyinfektion jälkeen vasta-aineet neutraloivat myös Omikronia
- Mitä pidempi aikaväli oli rokottamisen ja infektion välillä, sitä korkeampi oli neutraloivien vasta-aineiden määrä eri variantteja vastaan
 - Miyamoto et al. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. Med. Volume 3, Issue 4, 8 April 2022, Pages 249-261.e4

Uusintainfektio (Omikron) nostaa vasta-aineita

B Unvaccinated without Previous SARS-CoV-2 Infection



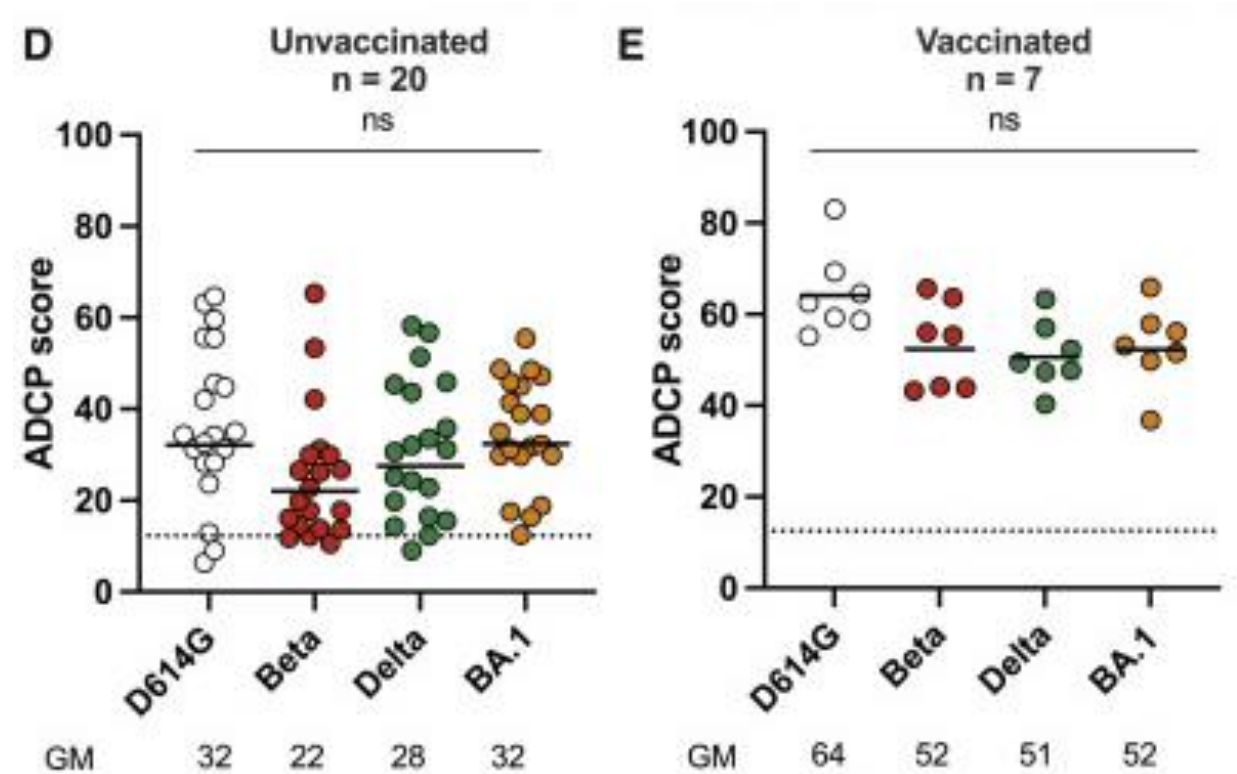
D Unvaccinated with Previous SARS-CoV-2 Infection



Rössler et al. Neutralization Profile after Recovery from SARS-CoV-2 Omicron Infection. NEJM March 23, 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2201607

Omikronimmunitetti

- Omikroninfektion saaneilla **ristisuojaavia opsonoivia** eli fagostytoosia edistäviä vasta-aineita
 - Rokotetuilla korkeammat määrät



Richardson et al. SARS-CoV-2 Omicron triggers cross-reactive neutralization and Fc effector functions in previously vaccinated, but not unvaccinated, individuals. Cell Host & Microbe. March 24, 2022.

