УДК 616-01/09

АНТИТЕЛОЗАВИСИМОЕ УСИЛЕНИЕ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Мокрушина А.Е., Гуляева И.Л., Ганеева Е.Р.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: mokrushinaannaperm@gmail.com, pimenova774@yandex.ru, ganeevaperm@mail.ru

Антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) – это явление, при котором в присутствии антител, специфических к данному возбудителю и не являющихся нейтрализующими, происходит усугубление инфекционного процесса. Связывание вируса с субоптимальными антителами индуцирует проникновение вируса в клетки иммунной системы, активирует вирусную репликацию и усиливает патологический процесс. Систематическое изучение патогенеза антителозависимого усиления инфекции началась в 70-годы прошлого века. Регулярно появляются сообщения о возникновении этого феномена при различных заболеваниях вирусной и в ряде случаев бактериальной этиологии. ADE описан для разных вирусов, в том числе и коронавирусов. Может наблюдаться при первичном или вторичном заболевании, либо после вакцинации при последующем инфицировании. Существует два общих механизма, которые объясняют феномен ADE. Механизм зависит от типа вируса. Первый заключается в опосредованном антителами поглощение вируса через Fcγ-рецептор (FcγRIIa). Второй механизм включает образование иммунного комплекса и наблюдается в основном на не макрофаг-тропных респираторных вирусах. В статье представлен обзор ряда исследований и литературных источников, посвященных изучению патогенеза ADE и возможных способов его предотвращения.

Ключевые слова: антителозависимое усиление инфекции, ADE, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19

ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF CORONAVIRUS INFECTIONS

Mokrushina A.E., Gulyaeva I.L., Ganeeva E.R.

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, e-mail: mokrushinaannaperm@gmail.com, pimenova774@yandex.ru, ganeevaperm@mail.ru

Antibody-dependent enhancement (ADE) is a phenomenon in which, in the presence of non-neutralizing antibodies that are specific to a certain pathogen, the infectious process aggravates. Binding of the virus to suboptimal antibodies induces entry of the virus into the cells of the immune system, activates viral replication, and intensifies the pathological process. Systematic study of the pathogenesis of antibody-dependent enhancement began in the 1970s. Reports on the occurrence of this phenomenon in various diseases of viral and in some cases bacterial etiology regularly appear. ADE has been described for various viruses, including coronaviruses. It can be observed in primary or secondary disease, or after vaccination with subsequent infection. There are two general mechanisms that explain the ADE phenomenon. The mechanism depends on the type of virus. The first one involves antibody-mediated uptake of the virus via the Fcγ-receptor (FcγRIIa). The second mechanism involves the formation of an immune complex and is observed mainly in non-macrophage-tropic respiratory viruses. This article presents an overview of a number of research and literature sources devoted to the study of the pathogenesis of ADE and possible ways to prevent it.

Keywords: antibody-dependent enhancement, ADE, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19

Антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) – это явление, при котором происходит усугубление патологического процесса в присутствии антител, специфических к возбудителю. Антитела не являющиеся нейтрализующими образуют комплекс с вирусом и способствуют проникновению патогена в клетки иммунной системы, усиливают вирусную репликацию [1].

Данный феномен может наблюдаться у впервые инфицированных людей и при повторном заражении. Нередко возникает после вакцинации при последующем инфицировании человека тем же возбудителем. У ранее вакцинированных людей ADE развивается при неполноценной иммунизации: незаконченная вакцинация, несоблюдение кратности сроков вакцинации и ревакцинации, использование вакцин с истекшим сроком годности или с нарушением условий хранения. Явление усиления четко связано с особенностями взаимодействия возбудителя инфекционной болезни с иммунной системой человека.

Первое упоминание о феномене антителозависимого усиления инфекции по данным зарубежных исследователей принадлежит R. A. Hawkes. В 1964 при культивировании вирусов семейства Flaviviridae в условиях нахождения куриных эмбрионов в среде с низким содержанием специфических антител он описал явление усиления репликации возбудителей. Данный процесс, по его мнению, вызывался образованием комплекса вирус-антитело. Однако по мнению коллектива из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского

применения» Минздрава России первый клинический случай антителозависимого усиления инфекции описал в 1899 г. эпидемиолог Д.К. Заболотный. Во время работы в Монголии он наблюдал у вакцинированного на фоне бубонной чумы пациента появление пустулезной формы. Бактериолог связал усиление инфекционного процесса с «распространением антител по фагоцитирующим клеткам». Причину этого он видел в том, что «антитела утратили нейтрализующее действие, но сохранили способность взаимодействовать с FcR» при несоблюдении правил хранения вакцины [2].

