

A súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 elleni immunválasz

Uher Ferenc dr.¹ ■ Matula Zsolt dr.¹ ■ Gönczi Márton dr.¹
Gopcsa László dr.¹ ■ Bekő Gabriella dr.¹ ■ Réti Marienn dr.¹
Szekanecz Zoltán dr.² ■ Ajzner Éva dr.¹ ■ Vályi-Nagy István dr.¹

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A koronavírus-betegség (COVID-19) lefolyása rendkívül sokféle lehet. Az érintettek egy része gyakorlatilag tünetmentes marad, míg másoknál súlyos, esetenként halálos kimenetelű komplikációk alakulnak ki. Ennek a variabilitásnak a hátterében – bár kétségtelenül szükség van további kutatásokra is – minden jel szerint az immunrendszer egyes alkotóelemeinek eltérő, néha kifejezetten kóros működése áll. Összefoglalónkban azt szeretnénk bemutatni, hogy milyen kölcsönhatás alakul ki a természetes és az adaptív immunrendszer, valamint a súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) között az emberi szervezetben. Megvizsgáljuk, hogyan befolyásolja a betegség lefolyását az I-es típusú interferonoknak a genetikai hibákra vagy az antiinterferon-autoantitestek jelenlétére visszavezethető elégtelen aktivitása, a myeloid rendszer zavara, a hipergyulladásos állapot kialakulása, a lymphopenia és az adaptív immunrendszer egyéneként eltérő működése. Kitérünk azokra a kulcsfontosságú megfigyelésekre is, amelyek segítettek körvonalazni a SARS-CoV-2-specifikus humorális és sejtközvetített immunmemória legfontosabb jellemzőit.

Orv Hetil. 2022; 163(20): 774–787.

Kulcsszavak: adaptív immunitás, B- és T-sejt-memória, citokinek, ellenanyagok, interferon, természetes immunitás

Immune response against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) displays tremendous inter-individual variability, ranging from asymptomatic infections to life-threatening illness. Although more studies are needed, a picture has begun to emerge that variability in the immune system components is a main contributor to the heterogeneous disease courses. Here, we provide a concept for the interaction of the innate and adaptive immune systems with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to link the observations that have been made during the first two years of the pandemic. Inborn errors of, and autoantibodies directed against, type I interferons, dysregulated myeloid response, hyperinflammation, lymphopenia, lymphocyte impairment, and heterogeneous adaptive immunity to SARS-CoV-2 are discussed, as well as their impact in the course of COVID-19. In addition, we will also review part of the key findings that have helped define and delineate some of the essential attributes of SARS-CoV-2-specific humoral and cell-mediated immune memory.

Keywords: adaptive immunity, antibodies, B and T cell memory, cytokines, innate immunity, interferon

Uher F, Matula Zs, Gönczi M, Gopcsa L, Bekő G, Réti M, Szekanecz Z, Ajzner É, Vályi-Nagy I. [Immune response against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]. Orv Hetil. 2022; 163(20): 774–787.

(Beérkezett: 2022. március 4.; elfogadva: 2022. március 24.)

Rövidítések

ACE2 = (angiotensin-converting enzyme 2) angiotenzinkonvertáló enzim-2; atMBC = (atypical memory B cells) atípusos memória-B-sejtek; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; cDC = (conventional dendritic cells) konvencionális dendritikus sejtek; cMBC = (classical memory B cells)

klasszikus memória-B-sejtek; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; E = (envelope protein) köpeny- vagy burokféhére; EFOP = Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = humán immundeficienciavírus; HLA = humán leukocytantigén; IFN = interferon; Ig = immunglobu-

lin; IL = interleukin; iNKT = (CD1d-restricted invariant natural killer T) CD1d-korlátozott természetes ölüsejt; IP10 = 10 (interferon γ -induced protein 10) interferon-gamma indukált fehérje-10; IRF = (interferon regulatory factor) interferonreguláló transzkripció faktor; ISG = interferon-stimulált gén; JAK-STAT = (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) Janus-kináz/szignáltranzduktorok és transzkripció aktivátorok; LLPC = (long-lived plasma cell) hosszú életű plazmasejt; M = membránfehérje; MAIT = (mucosa-associated invariant T cells) nyálkahártyatársult invariáns T-sejtek; MAVS = (mitochondrial antiviral-signaling protein) mitokondriális antivirális jelátviteli fehérje; MCP1 = (monocyte chemoattractant protein-1) monocita kemoattraktáns fehérje-1; MDA5 = (melanoma differentiation-associated protein 5) melanomadifferenciálódással társult fehérje-5; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; MIP1 α = macrophaginflammatiós protein-1-alfa; N = (nucleocapsid protein) nukleokapszid-fehérje; NET = (neutrophil extracellular trap) neutrophil extracelluláris csapda; NF κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; NK = (natural killer cell) természetes ölüsejt; NLRP3 = NOD-like receptor proteins and pyrin domain-containing protein 3 ; nsp = nem strukturális protein; NTD = N-terminális domén; ORF = (open reading frame) szabadon leolvasható nukleotidszekvencia; PANoptózis = piropoptózis, apoptózis és nekrozis; pDC = (plasmacytoid dendritic cell) plasmacytoid dendritikus sejt; RANK = receptor activator of nuclear factor κ B ; RBD = (receptor-binding domain) receptorkötő domén; RIG1 = retinolsav indukálta gén-1; RNS = ribonukleinsav; S = (spike protein) tüskefehérje; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2; sgRNS = szubgenomiális RNS; ssRNS = (single-standed) egyszálú RNS; sIgA = (secretory IgA) szekretoros IgA; Tc = (cytotoxic T cell) citotoxikus T-sejt; Tfh = (follicular helper T cells) follicularis segítő T-sejtek; TGF β = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TMPRSS2 = (transmembrane protease serine 2) transzmembrán szerin-proteáz-2; TNF α = (tumour necrosis factor alpha) tumornekrozisfaktor-alfa; VEKOP = Versenyképes Közép-Magyarország Operatív Program; $\gamma\delta$ T = (gamma-delta T cells) gamma-delta T-sejtek

Az elmúlt két év az epidemiológusok, víruskutatók, immunológusok és más rokon szakmák képviselői számára világszerte a súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) által előidézett COVID-19 kutatásának jegyében telt. A példátlan összefogást tükrözi a témával kapcsolatban eddig megjelent közel 200 000, jórészt angol nyelvű publikáció (PubMed). Mára világhosszú vált, hogy az egyéni heterogenitás nemcsak a betegség lefolyásában – a tünetmentestől a halálosig –, de a vírussal szembeni természetes és adaptív immunválaszban is megnyilvánul. Az anti-SARS-CoV-2-specifikus ellenanyagok szérumszintjében akár ezerszeres különbség is lehet a betegek között. Ha nem is ilyen mértékben, de a sejtes immunreakciók ugyancsak nagyon eltérőek az érintettek szervezetében. Sőt a convalescens személyekben megfigyelhető immunológiai memória sem egyforma. A vírus és gazdaszervezete közti kölcsönhatás tehát

rendkívül bonyolult, aminek részben összetett genetikai háttere van, de meghatározó szerepet játszik a páciensek életkora, általános egészségi állapota (krónikus betegségek) és az immunrendszer pillanatnyi reakcióképessége (más kórokozó egyidejű jelenléte a szervezetben, immundeficiencia, immunszuppresszív kezelés stb.) is [1].

Mára világhosszú vált, hogy a súlyos, netán végzetes COVID-19 kialakulásáért döntően az immunrendszer hibás működése felelős. Az érintett páciensekben a védekezőrendszer egyes elemei a SARS-CoV-2-fertőzést követően nem vagy csak mérsékelten, esetleg időben megkésve aktiválódnak. Ennek következtében felborul a vírus elleni hatékony válaszhoz szükséges rend és szervezettség az immunrendszerben. Mivel a kórokozóval szemben mindenképpen védekezni kell, a rendszer más elemei hiperaktiválódnak (citokinvihar, hiperaktivált myeloid sejtek és T-lymphocyták), ez viszont a gazdaszervezet életfontosságú szerveinek – elsősorban a tüdőnek – a károsodásához vezet(het) [2]. Dolgozatunkban megpróbáljuk vázlatosan összefoglalni a természetes és az adaptív immunrendszer működését SARS-CoV-2-fertőzést követően. Külön figyelmet szentelünk azoknak a kritikus pontoknak, ahol az antivírus-immunválasz egyes elemeinek koordinált működése olyan zavart szenved, hogy annak következtében a rendszer – a vírus eliminációjával párhuzamosan vagy azt követően – a gazdaszervezetet is megtámadja. Természetesen teljességre már csak a terjedelmi korlátok miatt sem tudunk törekedni. Így nem tárgyalunk számos fontos témát, mint például az anti-SARS-CoV-2-immunválasz szerepét a „hosszú COVID” kialakulásában. Szintén nem foglalkozunk a különböző vakcinák által kiváltott anti-SARS-CoV-2-immunválasz(ok)kal, mert ez a téma önmagában is hasonló terjedelmű, külön feldolgozást igényelne.

A vírus felépítése és életciklusa

A SARS-CoV-2 az egyik legnagyobb (29,9 kb) genommal rendelkező béta-koronavírus. A pozitív, egyszálú RNS (ssRNS) négy – 120–160 nm átmérőjű viriont felépítő – strukturális fehérjét, 16 nem strukturális fehérjét (nsp1–nsp16) és számos, úgynevezett járulékos (accessory) fehérjét kódol. A strukturális fehérjék a tüske (S)-, a nukleokapszid (N)-, a membrán (M)- és az erősen hidrofób köpeny vagy burok (E)-fehérje. Az S-fehérje egy I-es típusú glikoprotein, amely a virion felszínén ~600 kD-os homotrimeret alkot (*1/A ábra*). Két funkcionális alegységre – S1 és S2 – osztható. Az S1-ben található a receptorkötő domén (RBD) és az N-terminális domén (NTD). Az előbbi képes kapcsolódni a sejtfelszíni angiotenzin-konvertáló enzim-2 (ACE2-) molekulához, amely a SARS-CoV-2 legfontosabb receptora. Az ssRNS 5' végén helyezkedik el a teljes genom több mint 70%-át kitevő két, szabadon leolvasható nukleotidszekvencia, az ORF1a és az ORF1b. Ezek kódolják a pp1a és pp1ab poliproteineket. Belőlük jórészt autokatalitikus úton keletkezik a 16, a vírus replikációja során nélkülözhetetlen

nsp. Az ORF1-ektől 3' irányban található a strukturális (S, N, M, és E), valamint a járulékos (ORF3a, -3b, -6, -7a, -7b, -8, -9a, -9b, -10) fehérjéket kódoló nukleotidszekvenciák (1/B ábra) [3, 4].