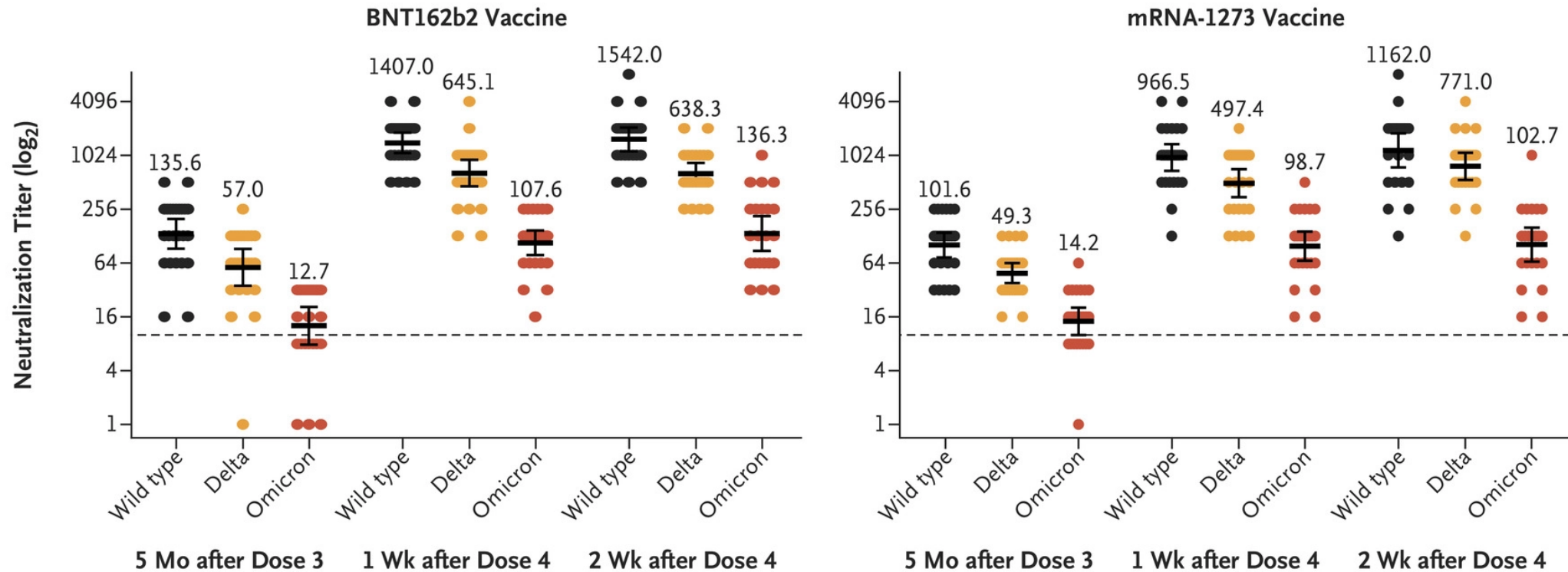
Hybridi-immuniteetista

- Infektio voimistaa rokottamalla aikaansaattua vasta-ainevastetta piikkiproteiinin niitä osia vastaan, jotka ovat samanlaisia kuin rokotteessa
- T-soluvälitteiseen immuunivasteeseen reseptoriin sitoutuvan osan mutaatiot vaikuttavat vähemmän
- Kuinka hyvin Omikroninfektio tehostaa ristisuojaavaa immuniteettia?
- THL:n tutkimuksessa alustavia viitteitä siitä, että Omikroninfektio nostaa vasta-aineiden määrää piikkiproteiinia vastaan, mutta rajallisemmin alkuperäisen viruksen reseptoriin sitoutuvaa osaa vastaan
- Infektio toisaalta tuottaa immuniteettia myös muita antigeeneja vastaan, ja tehostaa myös soluvälitteistä immuniteettia
- **Väestössä hyvin heterogeenista immuniteettia, joka muodostunut erilaisista rokotteiden ja infektioiden yhdistelmistä**