В 70-е годы на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации в связи с геморрагической лихорадкой, вызванной вирусом Денге (dengue virus, DENV) у выздоравливающих пациентов при повторном инфицировании этим же возбудителем врачи вновь сталкиваются с ADE и появлением тяжелых форм заболевания. В результате нескольких исследований было установлено, что уровень ранее существовавших анти-DENV антител напрямую связан с тяжестью вторичного заболевания вирусом Денге у людей. Антитела, которые были выработаны против одних серотипов, не нейтрализуют другие серологические варианты патогена. Поэтому, если человек повторно заражается другим серотипом DENV, это может привести к более тяжелому течению болезни с развитием шокового синдрома Денге или геморрагической лихорадки [2, 3].

С этого момента началась систематическое изучение ADE и регулярно появляются сообщения о возникновении этого феномена при инфицировании Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Retroviridae, Parvoviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Togaviridae, Picornaviridae и даже некоторых бактериальных инфекциях (туберкулез). Феномен ADE описан для разных вирусов, в том числе и для ряда отдельных видов семейства коронавирусов.

Механизм ADE

Существует два общих механизма, которые, как считается, объясняют феномен ADE. Механизм зависит от типа вируса. При первом варианте происходит опосредованное антителами поглощение вируса через Fcγ-рецептор (FcγRIIa). Он был подробно изучен на вирусах, обладающих тропизмом к макрофагам (например, DENV). Второй механизм включает образование иммунного комплекса и наблюдается в основном на не макрофаг-тропных респираторных вирусах [3].

При ADE, осуществляющемуся по первому механизму, ненейтрализующие антитела связываются с вирусной поверхностью и направляют вирионы в макрофаги. Комплексы вирус-антитело проникают внутрь клетки через FcγRIIa-опосредованный эндоцитоз. Это приводит к инфицированию макрофагов, что в свою очередь может вызвать усиление вирусной репликации и, следовательно, более тяжелое течение заболевания [3].

Существует три типа человеческих рецепторов FCγ – FCγ R I, II и III. (FCγR I и II присутствуют на макрофагах человека). Определенные типы антител, такие как IgG, хорошо связываются с этими рецепторами. Благодаря образованию комплексов моноклональных антител (mAbs) с вирусными молекулами, комплекс «mAbs-вирус» прикрепляется к макрофагу через Fcγ рецепторы. После присоединения этого комплекса вирус проникает в макрофаг посредством фагоцитоза, что приводит к усилению репликации и активации инфекции [3].

При втором механизме, который наблюдается при респираторно-синцитиальный вирусной инфекции и кори, ненейтрализующие антитела образуют иммунный комплекс с вирусными антигенами. Данные комплексы фиксируются в тканях дыхательных путей, вызывая секрецию цитокинов и активацию белков системы комплемента. Вследствие этого развивается бурная системная воспалительная реакция и обструкция дыхательных путей. В тяжелых случаях процесс заканчивается формированием острого респираторного дистресс-синдрома [3].

Система комплемента работает вместе с паттерн-распознающими рецепторами, чтобы стимулировать защитные системы хозяина до формирования приобретенного иммунитета. В исследованиях на мышах показано, что у животных с дефицитом системы комплемента наблюдается нейтрофилия и уменьшение системного воспаления в легочной ткани наряду с более низким уровнем циркуляции воспалительных цитокинов/хемокинов. Анафилатоксины, продуцируемые при этом пути, вызывают дегрануляцию тучных клеток, инициируют цитокиновый шторм, повышают сосудистую проницаемость и способствуют острому повреждению легких с развитием отека легких и тяжелой дыхательной недостаточности [3].

На современном этапе изучения антителозависимого усиления инфекции предлагается использовать несколько классификаций.

В одной из них учитывается тип клеточных рецепторов моноцитов и макрофагов, с которыми происходит взаимодействие вируса.

1. Тип рецептора C-ADE – комплемент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции (complement-mediated ADE);

2. Тип рецептора FcR-ADE – независящее от комплемента и связанное с Fc-рецептором усиление инфекции (Fc-receptormediated ADE).

Однако при развитии антителозависимого усиления инфекции у ВИЧ-инфицированных людей присутствуют оба типа. На начальных этапах формирования патологического процесса ADE реализуется через связывание с Fc-рецептором (FcR-ADE), позднее происходит переключение на комплемент-опосредованный механизм (C-ADE).

Классификация, учитывающая патогенез развития антителозависимого усиления инфекции предусматривает 4 варианта.

