



## سنجش حفاظت در برابر عفونت سارس کروناویروس ۲ با اندازه گیری تیتراژ آنتی بادی، آری یا نه!

عارفه ابراهیمیان: دانشجوی دکتری تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
**عماد بهبودی:** دانشجوی دکتری تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران (\* نویسنده مسئول)  
 emadbehboudi69@gmail.com

نامه به سردبیر

### سردبیر محترم

در سال اخیر، سارس کروناویروس ۲ در سطح جهان گسترش یافته و جمعیتی را که فاقد ایمنی برای این ویروس بوده‌اند را آلوده کرده و مسبب بیماری و مرگ و میر قابل توجهی گردیده است (۱، ۲). ایمنی به سارس کروناویروس ۲ چه از طریق عفونت طبیعی و چه از طریق واکسیناسیون، تا حدی سبب حفاظت و کاهش خطر پیامدهای بالینی مهم آن می‌گردد. برای مثال، تخمین زده شده که افراد بهبود یافته سروپازیتو، می‌توانند تا ۸۹٪ حفاظت در برابر عفونت مجدد داشته باشند (۳) و اثربخشی واکسن نیز ۵۰ تا ۹۵٪ گزارش شده است (۴). با این وجود طول دوره ایمنی ایجاد شده مشخص نیست و با گذشت زمان این ایمنی، تضعیف می‌شود (۵، ۶). به علاوه نگرانی فرار واریانت‌های جدید از سیستم ایمنی نیز وجود دارد (۷). یک سوال مهم که در اینجا مطرح می‌شود شناسایی ارتباط ایمنی با حفاظت علیه سارس کروناویروس ۲ و بنابراین پیش بینی این که چطور این تغییرات، بر نتایج بالینی بیماری اثرگذار است می‌باشد. تیتراژ آنتی بادی خنثی کننده یک پیشگوی مهم کارایی واکسن‌های در حال تولید و آینده می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که سطح آنتی بادی خنثی کننده به مرور زمان کاهش می‌یابد و ممکن است در یک سال، نیاز به بوستر هم وجود داشته باشد. با این حال حفاظت علیه فرم شدید بیماری ممکن است بطور قابل ملاحظه‌ای دوام بیشتری داشته باشد. می‌توان گفت که ایجاد پاسخ همورال قوی یا ضعیف، بستگی به اینتراکشن ویروس و میزبان و التهابی که ایجاد می‌شود، دارد. اگر این چالش در سطح پایین باشد، آنتی بادی ایجاد شده، عملکرد ضعیف تری دارد اما اگر این چالش در سطح بالا باشد، آنتی بادی تولید شده فانکشنال‌تر و در برابر مواجهه مجدد با پاتوژن، پاسخ تهاجمی‌تر را نشان می‌دهد. به علاوه، در این زمینه پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌توانند نقش برجسته‌ای را ایفا کنند (۸). بنابراین اگر واکسن‌های موجود، مثل عفونت طبیعی قادر باشند علاوه بر تولید آنتی بادی‌های خنثی کننده، پاسخ ایمنی سلولی را هم برانگیزند، ماندگاری ایمنی ناشی از واکسن نیز افزایش می‌یابد. سوال دیگر که مطرح می‌شود این است که آیا تعیین تیتراژ آنتی بادی، پس از عفونت طبیعی یا واکسیناسیون می‌تواند مارکر درستی از وضعیت حفاظت در برابر عفونت باشد؟ آنتی بادی‌ها به عنوان مارکرهای عفونت می‌باشند و اگر تداوم داشته باشند می‌توانند سبب ایمنی طولانی مدت شوند. در بیشتر واکسن‌های تایید شده از نظر بالینی، تیتراژ آنتی بادی متصل شونده را اندازه‌گیری می‌کنند، در حالیکه این تیتراژ آنتی بادی خنثی کننده است که نشان می‌دهد که یک واکسن چه میزان ایمنی زایی دارد. یک آنتی بادی، علاوه بر اینکه باید به آنتی ژن مورد نظر متصل شود باید قادر به خنثی کردن آن آنتی ژن هم باشد که این کار را یا به وسیله مسدود کردن عفونت با جلوگیری از اتصال پاتوژن به گیرنده یا جذب سلول‌های ایمنی برای پاک سازی و کنترل بیماری انجام می‌دهد که این موضوع در مطالعات واکسن نیز باید مدنظر قرار بگیرد. علاوه بر تیتراژ و عملکرد آنتی بادی، دانستن اینکه چطور عملکرد آنتی بادی با ایمنی سلولی ارتباط دارد و ماهیت ایمنی سلول T و B، برای پی بردن به حفاظت طولانی مدت علیه عفونت مجدد الزامی است (۹). اینکه چطور برخی افراد با وجود داشتن تیتراژ آنتی بادی، دچار عفونت مجدد می‌شوند هنوز معلوم نیست. آیا وجود آنتی بادی‌های اختصاصی علیه سایر آنتی ژن‌های ویروسی قادرند تیتراژ پایین آنتی بادی عملکردی اختصاصی RBD را جبران کنند؟ جواب منفی است. آزمایشات نشان می‌دهد که زمانی که تست‌های Ab-mediated complement deposition (ADCD) و Ab-dependent neutrophil phagocytosis (ADNP) انجام گرفت مشخص شد که خنثی سازی ویروس تنها در افرادی که تیتراژ بالای آنتی بادی IgG علیه ناحیه RBD را داشتند دیده شد. بنابراین نتیجه گرفته شد که تنها، آنتی بادی علیه RBD خنثی کننده است (۱۰). با این وجود نمیتوان گفت که تیتراژ بالای آنتی بادی ضد RBD به معنای ایمنی بالا می‌باشد به این دلیل که تمام آنتی بادی‌های علیه RBD نیز خنثی کننده نمی‌باشند. آیا اگر آنتی بادی‌ها فاقد اتصال خوب یا عملکرد موثر باشند به این معنی است که حفاظتی در برابر عفونت مجدد وجود