Neljänsien annosten immunogeenisuudesta

Neljännän annoksen immunogeenisuus 1/2

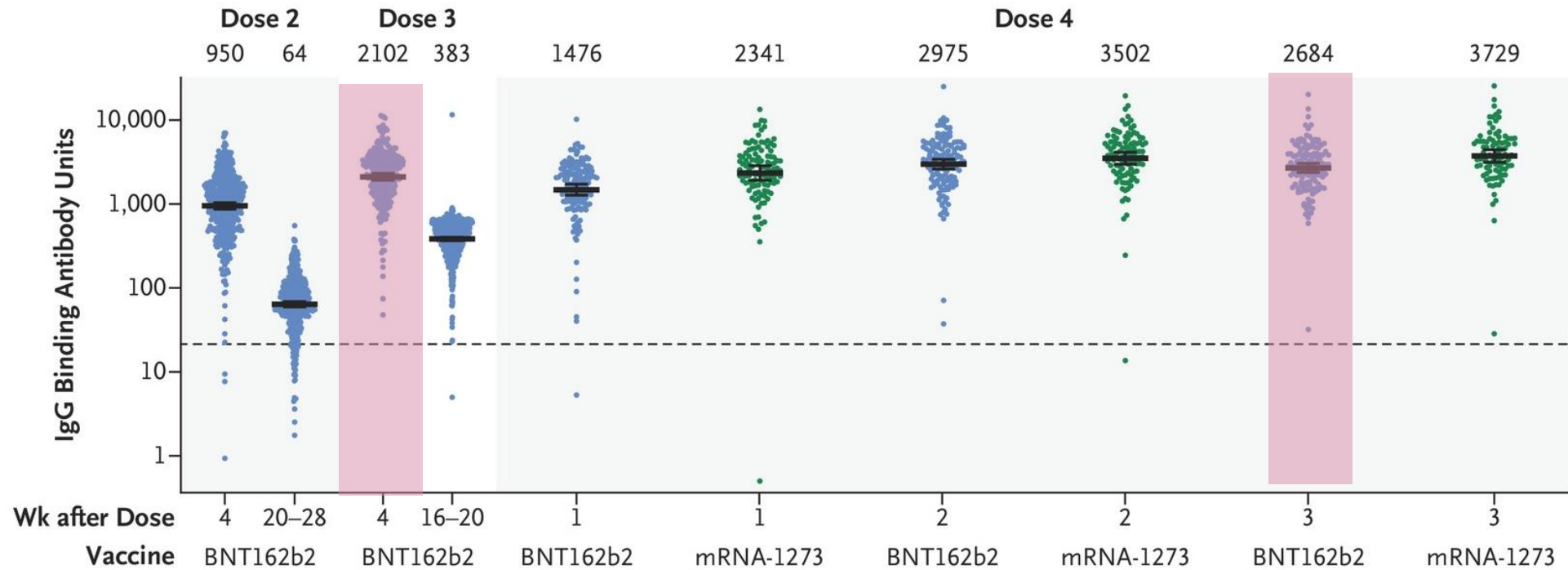
B Live-Virus Neutralization Efficacy



Regev-Yochay et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. April 7, 2022
 N Engl J Med 2022; 386:1377-1380

