

# Quão robusta é a imunidade à Covid?

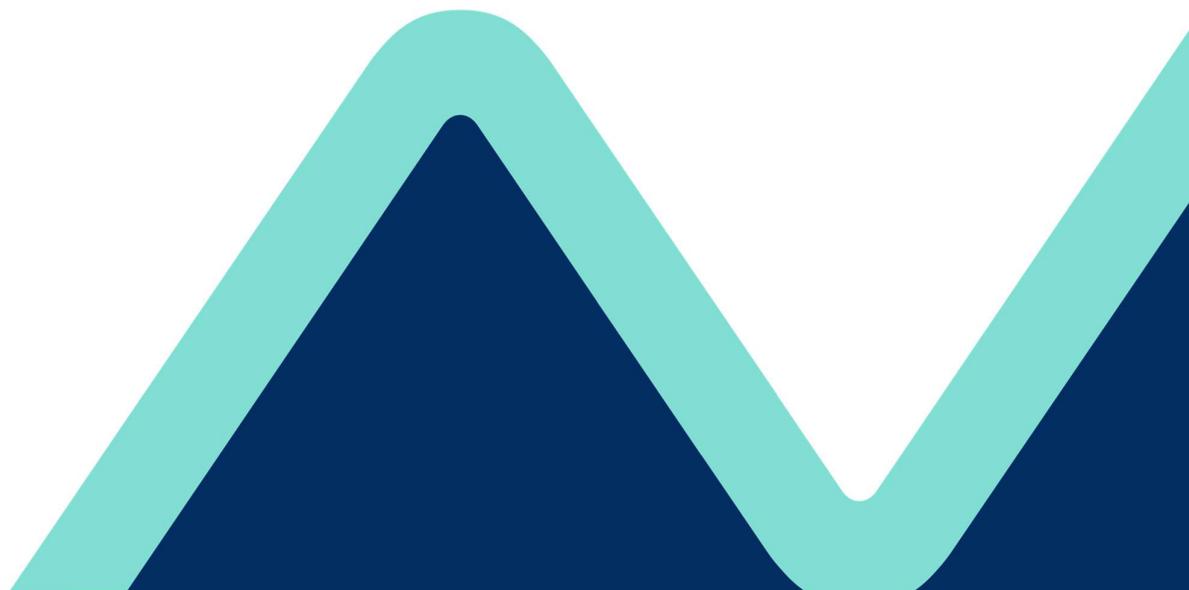
Por Dr. Michael Yeadon, Marc Girardot

O receio de que mutações tornem possível ao vírus se “proteger” contra anticorpos ou vacinas é provavelmente equivocado.

À medida em que a epidemia continua, modificações genéticas no vírus<sup>1</sup> SARS-CoV-2 começaram a aparecer. As autoridades de saúde e canais tradicionais de mídia, em alguns países, têm sido muito cautelosas em relação ao suposto aumento de virulência dessas novas variantes e bem como sua possível evasão da imunidade. Alguns virologistas consideram que os vírus evoluem para formas menos virulentas. Alguns acham que esse processo evolutivo<sup>2,3,4</sup> pode ser interrompido e favorecer uma variante mais severa ou ameaçar a imunidade adquirida.

A recente tendência<sup>5</sup> de queda, nos casos e internações, indica que o vírus provavelmente não sofreu mutação que o tornasse muito mais perigoso. A raridade das re-infecções<sup>6</sup> sintomáticas é consistente com a falta de “fuga imunológica”, por parte do vírus.

A imunidade adquirida baseia-se no reconhecimento de um grande número de marcadores proteicos chamados “epítomos” ou “determinantes antigênicos”, formados a partir do código genético do vírus. Quando um vírus sofre mutações, ele pode parar de expressar algumas dessas proteínas, e superar o arsenal imunológico especificamente visando esses “epítomos” ou “determinantes antigênicos”. Mas o SARS-CoV-2 é um vírus grande<sup>7</sup> com cerca de 10.000 aminoácidos.



Atualmente, a maior diferença entre qualquer 'variante' e a sequência original de Wuhan é limitada a 26 mutações<sup>8</sup>. Sabemos que a taxa de mutação do SARS-CoV-2 é mais lenta que a da gripe<sup>9</sup>. Até o momento, essas mutações causaram alterações em menos de 0,3% de toda a sequência do vírus.

Até o momento, nenhuma evidência científica robusta prova que qualquer uma das variantes identificadas é mais transmissível ou letal do que as originais<sup>10</sup>. **As mutações virais são conhecidas por evoluírem para se tornar menos letais e mais transmissíveis**<sup>11</sup>. Esta evolução mutagênica aumenta as chances de contágio, mas os hospedeiros mortos tendem a não transmitir vírus, e hospedeiros muito doentes têm mobilidade reduzida e contato limitado<sup>12</sup>.