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۲/۱۰

ندارد؟ ما نمی‌توانیم به قطع این را بگوییم چون نمی‌توان نقش سلول T که بعنوان یک ارتباط دهنده ایمنی قوی به کووید-۱۹ عمل می‌کند را نادیده گرفت. فرض کنید که تیترا آنتی بادی را در تعدادی افراد داوطلب در زمان T0 (زمان شروع آزمایش) بسنجیم. آیا تنها افراد علامت دار از نظر آنتی بادی خنثی کننده مثبت هستند؟ طبق آزمایشی که YC Bartsch و همکاران انجام دادند (۹) افرادی که بدون علامت بودند نیز دارای آنتی بادی اختصاصی علیه RBD با اختصاصیت بالای ۹۹/۵٪ بوسیله تست الایزا بودند. یعنی این آنتی بادی هم در افراد علامت دار و هم بدون علامت وجود داشته اما در افراد علامت دار تیترا آن بیشتر بوده است. بعد از پیگیری افراد برای سنجش تیترا آنتی بادی بعد از مدت زمان معین، تعداد کمی از شرکت کنندگان پاسخ آنتی بادی را بطور کامل از دست دادند و در افراد باقی مانده تقریباً نیمی از افراد کاهش تیترا آنتی بادی و نیمی دیگر به طرز عجیبی افزایش در تیترا آنتی بادی داشتند. این مشاهده را به دو طریق میتوان توجیه کرد، اول اینکه از نظر طول دوره ای که از عفونت میگذشت این افراد متفاوت بودند و دوم اینکه افرادی که افزایش تیترا آنتی بادی داشته اند ممکن است دوباره در معرض عفونت قرار گرفته باشند. با دانستن این مطالب میتوان نتیجه گرفت که اندازه گیری تیترا آنتی بادی پس از عفونت یا واکسیناسیون، اطلاعات دقیقی در مورد سطح حفاظت در برابر عفونت سارس کروناویروس ۲ را به ما نخواهد داد. روش‌های روتین آزمایشگاهی بالینی نظیر تست الایزا هرگز قادر نخواهد بود که به شما اطمینان بدهد که آنتی بادی‌های تولید شده در بدن شما خنثی کننده هستند یا خیر، چون این امر نیاز به تست‌های خنثی سازی تخصصی دارد. بعلاوه با دانستن تیترا آنتی بادی اولیه نمیتوان به راحتی تخمین زد که سرعت کاهش آنتی بادی سریع‌تر یا آهسته‌تر خواهد بود. بنابراین به مدل‌هایی که پاسخ‌های ایمنی به عفونت را پیش بینی می‌کنند نیاز است تا ارتباط ایمنی با حفاظتی که به وسیله واکسن‌های در حال گسترش ایجاد می‌شود را تعیین کنند. از آنجا که در مطالعات مختلف، جهت سنجش تیترا آنتی بادی خنثی کننده از یک روش واحد استفاده نشده است، نیاز به روش‌های نرمالایز کردن اطلاعات برای مقایسه بهتر نتایج وجود دارد. به علاوه پیشنهاد می‌کنیم که علاوه بر سنجش تیترا آنتی بادی خنثی کننده، پاسخ سلول‌های T و B خاطره، که با حفاظت بالا علیه سارس کروناویروس ۲ مرتبطند، نیز اندازه‌گیری شود تا بتوانیم پیش بینی بهتری نسبت به خنثی سازی داشته باشیم.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