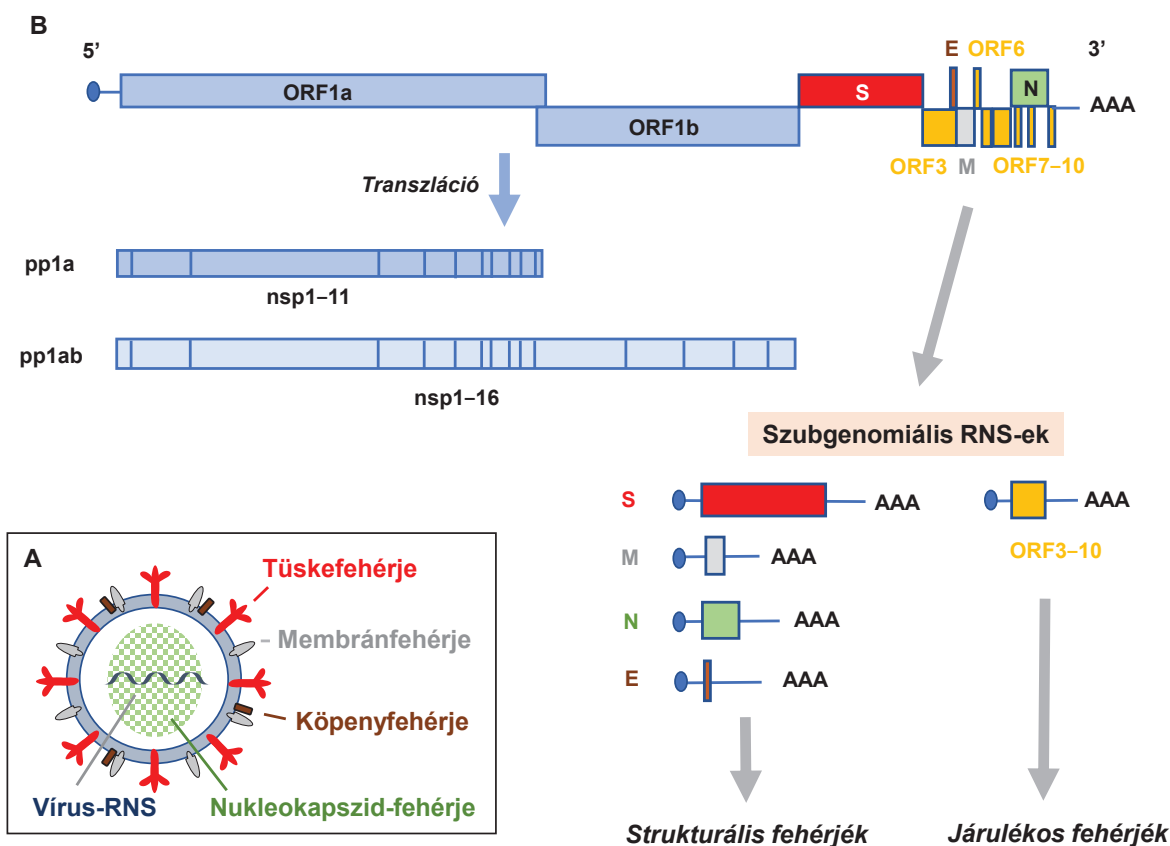
Amikor a vírus permisszív – azaz ACE2-pozitív – sejttel találkozik, az S1-alegység kötődik a receptorhoz. Ez olyan konformációváltozást indukál a tüskefehérjében, amely hozzáférhetővé teszi a molekulát egy, a sejtmembránban található szerin-proteáz (TMPRSS2) enzim számára. Az S1/S2 alegységek határán bekövetkező, előkészítő (priming) hasítást újabb, most már az S2-ben történő és a fúziós peptidet felszabadító proteolitikus lépés követi. (A tüskefehérje hasítása során a TMPRSS2 mellett számos más proteolitikus enzim – furin, tripszin, katepszinek – szerepe is felmerült, illetve részben igazolódott.) A vírus és a sejt membránjának fúzióját követően a vírusgenom a citoszolba kerül, ahol elsőként az ORF1a/b szekvenciák íródnak át. A pp1a és pp1ab poliproteinekből keletkező nsp-k közül három, az nsp7, az nsp8 és az nsp12 alkotja az RNS-függő RNS-polimeráz enzimkomplexet, amely létrehozza a vírus ssRNS-ének teljes hosszúságú negatív (antiszenz) másolatát, valamint számos rövidebb, szubgenomiális RNS-t (sgRNS). (Az enzim aktív centruma az nsp12-ben található.) Az sgRNS-ek továbbítják a strukturális és a járulékos fehérjék translációjához szükséges információt. A kelet-

kezett fehérjék az endoplazmatikus reticulum és a Golgi közti kompartmentbe kerülnek, ahol megtörténik a virionok összeszerelése. A pozitív ssRNS-szál beépülése után a fertőzőképes vírusok szekretoros vesiculumokban halmozódnak fel, amelyek fuzionálnak a sejtmembránnal, újtukra indítva az új vírusokat (2. ábra) [5, 6].

Az első védelmi vonal

Ideális esetben a sejtbe kerülő vírus néhány órán belül elindítja az I-es és III-as típusú interferonok (IFN-ek) termelését (az előbbieket minden magvas sejtünk, az utóbbiakat főként az epithelsejtek képesek szintetizálni). Ezek a citokinek egyrészt gátolják a vírus replikációját, másrészt a környező sejteknek is jelzik a „vészhelyzetet”, felkészítve őket a vírus elleni védekezésre. Egyidejűleg elindítják a természetes, majd közvetett módon az adaptív immunválaszban részt vevő sejtek (neutrophil granulocyták, monocyták, macrophagok, illetve T- és B-lymphocyták) mobilizációját és aktiválását.

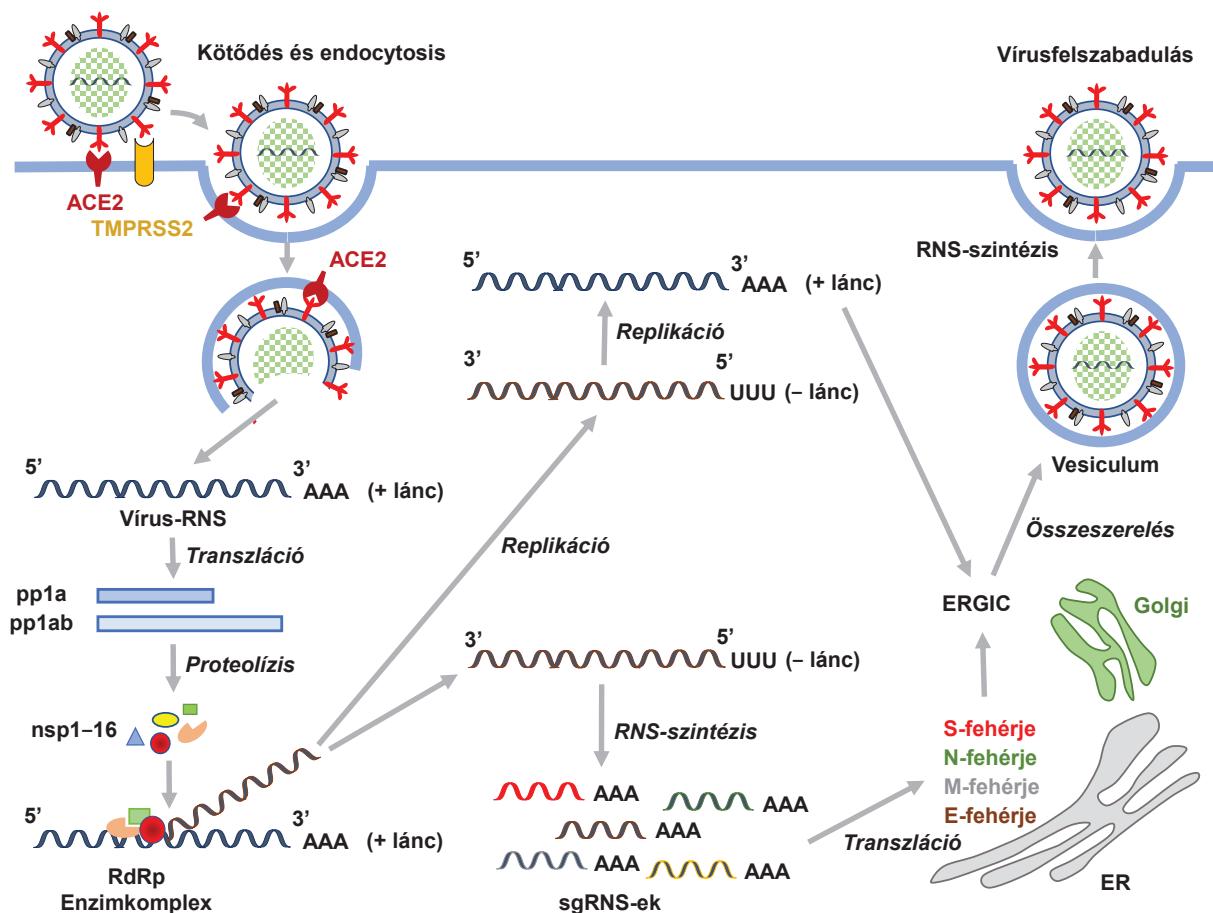
A fertőzés során a sejtbe jutó vírus-RNS egyidejűleg több jeltovábbító utat is aktivál. Elsőként az endoszómák membránjában található Toll-szerű receptorok (TLR) ismerik fel az idegen nukleinsav-molekulát. A TLR7 a szimpla láncú RNS-ekre specifikus, ám mivel a