A imunidade natural ao SARS-CoV-2 é adquirida por células que cortam o vírus em centenas de pedaços<sup>13</sup>. Um rico repertório desses marcadores únicos é usado para desenvolver uma resposta imune diversificada a diferentes áreas do vírus. Células imunes<sup>14</sup> especializadas lançam uma resposta imune quando expostas ao mesmo fragmento viral. A imunidade adquirida previamente, com o SARS-CoV-2 original, deve funcionar perfeitamente contra qualquer nova "variante mutante", dada a semelhança<sup>15</sup> de 99,7%

Um estudo recente<sup>16</sup>, sobre imunidade adquirida, demonstrou que o sistema imunológico usa várias centenas de epítopos (determinantes antigênicos) proteicos possíveis. Cada indivíduo usa uma seleção diversificada de pelo menos 18 marcadores para formar seu repertório de anticorpos<sup>17,18</sup>, e 30-40 marcadores para células T<sup>19</sup>. Se ocorrerem várias alterações no RNA do vírus, a maioria dos epítopos alvos permanecerá inalterada. Há pouca possibilidade de que o sistema imunológico humano seja "enganado" pelas variantes tratando-as como novo patógeno. Os autores concluem: "Esta análise deve aliviar as preocupações sobre o potencial do SARS-CoV-2 para escapar do reconhecimento de células T por mutação de alguns epítopos virais importantes".

As vacinas, utilizadas atualmente na vacinação contra Covid, apresentam o sistema imunológico com um grande repertório de metas<sup>20,21</sup>. Dada a amplitude da imunização e a independência dessas respostas imunológicas, acreditamos que tanto as imunidades humorais quanto as celulares permanecerão eficazes, mesmo que vários alvos imunológicos-chave sejam apagados. As evidências sustentam que a perda de imunidade é muito improvável.

A prevalência de imunidade pré-existente contra SARS-CoV2 encontrada em múltiplos estudos<sup>22,23,24</sup>, tanto no que diz respeito à imunidade humoral<sup>25,26</sup>, quanto para imunidade celular<sup>27</sup> confirma isso. Muitos parecem ter, de alguma forma, o benefício da imunidade, mesmo sem nunca terem tido contato com o vírus real, nem sido vacinados. Estes ganharam imunidade de epidemias passadas e compõem o grande contingente de assintomáticas. O Hospital Universitário de Tübingen constatou que 81% de suas amostras carregavam células T<sup>28</sup> específicas pré-existentes.

Provavelmente, resfriados comuns passados, provocados por outros coronavírus, desempenharam um papel de imunização contra o SARS-CoV-2. O mesmo mecanismo imunológico foi comprovado que existe para a Influenza<sup>29</sup>.

Alguns defendem a vacinação de pessoas que se recuperaram do COVID-19. A imunização natural é a última forma de vacinação, não vemos absolutamente qualquer justificativa científica ou médica para isso. Injetar uma vacina nunca deve ser considerado um evento trivial. A decisão deve ser baseada em uma análise bem ponderada de risco-benefício. Não há absolutamente benefício algum em vacinar uma pessoa imune, apenas riscos e possíveis efeitos adversos desnecessários<sup>30</sup>, como a febre.

A evasão de imunidade pode não ser a questão mais premente no que diz respeito ao COVID-19 e à eficácia da vacina. Vacinas podem ser parcialmente ineficazes por outras razões. Na verdade, eles dependem inteiramente de um sistema imunológico funcional, e aqueles que sofrem de formas severas de COVID-19 têm sido mostrados com precisão para ter um sistema imunológico enfraquecido<sup>31</sup>. Uma pesquisa recente mostrou que pacientes graves do COVID-19 não têm células dendríticas - um gatilho fundamental da resposta imune<sup>32</sup>. Uma deficiência nessas células de sinalização atrasaria significativamente a resposta, dando ao vírus a oportunidade de se propagar exponencialmente e disseminar inflamações em todo o corpo. O modo de ação de uma vacina estaria sujeito ao mesmo atraso. Embora as vacinas possam ser úteis para pacientes com sistemas imunológicos levemente deficientes, eles provavelmente não salvariam pacientes muito velhos com senescência imunológica avançada. Assim, o excesso de confiança na eficácia da vacina para os idosos pode ser um grande risco, e tratamentos de mitigação e estratégias de reforço imunológico devem, em vez disso, ser contemplados<sup>33</sup>.