Neljännän annoksen immunogeenisuus 2/2

A IgG Titers



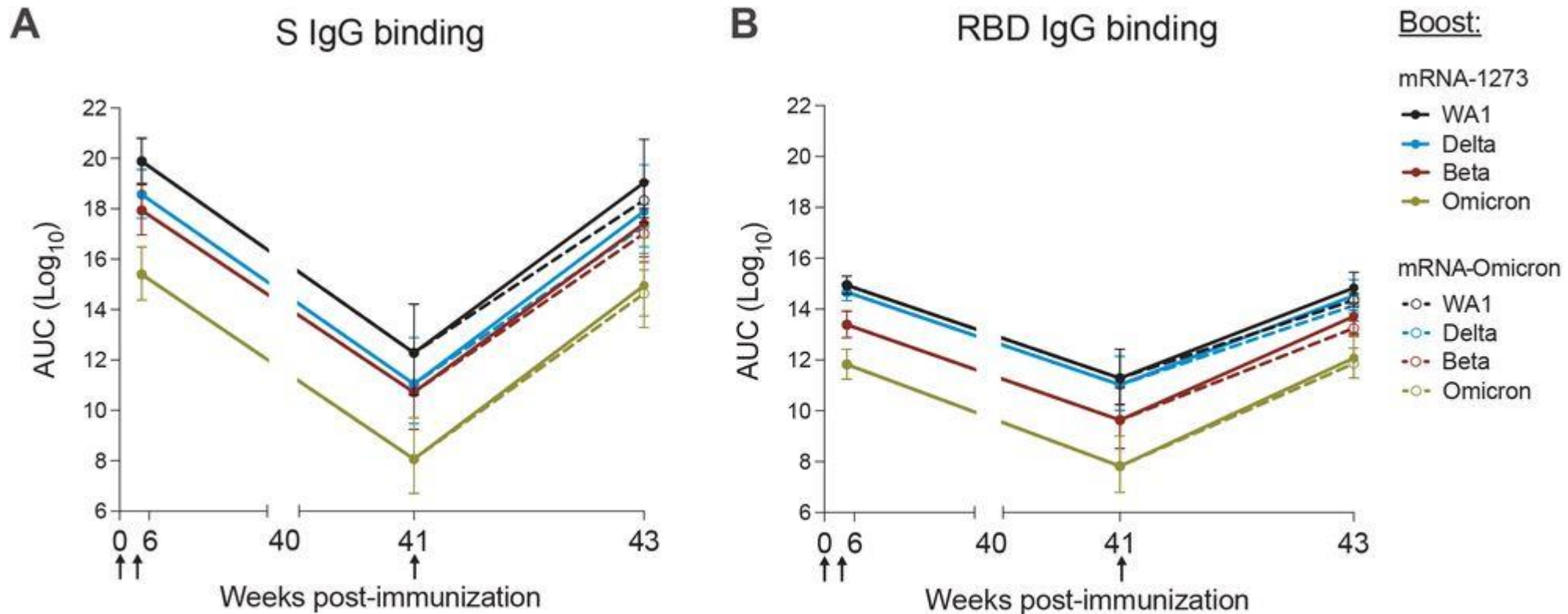
Regev-Yochay et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. April 7, 2022
N Engl J Med 2022; 386:1377-1380

Alkuperäinen vs omikrontehoste 1/3

- Reesusapinoilla vasta-ainevaste kolmannelle rokoteannoksella samansuuruinen riippumatta siitä, käytettiinkö tehosteena alkuperäisen vai Omikronvariantin piikkiproteiinia
 - Kokeessa oli yhteensä 8 apinaa
 - Tehoste annettiin 9kk toisen rokoteannoksen jälkeen