1. ábra

A SARS-CoV-2 felépítése (A) és genomjának szerkezete (B) [3, 4]. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben

nsp = nem strukturális fehérje; ORF = szabadon leolvasható nukleotidszekvencia; pp = poliprotein; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2



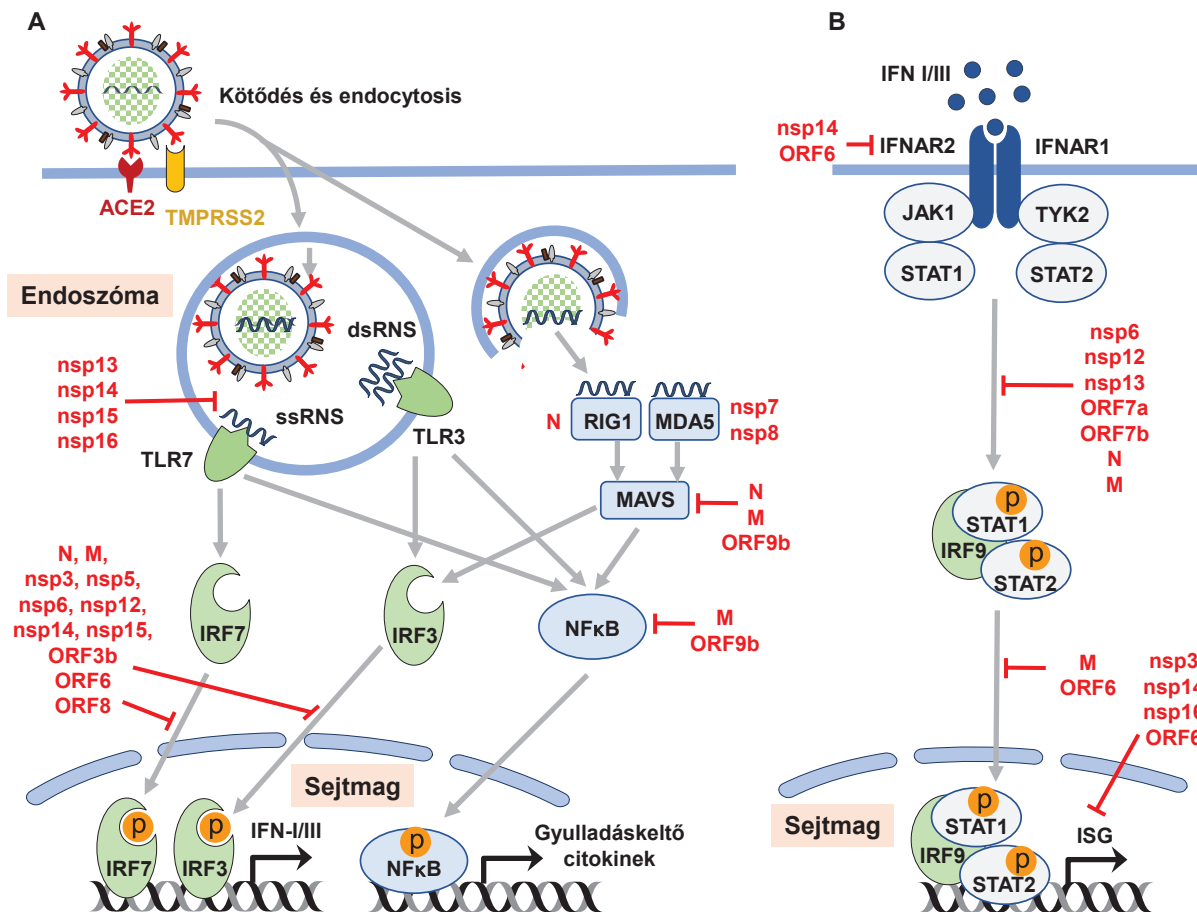
2. ábra | A vírus életciklusa [5, 6]. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben
 ACE 2 = angiotenzinkonvertáló enzim-2; nsp = nem strukturális fehérje; pp = poliprotein; RNS = ribonukleinsav; sgRNS = szubgenomiális RNS; TMPRSS2 = transzmembrán szerin-proteáz-2

vírusgenom számos hurkot is tartalmaz, a kettős láncú RNS-ekre specifikus TLR3 is képes megkötni. A TLR7-ről kiinduló jelzés a 7-es számú, míg a TLR3-szignál a 3-as számú IFN-reguláló transzkripciósfaktor (IRF7 és -3) közvetítésével aktiválja az I-es és III-as típusú IFN-eket kódoló géneket. Ezzel párhuzamosan az egyszálú RNS a citoplazmában található, a retinolsav indukálta gén-1 (RIG1) által kódolt fehérjéből, a melanomadifferenciálódással társult fehérje 5-ből (MDA5), valamint a mitokondriális antivirális jelátviteli fehérjéből (MAVS) kialakuló komplexhez is kötődik, ami tovább fokozza az IRF3 aktivitását. Ráadásul a nukleárisfaktor-kappa-B-n (NF- κ B) keresztül mindhárom jeltovábbító út képes elindítani számos gyulladáskeltő citokin és kemokin génjének kifejeződését is (3/A ábra) [5].

A szekretált IFN-ek autokrin és/vagy parakrin módon stimulálják a megfelelő IFN-receptorokat (IFNAR1 és IFNAR2, valamint IFNLR1) hordozó sejteket. A JAK-STAT jelátviteli úton keresztül több száz, úgynevezett IFN-stimulált gént (ISG) – köztük ismét csak számos gyulladáskeltő citokint és kemokint kódoló gént – hoznak működésbe, felkészítve az érintett sejtet a vírus elleni küzdelemre (3/B ábra). A SARS-CoV-2-fehérjék azonban a fent vázolt jeltovábbító utak mindegyikét képesek

– általában több ponton is – gátolni. A 3/A és 3/B ábrán jelöltük a legfontosabb ilyen pontokat, feltüntetve a gátlásért felelős strukturális, nem strukturális és járulékos vírusfehérjéket is. A SARS-CoV-2 egyik legfontosabb „fegyvere” tehát az, hogy eredményesen képes gátolni vagy legalábbis lassítani az I-es és III-as típusú IFN-válaszokat. A vírus patológiájának alapja jórészt ezen a „trükkön” alapul [7, 8].

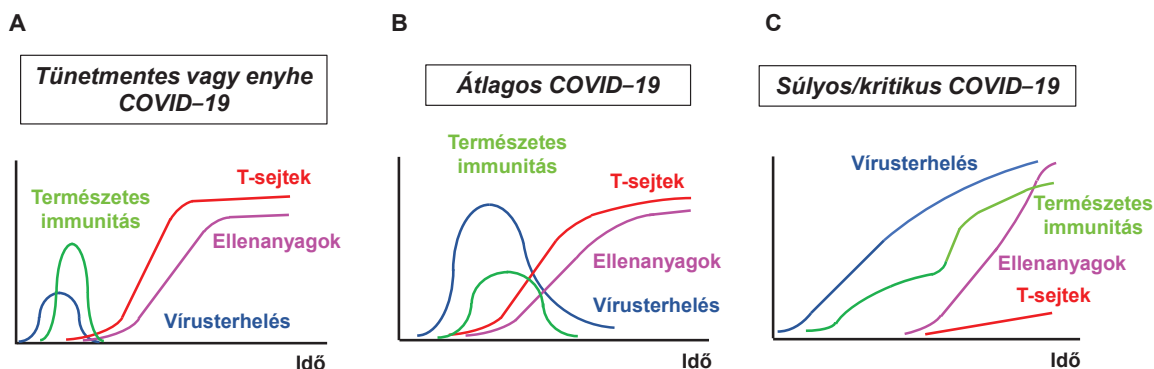
A ma általánosan elfogadott modell szerint az esetek többségében az IFN-I/III-válasz a vírusfertőzést követően nagyon gyorsan vagy legfeljebb minimális késéssel megtörténik. Az érintett személy ilyenkor tünetmentes marad, legfeljebb viszonylag enyhe tüneteket mutat, de kórházi kezelést nem igényel. A megfelelően összehangolt természetes és adaptív immunválasz ugyanis időben és eredményesen leküzdí a SARS-CoV-2-fertőzést (4/A ábra). Ha viszont az IFN-I/III-válasz késik vagy nem megfelelő mértékű, akkor a védelmi rendszer már nem tudja kontrollálni a vírus korai szaporodását és terjedését a szervezetben. Mivel késik a hatékony adaptív (T- és B-sejt-) immunválasz is, a természetes immunrendszer kóros túlműködéssel (éretlen myeloid sejtek megjelenése, citokin- és kemokintúltermelés) próbálja kompenzálni a problémát. Mindez súlyos, kórházi, esetenként akár in-



3. ábra

A SARS-CoV-2 és az interferrendszer kapcsolata [5, 7]. Pirossal a gátló fehérjéket jelöltük. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben

ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim-2; dsRNS = kétszálú RNS; IFN = interferon; IFNAR = interferon-alfa-receptor; ISG = interferonstimulált gén; JAK = Janus-kináz; MAVS = mitokondriális antivirális jelátviteli fehérje; MDA5 = melanomadifferenciálódással társult fehérje-5; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; nsp = nem strukturális fehérje; ORF = szabadon leolvasható nukleotidszekvencia; RIG1 = retinolsav indukálta gén-1; RNS = ribonukleinsav; STAT = szignáltranszduktorok és transzkripció aktivátorok; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2; ssRNS = egyszálú RNS; TLR3 = Toll-szerű receptor-3; TYK2 = tirozin-protein kináz-2



4. ábra

A különböző súlyosságú COVID-19-ek immunológiai háttere [9, 10]. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

tenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19 kialakulásához vezet (4/B ábra). A helyzet akkor válik igazán kritikussá, amikor az adaptív immunrendszer hosszabb idő után sem képes hatékonyan reagálni a fertőzésre. T-sejt-hiány (lymphopenia) alakul ki, és az anti-SARS-CoV-2-ellenanyag-termelés gyakran extrém mértékűvé válik.

A természetes immunrendszer túlműködése viszont nem csökken (4/C ábra). E szélsőséges állapot kialakulásának különösen nagy esélye van időskorban, amikor a naiv-T-sejt-készlet már amúgy is erősen beszűkül, és ezért a vírusspecifikus effektor lymphocyták felszaporodása különösen hosszú időt igényel [9, 10].