#### **Dr. Michael Yeadon**

Membro do Conselho Científico da Panda  
Especialista em Alergia & Respiratório (A&R) Terapêutico / PhD em Bioquímica e Toxicologia Ex-Diretor Científico da unidade Pfizer A&R / CEO & Fundador da Ziarco  
25 anos de experiência em Descoberta de fármacos / 40 Documentos Completos / 63 Resumos / 2 Livros / 6 Patentes

#### **Marc Girardot**

Membro da Panda Senior Advisor em Biotech & Automotive / INSEAD MBA  
Conselheiro de uma empresa de vacinas terapêuticas anticâncrogenas / Ex-Líder Global do IBSG Automotivo da Cisco  
30 anos de experiência em Indústria, High Tech & Biotecnologia

## **Referências**

<sup>1</sup> GISAIID: Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

<sup>2</sup> "High-throughput rational design of the remdesivir binding site in the RdRp of SARS-CoV-2: implications for potential resistance" by A;K.Padhi, R;Shukla, P.Saudagar, T.Tripathi - IScience - 22-01-2021

<sup>3</sup> "The first three months of the COVID-19 epidemic: Epidemiological evidence for two separate strains of SARSCoV-2 viruses spreading and implications for prevention strategies - Two epidemics of COVID-19" by K.M. Wittkowski - 29-04-2020

- <sup>4</sup> "SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark" by WHO - 03-12-2020
- <sup>5</sup> "COVID infections drop 16% worldwide in one week: WHO" UN news 17-02-2021
- <sup>6</sup> "Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data" by John P A Ioannidis - WHO - 15-09-2020
- <sup>7</sup> "SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers" by Y.Bar-On, A.Flamholz, R.Phillips,R.Milo - eLife - 02-04-2020
- <sup>8</sup> "USA/ME-HETL-J1539/2020 Clade 20G USA" by Matluk et al - 19-11-2020
- <sup>9</sup> "Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting" by Wai-Lung Ng et al... - Molecular Cell - 03-09-2020
- <sup>10</sup> "No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2" by F.Balloux et al... - Nature - 25-11-2020
- <sup>11</sup> "We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks" by Edward C. Holmes et al.. - Nature Microbiology - 18-02-2020
- <sup>12</sup> "The Evolution and Emergence of RNA Viruses" by Edward C. Holmes - EID Journal - 05-2010
- <sup>13</sup> "Immune responses to viruses" by British Society for Immunology
- <sup>14</sup> "Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19" by Rebecca J. Cox & Karl A. Brokstad - Nature - 24-08-2020
- <sup>15</sup> "Reduced binding and neutralization of infection- and vaccine-induced antibodies to the B.1.351..." by Mehul S. Suthar et al... - PrePrint - 22-02-2021
- <sup>16</sup> "Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases" by A.Tarke et al... - Cell - 16-02-2021
- <sup>17</sup> "SARS-CoV-2 and the Antibody Response in COVID-19 Patients" by Emily A. Teslow - Medical Affairs - 08-2020
- <sup>18</sup> "Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity" by Ellen Shrock et al... - Science - 27-11-2020
- <sup>19</sup> "Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence..." by A.Tarpe et al - Cell - 26-01-2021
- <sup>20</sup> "Viral targets for vaccines against COVID-19" by L. Dai & G. F. Gao
- <sup>21</sup> "Current vaccines under development and their major antigen targets" - Table 1
- <sup>22</sup> "Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals" A. Nelde et al... - Nature Immunology - 30-09-2020
- <sup>23</sup> "SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls" by N. Le Bert et al... - Nature - 15-07-2020

- <sup>24</sup> "Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans" by J.Mateus et al... - Science - 02-10-2020
- <sup>25</sup> "Pre existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans" by Kevin W. Ng - Science - 11-12-2020
- <sup>26</sup> "Epitope-resolved profiling of the SARS-CoV-2 antibody response identifies cross-reactivity with endemic human coronaviruses" Cell - 19-01-2021
- <sup>27</sup> "Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals" by Swapnil Mahajan et al... PrePrint - 05-11-2020
- <sup>28</sup> "SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition" by Juliane S. Walz - Nature - 30-09-2020
- <sup>29</sup> "Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population" by Jason A. Greenbaum et al - PNAS - Dec-2009
- <sup>30</sup> "COVID-19 vaccine safety update" by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - 27-01-2021
- <sup>31</sup> "Causes, consequences, and reversal of immune system aging" by E. Montecino-Rodriguez et al - 01-03-2013
- <sup>32</sup> "Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19" Pr. A.Iwasaki - Nature - 27-07-2020
- <sup>33</sup> "Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination" by Lisa Müller et al - Preprint - 03-03-2021