1. ADE на фоне сенсибилизации, вызванной предшествующим инфекционным процессом.

2. ADE без предшествующей сенсибилизации.

3. ADE на фоне сенсибилизации, вызванной вакцинацией.

4. ADE, развивающаяся в ходе персистирующего инфекционного процесса [2].

Роль ADE при коронавирусных инфекциях

Коронавирусы – это РНК-содержащие вирусы, вызывающие респираторные заболевания различной степени тяжести. Множество коронавирусов было впервые обнаружено у домашних птиц в 30-х годах прошлого века. Они вызывают у животных респираторные, желудочно-кишечные, неврологические заболевания и патологию печени. Только семь коронавирусов вызывают респираторные инфекции у человека, три из которых являются причиной крупных вспышек пневмонии в 21-м веке: SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2.

В ходе изучения этой группы возбудителей в 80-е годы появились сообщения об ADE, развивающемся на фоне вируса инфекционного перитонита кошек (feline infectious peritonitis virus, FIPV) – альфа-коронавируса, который широко распространен среди этих животных. Особи с материнскими антителами или получившие вакцину против FIPV подвергались действию вируса сильнее, чем контрольные не сенсибилизированные животные. Сообщалось, что ненейтрализующие моноклональные антитела (mAbs) или разбавленные нейтрализующие mAbs против S-белка FIPV усиливали процесс, а обработка mAbs протеином A предотвращала усиление инфекции в условиях in vitro. Авторы исследования заключили, что антитела против S-белка играют определенную роль в развитии ADE при инфекции FIPV. Кроме того, у 50% кошек, пассивно иммунизированных анти-FIPV антителами, развивался перитонит при заражении тем же серотипом FIPV [4, 5].

В процессе изучения эпидемиологической ситуации стало известно, что вирус тяжелого острого респираторного синдром (SARS), SARS-CoV, использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) в качестве рецептора для проникновения в клетку. В последующем появились сообщения, что SARS-CoV инфицировал иммунные клетки, не имеющие ACE2. Позднее это явление было связано с антителозависимым усилением инфекции. Подобно ADE, наблюдаемому при FIPV, более высокая концентрация антител к S-белку нейтрализовала SARS-CoV, в то время как разбавленные антитела к S-белку увеличивали инфекционность SARS-CoV, чего не наблюдалось при использовании антинуклеопротеиновых антител. Таким образом, антитела к S-белку играют важную роль в развитии антителозависимого усиления инфекции SARS-CoV [6].

Аналогичным образом, следует соблюдать осторожность при терапии моноклональными антителами. В экспериментах в ряде случаев установлено, что mAbs против эпитопов в рецептор-связывающем домене (receptor binding domain, RBD) в S-белке вируса SARS-CoV являются защитными, а mAbs, направленные на другие эпитопы, могут привести к ADE [6, 7].

Вирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), MERS-CoV, в качестве рецептора для проникновения использует дипептидилпептидазу-4 (DPP-4). В исследовании на кроликах проводилась оценка вакцины против MERS-CoV иммунофокусированная на цельный S-белок, поскольку предполагалось, что он потенциально может вызывать ADE. Результаты работы показали, что ненейтрализующие антитела усиливали инфекционный процесс при повторном инфицировании тем же видом вируса. Аналогично пассивная иммунизация интактных кроликов сывороткой от сенсибилизированных MERS-CoV особей способствовала развитию ADE [6].

Недавнее исследование MERS-CoV показало, что нейтрализующие антитела (mAbs) контактируют с RBD аналогич-

но связыванию с рецептором DPP-4, и эта связь вызывает усиление инфекции. Взаимодействие нейтрализующих антител с RBD может вызвать конформационные изменения в S-белке, аналогичные взаимодействию рецептора с вирусом. Антитела mAb против MERS-CoV (MERS-mAb1), связывается с RBD, стабилизирует его и вызывает конформационное изменение в S-белке, тем самым подвергая S2′ протеолитическому расщеплению, аналогично рецептору DPP-4. Подобные сообщения были получены при SARS-CoV. Субнейтрализующая или промежуточная доза mAb может вызвать ADE. Авторы делают вывод, что в условиях in vivo ADE может возникать в зависимости от аффинности mAb, а также от концентрации антител. Следовательно, чтобы смягчить проблему ADE, вызванную нейтрализующими mAbs, необходимо использовать mAbs или вакцины, нацеленные на S-белок, отличный от RBD [8].

COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) – потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). В настоящее время нет доказательств того, что ADE возникает при инфекции SARS-CoV-2, однако существуют различные гипотезы, основанные на предыдущих сообщениях о SARS и MERS-CoV, а также на нескольких исследованиях с SARS-CoV-2 in vitro.