Az IFN-válasz jelentőségét – azaz a fenti modell helyességét – támasztja alá, hogy a kritikus állapotú COVID-19-betegek mintegy 3%-ában kimutatható a TLR3, az IRF7, az IRF9 vagy az IFNAR1 funkcióvesztéssel járó mutációja. További 10–15%-uk vérében pedig neutralizáló anti-IFN-I/III- – elsősorban anti-IFN α - és/vagy anti-IFN ω - – autoantitestek mutathatók ki. Az ilyen autoantitestek előfordulása az egészséges populációban mindössze 0,33%, de esetenként magas lehet egyes autoimmun betegségekből, például szisztémás lupus erythematosusban. Érdekes megfigyelés, hogy az anti-IFN-I/III-autoantitest-pozitív COVID-19-betegek 94%-a férfi, a fele 65 év feletti, és több mint egyharmaduk belehal a betegségbe. A kóros ellenanyagok minden jel szerint nem a vírusfertőzés hatására képződnek, hanem már korábban is jelen voltak az érintettek szervezetében [11].

Myeloid és NK-sejtek

A COVID-19 egyik legfontosabb jellemzője a neutrophil granulocyták számának jelentős emelkedése, ami először a felső légutakban és a vérben, később a nyirok-szervekben (lép, nyirokcsomók), majd a tüdőben és más életfontosságú szervekben (szív, vese, emésztőrendszer) figyelhető meg. A vérben markánsan megváltozik a neutrophil granulocyták és a lymphocyták aránya, a betegség súlyosbodásával egyre jelentősebb lymphopenia (<1000 lymphocyt/ μ l) alakul ki. Különösen a periférián, de a különböző szervekben is, gyakoriak az éretlen sejtalakok: pro-, pra- és éretlen granulocyták, amelyek aránya a betegség progressziójával párhuzamosan nő az érett neutrophilekhez képest. Felszínükön megnő az aktivációs markerek – CD64, RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) és RANK-ligandum) – kifejeződése, miközben csökken a CD62L expressziója. Mindez egyértelműen a COVID-19 súlyosságától függően erősödő, úgynevezett „vészhelyzeti” (emergency) myelopoiesisre utal [12]. Az aktivált neutrophil granulocyták úgynevezett neutrophil extracelluláris csapdákat (NET-ek) bocsátanak ki. Ez a hálószerű struktúra kromatinláncokból (DNS és hisztonok), valamint a láncok felületén megtapadt szerin-proteázokból áll. A NET-ek képződése nemcsak a véráramban, hanem a tüdőben is megfigyelhető. A NET-ek egyrészt közvetlenül toxikusak az epithel- és az endothelsejtekre, másrészt elősegítik vérelemzke-granulocytá aggregátumok kialakulását, ami véralvadási zavarokhoz, valamint immunthrombosishoz vezethet. A tüdőben a kapillárisok károsodása, illetve elzáródása tovább rontja a gázcsere hatékonyságát, más életfontosságú szervekben (szív, vese) pedig akadályozza a szövetek oxigénellátását. Ráadásul a legsúlyosabb állapotú betegekben myeloid eredetű szuppresszor sejtek is megjelennek, amelyek gátolják a lymphocyták – elsősorban a T-sejtek – osztódását és effektor funkcióit [13, 14].

A monocyták abszolút száma általában nem változik a COVID-19-betegek keringésében, fenotípusuk azon-

ban igen. A nem klasszikus (CD14 $^-$ /low CD16 $^+$) monocyták aránya a vérben – a betegség súlyosságától függően – klasszikus fenotípusú (CD14 $^+$ CD16 $^-$) társaikéhoz képest csökken. Ezzel párhuzamosan a tüdőben egyre több nem klasszikus monocytá halmozódik fel. Felszínükön csökken a HLA-DR-antigének kifejeződése, miközben új aktivációs markerek (CD64, CD11b és CD163) jelennek meg a membránjukban. Tumornekrózisfaktor-alfa (TNF α)- és IFN-gamma (IFN γ)-termelésük nagy, de viszonylag kevés interleukin-1-bétát (IL1 β) szekretálnak. A keringésből a tüdőbe történő kemotaxisukat (irányított migrációjukat) CCR2-pozitivitásuk biztosítja, mivel a gyulladáshoz bronchoalveolaris folyadékban nagy a CCR2-receptor ligandumainak, a CCL2- és a CCL7-kemokinnek a koncentrációja. Arányuk a súlyos betegek tüdőfolyadékában akár 80% lehet, míg enyhébb lefolyású COVID-19-ben, illetve egészséges emberek tüdejében csak 60%, illetve 40%. A tüdőbe áramló monocytákból az érésük során hiperaktivált, I-es és II-es típusú macrophagok keletkeznek. Az előbbieket elsősorban gyulladáskeltő citokineket, TNF α -t, IL6-ot és IL12-t termelnek, míg az utóbbiak transzformáló növekedési faktor-béta (TGF β -) és IL10-szekréciójuk révén általában a gyulladáshoz gátlásban és a szövetregenerációban vesznek részt, COVID-19-ben azonban inkább a tüdőben kialakuló fibroticus elváltozásokért lehetnek felelősek. Hozzá kell tenni, hogy a COVID-19-betegek tüdejében található hiperaktivált macrophagok génexpressziós profilja nagyon hasonló a haemophagocytás lymphohistiocytosisban és a macrophagaktivációs szindrómában szenvedők macrophagjainak génkifejeződési mintázatához [15, 16].

A dendritikus sejtek (DC) „professzionális” antigénbemutató sejtek, legfőbb funkciójuk a T-sejt-közvetített immunválasz elindítása. Három szubpopulációjukat ismerjük: CD123 $^+$ CD11c $^+$ plasmocytoid DC-k (pDC), valamint I-es és 2-es típusú konvencionális (vagy myeloid) DC-k (cDC1 és cDC2) (CD11c $^+$ CD11b $^{+++}$ és CD141c $^+$ CD11b $^{++}$). Antigénbemutató funkciójukon kívül vírusfertőzésekben a pDC-k az I-es típusú IFN-ek legfőbb forrásai. COVID-19-betegek vérében – az egészséges emberekével összehasonlítva – csökken a pDC- és cDC1-sejtek száma, függetlenül attól, hogy milyen súlyos a betegség lefolyása. Ugyanakkor a perifériás cDC2-es sejtek mennyiségének csökkenése a betegség súlyosbodásával egyre kifejezettebbé válik. Mivel a tüdőben ezzel párhuzamosan nő a cDC2-k száma, ebben az esetben valószínűleg szövetek közti átrendeződés történik. A pDC-k és cDC1-ek számának csökkenése a vérben viszont inkább sejtpusztulásra vezethető vissza. Bennük egyértelműen megnő az apoptózist elősegítő (proapoptotikus) gének kifejeződése, és funkcionális aktivitásuk is csökken a SARS-CoV-2-fertőzést követően. A normálnál kevesebb vírust érzékelő fehérjét (például TLR7-et) expresszálnak, és IFN α -termelésük is csökken. Valószínűleg részben ezt kompenzáló – a hiperaktivált macrophagokhoz hasonlóan – nagy mennyiségű gyulladás-

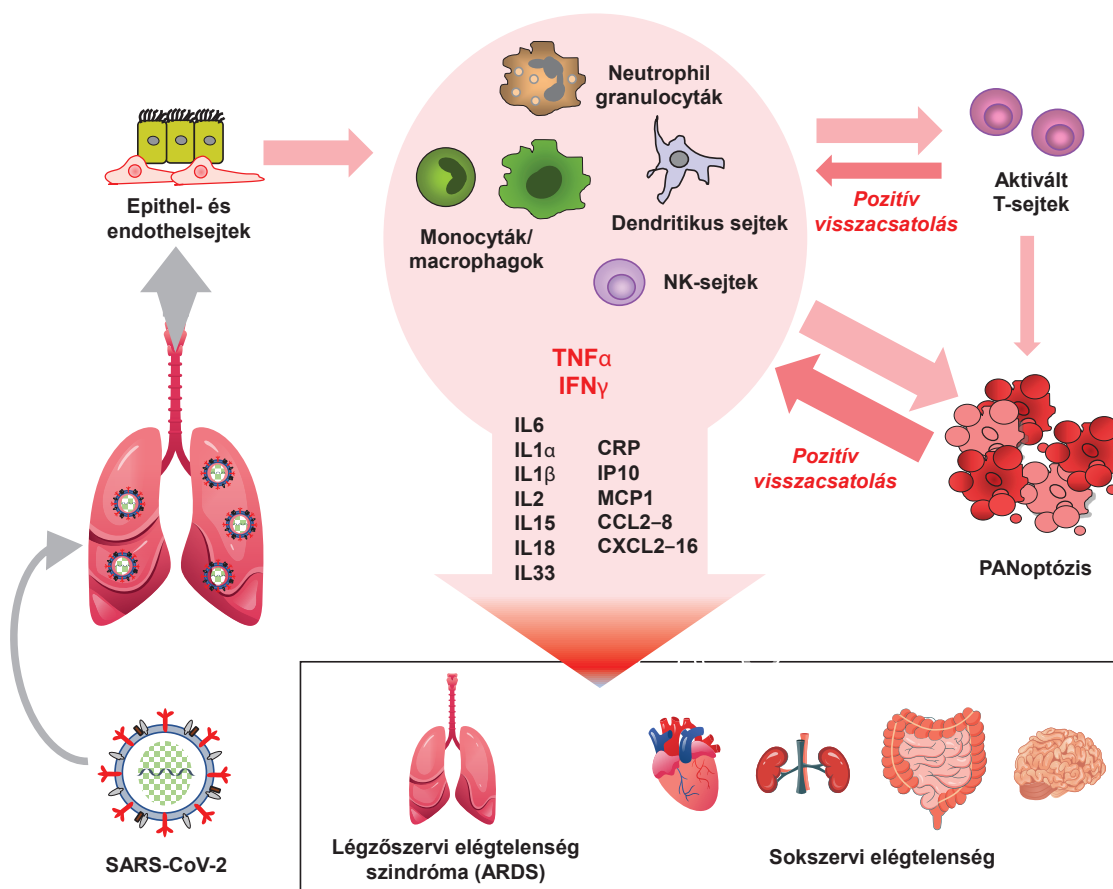
keltő citokint, elsősorban TNF α -t és IL6-ot szekretálnak. Ugyanilyen változás figyelhető meg a betegek tüdejében felgyülemlett cDC2-sejtekben is, amelyek szintén kevés IFN γ -t, de sok gyulladáskeltő citokint termelnek. A SARS-CoV-2 fehérjei tehát jóval szelektívebben gátolják az IFN-I jelátviteli utat, mint az NF κ B-utat, amelyen keresztül a TNF α és IL6 gének aktiválódnak [17].