**شیوه استناد به این مقاله:**

Ebrahimian A, Behboudi E. Assessment of Protection against SARS-CoV-2 Infection by Measuring Antibody Titer, Yes or No!. Razi J Med Sci. 2022;29(2):23-27.

**\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.**

## Letter to The Editor

### Assessment of Protection against SARS-CoV-2 Infection by Measuring Antibody Titer, Yes or No!

**Arefeh Ebrahimian:** Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

**Emad Behboudi:** Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran (\* Corresponding author) emadbehboudi69@gmail.com

#### Abstract

##### Dear Editor

The current epidemic of the novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19) risen from Wuhan, China, turned to a worldwide concern because of its incubation period (2-14 days) and its high transmission rate. The first cases of the infection were reported in December 2019 in Wuhan with symptoms like pneumonia with an unknown reason. Very soon it was known as a novel kind of Coronavirus on 31 December 2019. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the main viral agent of this disease, is belonging to betacoronavirus genera, Coronaviridae family, an enveloped positive sense RNA virus. Like SARS-CoV, SARS-CoV-2 attacks the organism by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Recently, some reports of SARS-CoV-2 infection have been shown that the virus is found not only in the respiratory tract but also in the gastrointestinal tract.

In recent year, SARS-CoV-2 is still infecting populations that lack immunity to the virus, causing significant disease and mortality (1, 2). Immunity to SARS-CoV-2, either through natural infection or through vaccination, to some extent protects and reduces the risk of significant clinical consequences. For example, it has been estimated that improved seropositive individuals can have up to 89% protection against re-infection (3) and that vaccine efficacy has been reported to be 50 to 95% (4). However, the duration of the created immunity period is not known and over time, this immunity weakens (5, 6), in addition, there is concern about the escape of new variants from the immune system (7). An important question here is to identify the immune link with protection against SARS-CoV-2 and thus predict how these changes will affect the clinical outcome of the disease. Neutralizing antibody titer is an important predictor of the effectiveness of vaccines in development. Studies show that the level of neutralizing antibodies decreases over time and a booster may be needed within a year. However, protection against the severe form of the disease may be significantly longer. It can be said that the development of a strong or weak humoral response depends on the interaction of the virus and the host and the inflammation that occurs. If the challenge is low, the antibody produced has poor performance, but if the challenge is high, the antibody produced is more functional and responds more aggressively to re-exposure to the pathogen. In addition, cellular immune responses can play a prominent role in this regard (8). Therefore, if existing vaccines, such as natural infections, are able to stimulate the cellular immune response in addition to producing neutralizing antibodies, the immunity persistence of the vaccine will also increase. Another question that arises is whether determining the antibody titer after a natural infection or vaccination can be a correct marker of the state of protection against infection? Antibodies act as markers of infection and, if persisted, can lead to long-term immunity. In most clinically approved vaccines we measure the binding antibody titer, while this is a neutralizing antibody titer that indicates how immunogenic is a vaccine. An antibody, in addition to binding to the desired antigen, must also be able to neutralize that antigen, either by blocking the