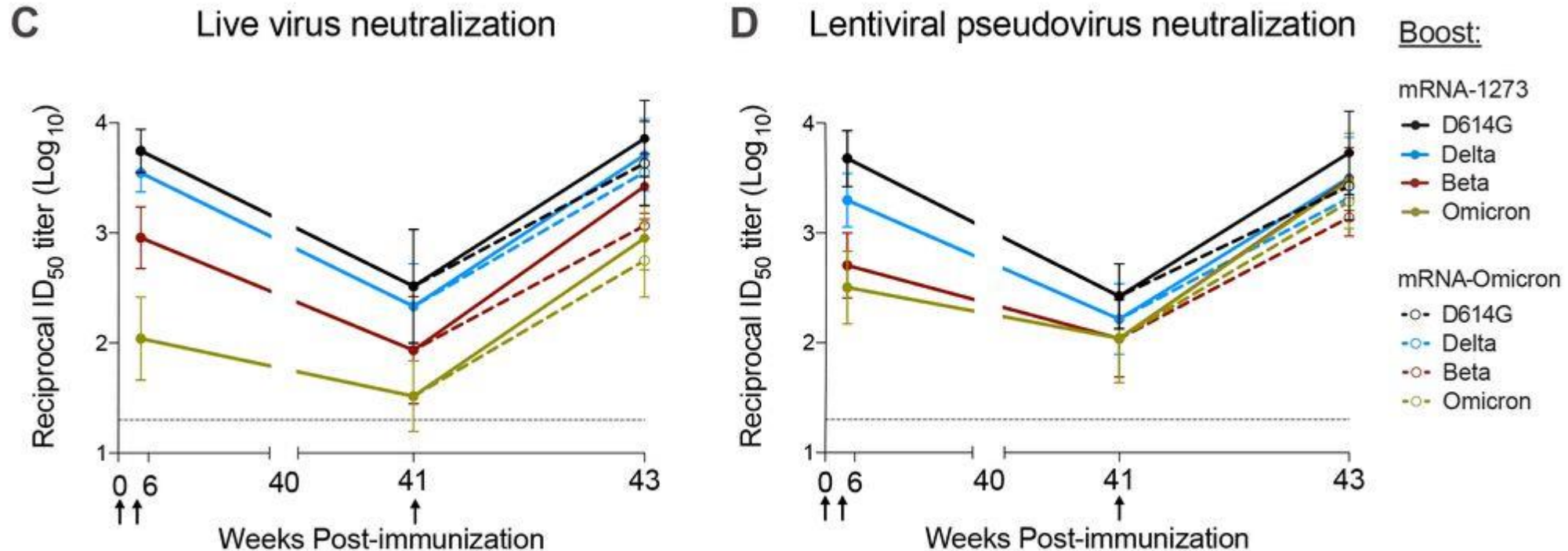
Gagne et al. mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits comparable B cell expansion, neutralizing antibodies, and protection against Omicron. February 4, 2022.
[biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.03.479037v1](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.03.479037v1)

Alkuperäinen vs omikrontehoste 2/3



Gagne et al. mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits comparable B cell expansion, neutralizing antibodies, and protection against Omicron. February 4, 2022.
[biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.03.479037v1](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.03.479037v1)

Alkuperäinen vs omikrontehoste 3/3



Gagne et al. mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits comparable B cell expansion, neutralizing antibodies, and protection against Omicron. February 4, 2022.
[biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.03.479037v1](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.03.479037v1)

Alkuperäinen vs omikrontehoste

- Alkuperäiseen virukseen perustuvan tehosterokotteen saaneilla
 - 24% piikkiproteiini-spesifisistä B-soluista tunnisti vain alkuperäisen viruksen
 - 71% tunnisti sekä alkuperäisen että Omikronvariantin
- Omikrontehosteen saaneilla
 - 81% tunnisti molemmat virukset
 - 12% tunnisti vain alkuperäisen viruksen
 - Omikronspesifisiä muistisoluja ei löydetty
- **Omikronrokote ei laajentanut ristisuojaaja**
 - Original antigenic sin?
 - Parantaisiko kaksi annosta ristisuojaaja tehostamalla Omikron-spesifistä primaarivastetta?
- Rokotteiden teho altistuskokeessa yhtä hyvä

Mitä hyötyä neljännestä annoksesta?

- Neljäs rokoteannos nostaa piikkiproteiinivasta-aineiden määrää
 - Ei **tehosta** jo kolmannella annoksella saavutettua vastetta
- Korkeat vasta-ainepitoisuudet riittävät neutraloimaan eri variantteja
 - Suojaa **väliaikaisesti** myös Omikrontartuntaa vastaan
- Parantaako neljäs annos suojaa myös oireista ja vakavaa tautia vastaan?
 - Osittain myös sitä kautta, että väliaikainen suoja tartuntaa vastaan paranee?
- Kenelle neljännestä annoksesta on hyötyä?
 - Tilapäisestäkin suojan paranemisesta voi olla hyötyä erityisesti vakavan taudin riskissä oleville
- Koska neljäs annos on ajankohtainen?
 - Epidemiatilanne
 - Jos tartuntoja on paljon, muodostuu myös hybridi-immuniteettia (ei tasaisesti)
 - Annosvälit vaikuttavat vasteisiin
- Voiko neljänsistä annoksista olla haittaa?
 - Myokardiittiriski, hyporesponssin mahdollisuus