A természetes ölösejtek (NK-sejtek) CD56+++ (bright) fenotípusú sejtekből álló szubpopulációjára elsősorban két gyulladáscitokin – IFN γ és TNF α – szekréciója jellemző, míg a CD56+ (dim) NK-sejtek inkább citotoxikus aktivitásúak. Számuk SARS-CoV-2-fertőzés után jelentősen csökken a páciensek vérében, ugyanakkor a tüdőfolyadékban nő. Az NK-sejtek beáramlása a tüdőbe kemotaktikus folyamat eredménye, a sejtek kemokinreceptorai (CXCR3, CXCR6, CCR5) révén érzékelik a tüdőfolyadékban megnövekedett kemokin (IP10, CCL4, CXCL10, CXCL16, macrophag gyulladáscitokin 1α és 1β) koncentrációját. Akut COVID-19-ben az NK-sejtek erősen aktivált fenotípusúak, osztódnak, és megőrzik citokintermelő képességüket, illetve citotoxikus aktivitásukat. A hiperaktiváció különösen jellemző a CD56+++ (bright) sejtekre, valamint a CD56+ (dim) sejtek egy kevésbé differenciálódott alcsop-

ortjára. Súlyos, illetve kritikus állapotú betegekben – valószínűleg a nagy IL6-, IL15- és IL18-koncentráció következtében – a hiperaktiváció állandósul, ami az NK-sejtek kimerüléséhez vezet. A citotoxikus aktivitásban érintett gének kifejeződése csökken, kevesebb perforin és granzim-B fehérje mutatható ki a sejtekben. A lizoszomatársult membránfehérje-1 (CD107) mérsékelt expressziója pedig a sejtek csökkenő degranulációs képességére utal. Egyes súlyos betegekben megjelenik egy további, úgynevezett „adaptív szerű” (adaptive-like) NK-sejt-szubpopuláció. Ezeknek a sejteknek az NGK2C-receptora a tüdő parenchymasejtjein és számos immunsejten kifejeződő HLA-E-antigént képes felismerni, de funkciójuk – legalábbis COVID-19-ben – még nem tisztázott [18].

Citokinvihar

A „citokinvihar”, vagy virális szepszis, általában a COVID-19 első tüneteinek megjelenését követő második héten jelentkezik. Az érintett betegek aktivált myeloid és NK-sejtjei, valamint a vírus közvetlen károsító hatásának kitett, pusztuló epithel- és endothelsejtek citokinek, kemokinek és más gyulladáscitokinek, kemokinek és más gyulladáscitokinek, kemokinek és más gyulladáscitokinek



5. ábra

A citokinvihar kialakulásának vázlatos ábrázolása. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben

CCL2-8 = chemokine (C-C motif) ligand 2-8; CRP = C-reaktív protein; CXCL2-16 = C-X-C motif chemokine ligand 2-16; IFN γ = interferon-gamma; IL = interleukin; MCP1 = monocyta kemoattraktáns fehérje-1; NK = természetes ölösejt; PANOptózis = piroptózis, apoptózis és nekrozis; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2; TNF α = tumornekrozisfaktor-alfa

tucatjait szekretálják mind lokálisan, mind szisztémásan. A pusztuló sejtekből felszabaduló fehérjék a myeloid sejtek felszíni mintázatfelismerő receptoraihoz (TLR2 és TLR4) kötődve tovább fokozzák a gyulladáskeltő mediátorok termelését. A kialakuló gyulladással környezet természetesen hat az adaptív immunrendszerre is, az aktivált T-lymphocyták pozitív visszacsatolás révén – szintén citokinek közvetítésével – tovább gerjesztik a folyamatot. Ezeknek a faktoroknak a kombinációja hozza létre azt a – súlyos esetben szinte kontrollálhatatlan – gyulladást „spirált”, amely végzetesen képes károsítani a különböző létfontosságú szerveket (5. ábra). A leginkább érintett tüdőben például olyan mértékű lehet a kár (sejtpusztulás, vizenyő, érfalak károsodása), hogy légzőszervi elégtelenség szindróma, majd – végzetes esetben – sokszervi elégtelenség alakul ki. A citokinvihar során a keringésben (és részben a tüdőfolyadékban) megnő a C-reaktív fehérje, a ferritin és a D-dimer szintje. A citokinek és a kemokinek közül a fontosabbak a következők: IL1 β , IFN γ , IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL17, TNF α , IFN γ -indukált fehérje-10 (IP10), monocita kemoattraktáns fehérje-1 (MCP1), granulocytakolónia-stimuláló faktor, granulocytamacrophag kolónia stimuláló faktor, IL1-receptor-antagonista, CCL2, CCL3, CCL5, CCL8, CXCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL16, vascularis endothelialis növekedési faktor [19]. Ugyanakkor – különösen a legsúlyosabb betegek szérumban – szignifikánsan csökken néhány, tipikusan a gyulladással folyamatok feloldásáért felelős (pro-resolving) mediátor, például a reszolvín D1 és E4 mennyisége [20]. Ez a hipergyulladással környezet – elsősorban a nagy TNF α - és IFN γ -koncentráció következtében – pirotózt, apoptózt és nekrotózt (PANoptózt) idézhet elő szinte bármilyen sejtben, ami az egész testre kiterjedő további szövet-, illetve szervkárosodást okozhat. Érinti például az adaptív immunválasz sejtjeit is, ezért alakul ki lymphopenia a súlyos COVID-19-betegekben. Az elsősorban a neutrophil granulocytákból felszabaduló alarminok, S100A8/A9, valamint maguk a vírusfehérjék (S, N és E) a myeloid és lymphoid sejtek felszínén található TLR2- és TLR4-receptorokhoz kötődve tovább fokozzák a gyulladást. Ráadásul a SARS-CoV-2-fertőzés során a monocytákban és macrophagokban aktiválódik az NLRP3-inflammaszóma, egy intracelluláris vírus-szenzorkomplex, amely a kaspáz-1 fehérje révén képes hasítani a pro-IL1 β és pro-IL18-molekulákat. Az érett IL1 β mennyisége nem mutat ugyan szoros összefüggést a betegség súlyosságával, az IL18 szérumszintje annál inkább. Ami a vírusfertőzött endothelt illeti: a még működőképes, de aktivált endothelsejtek felszínén nő az intercelluláris adhéziós molekula-1 és a vascularis sejtadhéziós molekula-1 expressziója. Ez fokozza a microemboliák kialakulásának veszélyét, az aktivált vérlemezkékből pedig további gyulladással mediátorok (hisztamin, IL1 β , MIP1 α -prostaglandinok, tromboxán A2, vérlemezkéfaktor-4 stb.) szabadulnak fel. Fontos továbbá, hogy a nem elég hatékony vagy csak megkésett, I-es és III-as típusú IFN-válasz is jelentősen

hozzájárul a citokinvihar kialakulásához. Az IFN-I/III-válasz ugyanis kétélű fegyver. A SARS-CoV-2-fertőzés korai szakaszában pozitív szerepet játszik a vírus elleni védelemben (lásd előbb), de néhány nap elteltével – amely idő alatt a vírus gyakorlatilag korlátlanul szaporodhat a szervezetben – már csak növeli a vírus sejt károsító hatását, és fokozza az ISG-k kifejeződését. Így elősegíti a gyulladással folyamat erősödését. A citokinvihar tehát rendkívül komplex jelenség [21, 22].

Ellenanyagválasz – B-sejtek

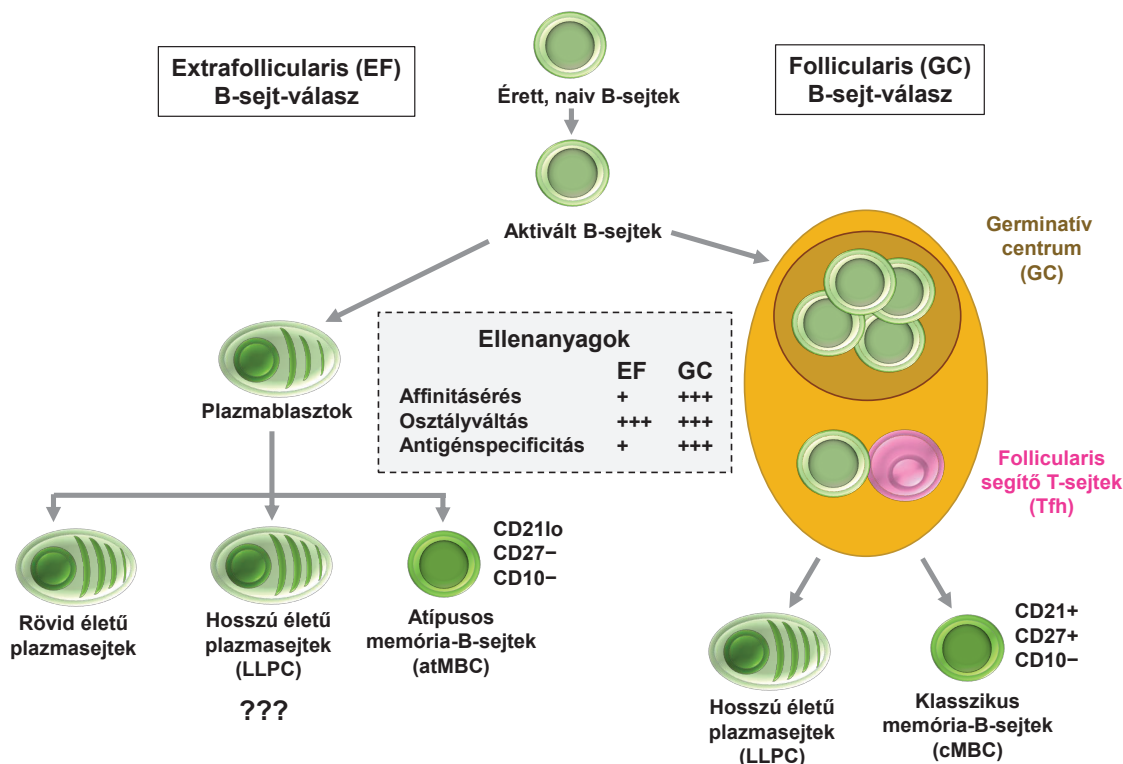
A fertőzöttek 90–95%-ában 5–15 nap alatt bekövetkezik a seroconversio, azaz szérumból kimutathatók az anti-SARS-CoV-2-ellenanyagok. Elsőként – nagyjából egy időben – IgM- és IgA-izotípusú antitestek termelődnek. Az IgG-válasz néhány (2–3) napot késik, és elsősorban IgG1- és IgG3-alsztályba tartozó antitestek uralják, antivirális IgG2 és IgG4 ritkábban fordul elő. A szérumban IgM-szintje 1–2 hét alatt éri el a maximumát, majd gyorsan (2–3 hét alatt) a kimutathatósági határ alá csökken. Az IgA-termelés a 16–22. napon éri el a csúcspontját, és lassabban tűnik el a szérumból, mint az IgM. Az IgG-válasz maximuma a 3. és 7. hét közé tehető, ezt egy rövidebb-hosszabb plató, végül jelentős koncentrációcsökkenés követi. Convalescens betegekben az antivirális IgG-k ezen az alacsonyabb szinten perzisztálnak. Ennek időtartama nagyon különböző lehet, alig 8–10 héttől akár 10–12 hónapig terjedhet, valószínűleg attól függően, hogy milyen súlyos volt a leküzdött betegség. Más szóval: a súlyosabb betegség általában tartósabb anti-SARS-CoV-2-IgG-választ indukál. Látszólag paradox módon a legmagasabb antitestszintek mindig a legsúlyosabb – sokszor kritikus állapotú – betegekben mérhetők [23, 24].