Антитела, которые с высокой аффинностью связываются с RBD S-белка SARS-CoV, могут предотвращать связывание вируса с ACE2, тем самым препятствуя проникновению вируса. Более высокоаффинные нейтрализующие антитела даже в минимальной концентрации могут предотвращать инфицирование и препятствовать ADE. Недавно было установлено, что более сильный ответ IgG антител против нуклеокапсидного белка у пациентов с COVID-19 приводил к задержке клиренса вируса и увеличению тяжести инфекции. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с более слабым ответом антител к нуклеокапсидному белку наблюдался ранний клиренс вируса SARS-CoV-2. Следовательно, антитела против нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2 могут быть ненейтрализующими. Эти данные также способствуют выдвижению гипотезы об возможности развития ADE вируса SARS-CoV-2 [6].

Вирусы, связанные с антителами IgG, могут поглощаться иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги и B-клетками, обладающими Fc-рецепторами. Это поглощение увеличивает вирусную нагрузку, вызывая тем самым усиление инфекции. ADE опосредуется рецептором Fcγ, главным образом CD32. Исследование показало, что ADE вируса SARS-CoV не использует эндосомальный/лизосомальный путь, который используется ACE2 во время нормального транспорта вируса в клетку. Таким образом, во время ADE используется новый механизм проникновения в клетку. CD32a (активирующий подтип CD32) экспрессируется на альвеолярных макрофагах, и как только комплекс IgG-вирус взаимодействует с этим рецептором, происходит высвобождение провоспалительных цитокинов [6].

Механизм ADE при SARS-CoV-2 может выглядеть следующим образом. Комплекс вирус – антитело (нейтрализующее или ненейтрализующее) связывается с рецептором Fcγ на поверхности иммунных клеток, таких как моноциты или макрофаги, что приводит к проникновению вируса без участия рецептора ACE2. Это способствует увеличению репликации и высвобождению вируса. Связывание вирусного антитела с FcγR может также вызывать провоспалительный ответ. Вирусная РНК в эндосомах подает сигнал через Toll-подобный рецептор 3, 7 или 8, активируя клетку-хозяина к высвобождению провоспалительных цитокинов, что приводит к иммунопатологии [6].

К сожалению, не все реакции со стороны иммунной системы, развивающиеся в ответ на инфекционный процесс или введение вакцины, имеют защитный характер. Учитывая это следует более тщательно разрабатывать научные исследования и способы выявления вероятности развития антителозависимого усиления инфекции, чтобы исключить любую возможность усугубления патологического процесса. С целью снижения риска ADE в SARS-CoV-2 следует учитывать, что нацеливание на полноразмерный S-белок может вызвать ADE, в то время как иммунофокусирование на рецептор-связывающий мотив (receptor-binding motif, RBM) может вызвать выработку высокоаффинных нейтрализующих антитела, которые способны предотвратить ADE.

Список литературы

1. Нечипуренко Ю.Д., Анашкина А.А., Матвеева О.В. Изменение антигенных детерминант S-белка вируса SARS-CoV-2 как возможная причина антителозависимого усиления инфекции и цитокинового шторма // Биофизика. 2020. № 4. С. 824-832.

2. Миронов А.Н., Супотницкий М.В., Лебединская Е.В. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у вакцинированных и переболевших // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2013. № 3(47). С. 12-25.

3. Aggarwal E., Desai T., Fox K., Sood R., Kim Y., Tjang L., ULAB PHHS. Analysis of Potential Antibody Dependent Enhancement (ADE) in SARS-CoV-2 infections. UC Berkeley: Public Health & Health Science Division, ULAB. 2021. URL: https://escholarship.org/uc/item/6s28350w (date of application: 17.01.2022).

4. Vennema H., de Groot R.J., Harbour D.A., Dalderup M., Gruffydd-Jones T., Horzinek M.C., Spaan W.J. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. Journal of Virology. 1990. Vol. 64. No. 3. P. 1407-1409. DOI: 10.1128/JVI.64.3.1407-1409.1990.

5. Takano T., Yamada S., Doki T., Hohdatsu T. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. The Journal of Veterinary Medical Science. 2019. Vol. 81. No. 6. P. 911-915. DOI: 10.1292/jvms.18-0702.

6. Karthik K., Senthilkumar T.M.A., Udhayavel S., Raj G.D. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. Hum Vaccin Immunother. 2020. Vol. 16. No. 12. P. 3055-3060. DOI: 10.1080/21645515.2020.1796425.

7. Супотницкий М. В. Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: (иммунобиологические лекарственные препараты). М.: Гриф и К, 2012. С. 177-185.

8. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., He L., Chen Y., Wu J., Shi Z., Zhou Y., Du L., Li F. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. Journal of virology. 2020. Vol. 94. No. 5. P. e02015-e02019. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.