Received: 05/03/2022

Published: 30/04/2022

infection by preventing the pathogen from binding to the receptor or by stimulate immune cells for clearance and disease control, which should also be considered in vaccine studies. In addition to antibody titer and function, knowing how antibody function is related to cellular immunity and the nature of T and B cell immunity is essential to realizing long-term protection against re-infection (9). It is not yet known how some people get re-infected despite having antibody titers. Can the presence of specific antibodies against other viral antigens compensate for the low titer of functional RBD specific antibodies? The answer is no. Experiments show that when the Ab-mediated complement deposition (ADCD) and Ab-dependent neutrophil phagocytosis (ADNP) tests were performed, virus neutralization was seen only in individuals with high IgG antibody titers against the RBD region. Therefore, it was concluded that only antibodies against RBD are neutralizing (10). However, it cannot be said that a high titer of anti-RBD antibody means high immunity because not all antibodies against RBD are neutralizing. Does it mean that there is no protection against re-infection if the antibodies lack good binding or function? We cannot say for sure because the role of the T cell, which acts as a strong immune responder to coronavirus disease 2019 (COVID-19), cannot be ignored. Suppose we measure the antibody titer in a number of volunteers at time T0 (test start time). Are only symptomatic people positive for neutralizing antibodies? According to an experiment conducted by YC Bartsch et al. (9) asymptomatic individuals also had specific antibodies against RBD with a specificity of over 99.5% by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). This means that this antibody was present in both symptomatic and asymptomatic individuals, but its titer was higher in symptomatic individuals. After tracking subjects for antibody titers after a certain period of time, a small number of participants completely lost their antibody response, and in the remaining individuals, almost half of the subjects had decreased antibody titers and the other half had a dramatically increased antibody titers. This observation can be justified in two ways, first, that these people differed in the length of time they spent with the infection, and second, that people with elevated antibody titers may be re-exposed to the infection. Knowing this, it can be concluded that measuring the antibody titer after infection or vaccination will not give us accurate information about the level of protection against SARS-CoV-2 infection. Routine clinical laboratory methods such as ELISA will never be able to make sure that the antibodies produced in your body are neutralizing or not, because this requires specialized neutralizing tests. In addition, knowing the initial antibody titer, it is not easy to estimate that the rate of antibody reduction will be faster or slower. Therefore, models that predict immune responses to infection need to determine the link between the protection provided by expanding vaccines. Because in different studies, a single method has not been used to measure the neutralizing antibody titer, there is a need for data normalization methods to better compare the results. In addition, we suggest that in addition to measuring the neutralizing antibody titer, the responses of memory T and B cells, which are associated with high protection against SARS-CoV-2, be measured so that we can have a better prognosis for neutralization.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Ebrahimian A, Behboudi E. Assessment of Protection against SARS-CoV-2 Infection by Measuring Antibody Titer, Yes or No!. Razi J Med Sci. 2022;29(2):23-27.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## References

1. Zandi M, Behboudi E, Soltani S. Role of glycoprotein hemagglutinin-esterase in COVID-19 pathophysiology?. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Dec;17(6):2359-60.
2. Behboudi E, Shamsi A, Hamidi-Sofiani V, Oladnabi M. The effects of fasting in Ramadan on the risk factors of COVID-19 in adolescents: a brief review. *Int J Pediatr*. 2021 Jan 1;9(1):12835-42.
3. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med*. 2021;384(6):533-40.
4. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med*. 2021;27(2):205-11.
5. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639-44.
6. Behboudi E, Hamidi V, Gholizadeh F, Grala EM, Ghelmani Y, Nakhaie M, Charostad J, Astani A. Association between ABO blood groups and rhesus antigen and susceptibility to COVID-19 in the Yazd hospital. *New Microbes New Infect*. 2021 Nov 1;44:100934.
7. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature*. 2021;593(7857):130-5.
8. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;1-7.
9. Bartsch YC, Fischinger S, Siddiqui SM, Chen Z, Yu J, Gebre M, et al. Discrete SARS-CoV-2 antibody titers track with functional humoral stability. *Nat Commun*. 2021;12(1):1-8.
10. Hedges JF, Thompson MA, Snyder DT, Robison A, Taylor MP, Jutila MA. Titers, Prevalence, and Duration of SARS-CoV-2 Antibodies in a Local COVID-19 Outbreak and Following Vaccination. *Vaccines*. 2021;9(6):587.