A vírust semlegesítő, neutralizáló ellenanyagok szérumban koncentrációja általában az IgG-izotípusú, anti-S-antitestekével párhuzamosan változik. A legtöbb neutralizáló antitest az RBD-t ismeri fel, de vannak az NTD-hez, az S2-alegységhez, sőt a nukleokapszid-fehérjéhez kötődő neutralizáló ellenanyagok is. (Az N-fehérje kifejeződik a fertőzött sejtek felszínén, sőt szolubilis formában a vérben és a vizeletben is előfordul.) A neutralizáció legegyszerűbb – és sokak által tévesen kizárólagosnak gondolt – mechanizmusa az, hogy az RBD megfelelő antigéndeterminánsaihoz kötődő antitestmolekula gátolja az RBD-ACE2-receptor kölcsönhatást, azaz a vírus ACE2-pozitív sejtekhez kötődését. Az *in vivo* neutralizáló aktivitás háttere azonban ennél jóval összetettebb. Azon túl, hogy nem csak az RBD-specifikus ellenanyagoknak lehet ilyen aktivitásuk, az adott antitest vírussemlegesítő képessége egyértelműen függ annak izotípusától – melyik IgG-alsztályba tartozik, vagyis milyen a molekula Fc-része – és attól, hogy mennyire glikozilált ez az Fc-rész. Végül soron az a kérdés, hogy az antitest milyen IgG-Fc-receptorokhoz képes kötődni, és így milyen Fc-függő effektor funkciókat

(például ellenanyagfüggő sejtközvetített citotoxicitás, opsonicus phagocytosis, komplementaktiválás) képes elindítani [25]. Állatkísérletekben is igazolták, hogy a neutralizáló IgG-k Fc-részének kémiai módosítása a neutralizálóellenanyag-molekula funkcióvesztésével vagy legalábbis annak csökkenésével jár [26]. Sőt a COVID-19-ben gyakran megjelenő afukozilált IgG-molekulák kifejezetten károsak, mivel a hízósejtek, macrophagok és NK-sejtek Fc-gamma-receptor-IIIa (CD16a)-molekuláihoz kötődve gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulását idézik elő a CD16a-pozitív sejtekből. Visszatérve az alapvető paradoxonra, kérdés: miért a legsúlyosabb COVID-19-betegekben termelődik a legtöbb anti-SARS-Cov-2- – köztük jelentős mennyiségű neutralizáló – ellenanyag? A válasz az ellenanyagok minőségében, illetve a vírus-specifikus B-sejt-válasz milyenségében rejlik. Egy naiv B-sejtnek, amennyiben antigénfelismerő receptora, azaz sejt felszíni immunoglobulinja specifikusan köti a vírus valamely antigéndeterminánsát, kétféle válasza, illetve sorsa lehet. További érése és differenciálódása történhet extrafollicularisan vagy a nyirokszervekben található speciális képletekben, úgynevezett centrum germinatívumokban (6. ábra). A SARS-CoV-2 más vírusokhoz (influenza, lymphocytás choriomeningitis) hasonlóan először extrafollicularis B-sejt-választ indukál, amelyet néhány napos késéssel követ a germinatív centrum válasz. Az extrafollicularis válasz során az aktivált, naiv B-lymphocytákból elsősorban plazmablasztok, rövid életű plazmasejtek és CD21lo/CD27-/CD10- fenotípusú, úgynevezett atípusos memória-B-sejtek (atMBC) keletkeznek. (A plazmablasztok még intenzíven osztódnak,

de már ellenanyagot is szekretálnak.) A germinatív centrum reakcióban ezzel szemben klasszikus, CD21+/CD27+/CD10- fenotípusú memória-B-sejtek (cMBC) és hosszú életű plazmasejtek (LLPC) jönnek létre [27]. Osztályváltás mindkét úton bekövetkezik, számottevő affinitásérés azonban csak a germinatív centrum úton. Néhány véletlenszerű mutáció ugyan az extrafollicularis úton is történhet az immunoglobulin-molekulák variábilis régiójában, de igazi szomatikus hipermutáció csak a germinatív centrumokban folyik. Ennek következtében az extrafollicularis úton fejlődött plazmablasztok és plazmasejtek viszonylag kis affinitású, sokszor polireaktív, kevésbé specifikus antitesteket szekretálnak, míg az LLPC-kre a jóval specifikusabb, nagy affinitású antitestek termelése jellemző. A súlyos COVID-19-ben szenvedő betegekben az extrafollicularis választ csak késve vagy egyáltalán nem váltja fel a germinatív centrum út működése. Véréükben az atMBC-k expanziója figyelhető meg, míg a cMBC-k száma és aránya ezzel ellentétesen változik. Ez a legkifejezettebb a betegségben elhunytak esetében, akiknek postmortem lép- és nyirokszövetmintáiban egyáltalán nem sikerült germinatív centrum típusúakat kimutatni. A késői vagy elmaradó germinatív centrum választ az extrafollicularis út fokozott aktivitással igyekeznek kompenzálni, így magyarázható, hogy általában a legsúlyosabb betegekben mérhető ugyan a legmagasabb antitestszint, ez mégsem segít a betegség legyőzésében [28].

A B-sejt-válasz típusát – extrafollicularis versus germinatív centrum – elsősorban a sejtek aktuális mikroökönyezetete (segítő T-sejtek, citokinek) szabja meg részben direkt, részben indirekt úton. A germinatív centrum tí-



6. ábra | Extrafollicularis és follicularis B-sejt-válasz. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben

pusúak kialakulása ugyanis erősen függ a vírusspecifikus follicularis segítő T-sejtek (Tfh) mennyiségétől és aktivitásától. A gyulladáskeltő citokinek többsége – IL12, IFN γ , TNF α , IL2 – gátolja a Tfh-sejtek differenciálódását, így a germinatív centrum típusok kialakulását. Az IL6 viszont ezzel éppen ellentétes hatását, vagyis mindig a különböző citokinek pillanatnyi aránya dönti el a B-sejt-válasz típusát. Esetleges tartós humorális védettség, azaz hosszú távú SARS-CoV-2-specifikus B-sejt-memóriát valószínűleg csak a cMBC-k képesek biztosítani, az atMBC-k élettartama és pontos funkciója erősen vitatott. Azt azonban tudjuk, hogy az atMBC-k megjelenése gyakori különböző krónikus vírusfertőzésekben (HIV, HCV, HBV) [29, 30].

Ráadásul a tartós, időben elhúzódó extrafollicularis válasz gyakran társul saját struktúrákat felismerő ellenanyagok, autoantitestek termelésével. A COVID-19-betegek keringésében és szöveteiben – a betegség súlyosságának fokozódásával – egyre több, általában szisztémás autoimmun körképekre jellemző autoantitest jelenik meg. Ilyenek például az anti-IgG-Fc (reumatoid faktor), antifoszfolipid, antikardiolipin, antimyositisársult-5, antineutrophil citoplazma (ANCA-) és anti- β 2-mikroglobulin-antitestek. Ám gyakran további, az immunrendszer működését közvetlenül befolyásoló, a vírusspecifikus immunválasz megzavarására képes, különböző citokinekre, kemokinekre, komplementfehérjékre és T-, B-, valamint NK-sejtek membránkomponenseire specifikus autoantitestek is kimutathatók a súlyos COVID-19-betegek vérében. Szintén igazolták, hogy COVID-19 után több autoimmun betegség – Guillain-Barré-szindróma, Miller Fisher -szindróma, antifoszfolipid-szindróma, immunthrombocytopeniás purpura, szisztémás lupus erythematosus – gyakorisága megnő a fertőzésen átesett páciensekben. Mindez a COVID-19 és különböző autoimmun betegségek közti valamilyen társulásra utal. Arról azonban még vita van, hogy a vírus csak fellobbantja a szervezetben már amúgy is zajló, de még nem manifesztálódott autoreaktív folyamatokat, vagy *de novo* képes autoimmun betegségeket okozni. Mindenesetre számos szerző összefüggést feltételez a COVID-19 során megfigyelt autoimmun folyamatok és a létfontosságú szerveket érintő szövetszövetkárosodások, valamint a „hosszú-COVID-19-szindróma” kialakulása között is [31].

Végül, mivel a légutakon keresztül fertőző vírusról van szó, külön meg kell említenünk a fertőzés kapujában, lokálisan termelődő szekretoros-IgA (sIgA)-molekulák szerepét a SARS-CoV-2 elleni védekezésben. A felső légutakban, a nyálkahártya subepithelialis rétegében és a környéki nyirokcsomókban található azok a B-sejtek, amelyekből a sIgA-termelő plazmasejtek keletkeznek. Az orrban, a légcsőben és a hörgőkben tehát a vírus egy sIgA-dimerek dominálta környezetbe kerül. Ebből az immunglobulinból jóval több termelődik, mint az összes többi Ig-izotípusból együttvéve. Mennyisége már 6–12 hónapos korban eléri a felnőttkori szintet, neutralizáló aktivitása pedig mintegy 15-szöröse a szérum-

ban található, monomer IgA- és IgG-molekuláknak. Jelenléte a könnyben és a nyálban a fertőzést követően 49–73 napig kimutatható. Mivel az orr-garathoz és a hörgőhöz társult lymphoid szövet gyermekekben jóval fejlettebb, mint felnőttekben (az utóbbi felnőttekben esetleg teljesen hiányzik), ez részben magyarázhatja a gyermekek és a serdülők relatív ellenálló képességét a COVID-19-cel szemben [32, 33].

T-sejt-válasz – hiperaktivitás, kimerülés és sejtpusztulás

T-sejt-közvetített immunválasz szinte minden, SARS-CoV-2-vel fertőzött emberben megfigyelhető. Míg a vírusspecifikus ellenanyagok elsősorban a vírus megtelepedését és korai terjedését képesek gátolni a szervezetben, addig a betegség progressziójának mérséklésére, a létfontosságú szervek esetleg már fertőzött sejtjeinek eltávolítására, vagyis a súlyos, netán végzetes betegség kialakulásának megakadályozására csak a sejt-közvetített immunválasz képes. Megfelelő T-sejt-válasz hiányában – például kezeletlen HIV-fertőzöttekben vagy immun-suppresszált betegekben – a vírus hosszú hónapokig fennmaradhat a szervezetben. A T-sejt-válasz fontosságát támasztja alá az is, hogy számos agammaglobulinaemiás, valamint terápiás célból B-sejt-depletált beteg felgyógyul a COVID-19-ből [34].

Kedvező esetben a vírusspecifikus CD4-pozitív T-sejtek már a tünetek megjelenése után 2–4 nappal kimutathatók a vérben. A gyors CD4-válasz enyhébb lefolyású betegséggel jár. (Ez valószínűleg a fokozott vírus „clearance”-nek köszönhető.) Ha késik a CD4+ T-sejt-válasz (esetenként akár >22 napot), akkor a COVID-19 sokkal súlyosabb, netán végzetes kimenetelű lesz. A naiv CD4+ T-sejtek ugyanis többféle segítő és végrehajtó (effektor) funkciót ellátó sejtjei képesek differenciálódni. A Tfh-sejtek – mint ezt korábban már leírtuk – a B-lymphocyták ellenanyag-termelő plazmasejt- és memória-B-sejt-irányú differenciálódását segítik, nélkülük legfeljebb extrafollicularis B-sejt-válasz zajlik, elmarad a germinatív centrumok kialakulása, a hatékony affinitásérés és az LLPC-k, valamint a cMBC-k képződése. A Th1-sejtek – más citokinek és kemokinek mellett – elsősorban IFN γ -t, TNF α -t, és IL2-t termelnek, így közvetetten maguk is antivirális aktivitásúak, de főképpen a CD8+ citotoxikus T-sejtek (Tc-k) osztódását (klonális expanszióját) és érését segítik. (Az utóbbi folyamatban az IL21-nek tulajdonítanak kulcsszerepet.) Kemokinjeik (CCL3/4/5, MIP1 és XCL1) pedig hozzájárulnak a természetes immunválasz effektor sejtjeinek mozgósításához. A vírusspecifikus CD8+ T-lymphocyták a fertőzést követően – a CD4+ sejtekhez hasonlóan – gyorsan (akár 1 nappal a fertőzést követően) megjelennek a keringésben. Mennyiségük ugyan kisebb, mint CD4+ társaiké, de jelenlétük, illetve aktivitásuk általában jó prognózist jelent. Funkciójuk – szinte kizárólag – a vírussfertőzött testi sejtek elpusztítása, azaz a vírus mara-

déktalan eltávolítása a szervezetből. Nagy bennük a sejt-pusztításban szerepet játszó fehérjék – IFN γ , granzim-B, perforin, lizoszómatársult membránfehérje-1 – kifejeződése. A COVID-19 akut fázisában – a betegség súlyosságától, illetve a citokinvihar mértékétől függően – a T-sejtek hiperaktívvá válnak. Belsejükben és/vagy membránjukban különböző „aktivációs markerek” (Ki67, CD38, HLA-DR, CD69) jelennek meg, és tovább fokozódik a citotoxicitásban szerepet játszó fehérjék kifejeződése is. Bár a betegség súlyosbodásával párhuzamosan a T-sejtek abszolút száma folyamatosan csökken a vérben (lymphopenia), a megmaradt T-lymphocyták általában megőrzik hiperaktív fenotípusukat. A T-sejt-pusztulás mértéke akár 80%-os lehet a keringésben, míg a hiperaktív T-sejtek aránya ~20%-ra tehető [35, 36]. Sikeres immunválasz esetén a SARS-CoV-2-specifikus CD4+ T-sejtek 50–60%-a centrális memória-T-sejtté, 25–40%-uk pedig effektor memória-T-sejtté alakul. A CD8+ T-sejtek 40–60%-ából keletkezik effektor memóriasejt, majd ezeket a sejteket más memória-T-lymphocytá-szubpopulációk váltják fel [37]. Amennyiben az immunválasz nem elég hatékony, nem történik meg a vírus eliminációja – vagyis a fertőzés krónikussá válik –, a hiperaktív T-sejtek is fokozatosan kimerülnek, azaz funkcióképtelenné válnak. Ennek veszélye különösen előrehaladott időskorban és egyes krónikus betegségekben nyilvánvaló. Az öregedés során ugyanis jelentős átrendeződés következik be az immunrendszerben. Csökken a naiv T-sejtek aránya a szervezetben, így kevesebb klón lesz képes felismerni egy új kórokozót, amellyel a rendszer korábban még nem találkozott. A T-lymphocytá-készlet beszűkülésével párhuzamosan az egyes T-sejt-klónok expanziós és differenciálódási képessége is csökken. Kevesebb CD4+ T-sejtből keletkezik Tfh-sejt, és csökken a CD8+ Tc-sejtek citotoxikus aktivitása. A gyermekek relatív COVID-19-rezisztenciájának egyik oka éppen az, hogy bennük nagyobb arányban fordulnak elő naiv T-sejtek, azaz jóval szélesebb a fertőzés pillanatában rendelkezésre álló T-sejt-készlet. Születéskor még közel minden T-lymphocytá naiv (CD45RA+), az életkor előrehaladtával azonban folyamatosan nő a különböző memória-T-sejtek aránya, és 35 éves kor körül a memóriasejtek túlsúlyba kerülnek naiv társaikhoz képest. Az immunválaszt gátló regulátor-T-sejtek mennyisége szintén csökken az öregedés során. Ez, valamint a magas életkorra jellemző, minden szövetre kiterjedő enyhe gyulladásos állapot különösen kedvez egy erősen csökkent hatékonyságú, kiegyensúlyozatlan immunválasz, rosszabb esetben citokinvihar kialakulásának [34, 38].

A COVID-19-ből felgyógyult betegek vérében mind CD4+, mind CD8+ memória-T-sejtek kimutathatók. Mennyiségük – az ellenanyagokéhoz hasonlóan – egy idő után stabilizálódik a keringésben (felezési idejük körülbelül 200 nap). Ilyenkor már – a lezajlott betegség súlyosságától függetlenül – elsősorban összejszerű, azaz részben önfenntartó osztódásra képes memória-T-sej-

tekre jellemző fenotípust (TCF1+, CD45RA+, CD95+) mutatnak. Általában ugyanazokat az antigéndeterminánsokat ismerik fel, mint az akut fázisban megfigyelhető T-lymphocyták. Az összejszerű memória-T-sejt-fenotípus a sejtek egy korai differenciálódási állapotára jellemző. Újabb antigéninger hatására belőlük – klonális expanziójukat követően – különböző effektor T-sejtek (köztük Tfh- és Tc-sejtek) keletkezhetnek, a korábbinál jóval gyorsabb és hatékonyabb humorális és sejtes immunválaszt biztosítva. Anti-SARS-CoV-2-specifikus memória-T-sejtek a fertőzésen tünetmentesen átesettek ~93%-ában mutathatók ki, míg szeropozitivitás alig 60%-ukban igazolható. Adaptív, T-sejt-közvetített antivírus-immunválasz és -memória tehát a tünetmentes embereknél is kialakulhat anélkül, hogy ez megbetegedést okozna [10, 34, 36].

Lényeges, hogy a T-lymphocyták csak megfelelően feldolgozott és bemutatott antigéneket – pontosabban antigéndeterminánsokat – képesek felismerni. Ehhez egy úgynevezett professzionális antigénbemutató sejtnek (dentritikus sejt, macrophag, aktivált B-sejt) be kell kebeleznie a kérdéses fehérjét, proteolitikus úton kisebb peptidekre kell bontania, majd ezeket a peptideket a II-es osztályba tartozó fő hisztokompatibilitási antigének (HLA-DR, -DQ, -DP) árkaiban be kell mutatnia a CD4+ T-sejtek számára. Mivel I-es osztályba tartozó HLA-antigének (HLA-A, -B, -C) minden magvas sejtünkön kifejeződnek, a fertőzött sejtekben lebomló vírusfehérjékből származó peptidek ezek árkaiban kerülnek bemutatásra, amelyeket a CD8+ T-lymphocyták képesek felismerni. Az utóbbi esetben nincs szükség más, speciális antigénbemutató sejtire. Becslések szerint a SARS-CoV-2 fehérjei összesen közel 1400, a T-lymphocyták által felismerhető antigéndeterminánst tartalmaznak. A valós szám ennél természetesen jóval kisebb lehet, kísérleti eredmények szerint egy-egy adott HLA-haplotípusú ember T-sejtjei átlagosan ~30–40 immundomináns vírusdeterminánst képesek felismerni. Ezeknek azonban legfeljebb a harmada található a tüskefehérjében. A T-sejt-determinánsok nagyobb része más strukturális fehérjékhez (N és M), illetve főként az nsp és a járulékos fehérjékhez köthető. Így az anti-SARS-CoV-2 kiváltotta T-sejt-válasz – a B-sejt-, illetve ellenanyagválasszal ellentétben – nem koncentrálódik a mutációk által leginkább érintett tüskefehérjére [39, 40]. Ennek köszönhető, hogy a korábbi vírusvariánsok által indukált T-sejt-klónok jelentős része – az antitestektől eltérően – a SARS-CoV-2 újabb változatait is képes felismerni. A T-sejt-determinánsok 75–85%-a még a leginkább mutálódott omikron- (B.1.1.529) variánsban (összesen ~60 mutáció, ebből 32 a tüskefehérjében) is megtartott, míg a fertőzésen az omikron-variáns megjelenése előtt átesett convalescens páciensek széruma nem vagy legfeljebb minimálisan reagál az omikron tüskefehérjéjével [41, 42].

Visszatérő kérdés a COVID-19 kapcsán, hogy milyen szerepet játszanak az aktivált, illetve hiperaktív T-lymphocyták a betegség lefolyásában, különös tekintettel an-

nak súlyosságára. Elvileg a T-sejt-aktiváció önmagában is szövetkárosodásokhoz vezethet, amennyiben saját struktúrákat felismerő – azaz autoimmun – T-lymphocytaklonok is előfordulnak az érintett sejtek között. Eddig azonban sem a vérből, sem a tüdőből vagy más létfontosságú szervből nem sikerült ilyen sejteket kimutatni, bár ez korántsem zárja ki a létezésüket. (Lásd a COVID-19 és az autoimmun betegségek kapcsolatáról korábban leírtakat.) Az is tény, hogy nagy, illetve nagyon kis T-sejtszámmal rendelkező betegek egyaránt előfordulnak az intenzív kezelésre szoruló páciensek között. A legvalószínűbb, hogy a hiperaktív T-lymphocyták elsősorban citokintermelésük révén járulnak hozzá a myeloid sejtek fokozott működéséhez, tehát indirekt úton vesznek részt a citokinvihar létrehozásában. Azt azonban hangsúlyozni kell, hogy a citokinviharért közvetlenül felelős, nagy mennyiségű gyulladásos mediátor jó része egyértelműen a myeloid sejtekből származik [10, 43].

Nem hagyományos T-sejtek

Kezdetben kérdéses volt, hogy a nem hagyományos T-sejtek, amelyek antigénfelismerése nem esik MHC-korlátozás alá, játszanak-e bármilyen szerepet a SARS-CoV-2 elleni védekezésben, illetve a COVID-19 kialakulásában. Mára egyértelművé vált, hogy a mucosatársult, invariáns T-sejtek (MAIT, MRI-restricted mucosal-associated invariant T cells), a CD1d-korlátozott természetes ölüsejtek (iNKT, CD1d-restricted invariant natural killer T) és a gamma-delta T-sejtek ($\gamma\delta$ T cells, gammadelta T cells) mennyisége – amelyek együttesen a keringő T-sejtek mintegy 10%-át teszik ki – COVID-19-ben jelentősen csökken. A maradék sejtek aktivált állapotba kerülnek, amit nagy IL17A- és CD69-expressziójuk jelez, IFN γ -termelésük viszont markánsan csökken. Ezzel egy időben a tüdőfolyadékban mindhárom sejtípus megjelenik, ahol az IL17A-n felül további gyulladásos citokineket (IL1 β , IL6, IL8, IL15, IL18, IFN α) szekretálnak. A nem hagyományos T-sejtek tüdőbe vándorlását valószínűleg az aktivált myeloid sejtekből felszabaduló kemokinek (CCL20, CXCL10/11, CXCL16) indukálják. A vírus közvetlenül aligha aktiválja ezeket a sejteket, hiszen nem tartalmaz B-vitamin-metabolitokat (MAIT-aktivátorok), lipidantigéneket (iNKT-aktivátorok) és foszfoantigéneket ($\gamma\delta$ T-sejt-aktivátorok), fokozott működésükért sokkal inkább a gyulladásos környezet lehet felelős. Az sem zárható ki, hogy a súlyos betegek tüdejében fellépő másodlagos baktériumfertőzés(ek) aktiválják őket. További vizsgálatoknak kell egyértelműen tisztázniuk, hogy egyes betegekben milyen szerepet játszanak a nem hagyományos T-sejtek a betegség súlyosságának alakulásában vagy éppen a gyógyulásban. Hozzá kell tenni, hogy időskorban csökken a nem hagyományos T-sejtek mennyisége a szervezetben, sőt 70–80 éves kor felett akár szinte teljesen eltűnhetnek a vérből és a nyirokszervekből [44, 45].

Memória

Az immunológiai memória funkciója az, hogy megvédje a szervezetet egy esetleges reinfekciótól vagy legalábbis az ismételt fertőzés okozta betegségtől, különösen annak súlyos formájától. Négy fő komponense van: ellenanyagok (LLPC-k), memória-B-sejtek, valamint CD4+ és CD8+ memória-T-sejtek [46, 47]. Kérdés: a COVID-19 során kialakul-e – és ha igen, akkor milyen típusú – memória? A válasz – legalábbis a kritikus állapotú betegek kivételével – egyértelműen igen, mint ezt dolgozatunk korábbi alfejezeteiben a memóriának mind a négy komponensére vonatkozóan leírtuk. Nehezebb kérdés a memóriaválasz típusa. Ezen a területen *Dan és mtsai* [48] végezték a legátfogóbb vizsgálatot. 8 hónapon keresztül követték 188 convalescens páciens vérében az anti-RBD IgG- és anti-S-IgA-ellenanyagok, az RBD-specifikus memória-B-sejtek, valamint a vírus-specifikus CD4+ és CD8+ memória-T-sejtek mennyiségének alakulását. Megállapították, hogy 1 hónappal a tünetek megjelenése után a páciensek nagy része mind az 5 mért paraméterre nézve pozitív, 5 hónappal később pedig az érintettek ~95%-a még mindig pozitív legalább 3 paraméterre. A CD4+ memória-T-sejtek száma az esetek 92%-ában 8 hónap alatt sem csökken számottevően, míg a CD8+ memória-T-sejteké közel megfelelődik a 8. hónap végére. Az RBD-specifikus cMBC-k gyakorisága ugyanakkor általában nő ez alatt az idő alatt. A munka legfontosabb tanulsága azonban az, hogy hatalmas individuális különbségek vannak az egyes érintettekben kialakuló memória típusát illetően. Teljesen egyedi – és a korábbi COVID-19 súlyosságától jórészt független –, hogy a vizsgált 5 paraméter közül valaki melyik 3-ra, 4-re vagy netán mind az 5-re pozitív az adott pillanatban. A leginkább esetleges az antitest-pozitivitás, az egyszerű szerológiai (ellenanyag-) tesztek önmagukban tehát nem alkalmasak az immunológiai memória mérésére.

A következő kérdés, hogy mennyire tartós a vírus-specifikus memória. A SARS-CoV-2 esetében a járvány kitörése óta eltelt idő viszonylagos rövidege miatt ezt még nem lehet megmondani. Biztató, hogy a Kínában 2003–2004-ben járványt okozó SARS-CoV-ra specifikus antitestek 4, a T-sejtek pedig még 17 évvel a betegség eltűnése után is kimutathatók a túlélők vérében. Ugyanakkor azt is tapasztaljuk, hogy a téli felső légúti megbetegedések közel harmadáért felelős, endémiás koronavírusok – HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63 – évről évre visszatérnek, és sokszor újjafertőzik a betegségen korábban már átesetteket. Igaz, az okozott betegség szinte soha nem súlyos. Ráadásul statisztikai adatok azt bizonyítják, hogy azok a COVID-19-betegek, akik a megelőző 3 évben átestek endémiás koronavírus-fertőzésen, szignifikánsan kisebb valószínűséggel szorulnak intenzív ellátásra, mint a többi páciens. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy az emberek jelentős részében kimutathatók olyan, az endémiás koronavírus(ok)ra specifikus T-sejtek, amelyek keresztreakálnak

a SARS-CoV-2-vel. Közülük CD4+ memóriasejtek a populáció 70–80%-ának vérében kimutathatók, míg a CD8+ sejtek ritkábbak, csak az emberek 10–20%-ában fordulnak elő. Az ilyen keresztreaktív T-sejtek gyakorisága gyermekekben és fiatalokban a legnagyobb, időskorban azonban szinte nullára csökken. Mindezek alapján feltételezhető, hogy valamilyen mértékű T-sejtes memória akár évekig fennállhat a COVID-19-ből felépült betegekben is, ennek mértéke és időbeli lefutása azonban nagyon különböző lehet az egyes emberekben. A legfontosabb kérdés persze: ha van is memória a convalescens páciensekben, akkor az mire elég? Megvéd-e a SARS-CoV-2-reinfekciótól vagy legalábbis a súlyosabb megbetegedéstől? Annyi bizonyos, hogy – általában eltérő vírusvariánsok jelentkezését követően – ritkán, de előfordul reinfekció. A második fertőzés azonban általában tünetmentes, vagy legfeljebb mérsékelt tünetekkel jár. Ez mindenképp egy hosszabb távú memória meglétére utal, de annak valódi hatékonyságáról és főleg időtartamáról keveset árul el. Évekre lesz még szükség ahhoz, hogy erre vonatkozóan is megbízható adatok álljanak rendelkezésünkre [49, 50].

Compendium

A SARS-CoV-2-fertőzést az emberi szervezet akkor képes tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel leküzdeni, ha a természetes és az adaptív immunrendszer egyaránt kiegyensúlyozottan és összehangoltan működik. Amennyiben a védelmi rendszer bármely eleme nem képes maradéktalanul ellátni feladatát, nem a megfelelő időben aktiválódik, vagy egyszerűen nem működik megfelelően, akkor megszűnik az összhang a rendszeren belül, és ennek súlyos, kóros következményei lehetnek. Amennyiben az IFN-I/III-válasz szenved zavart – akár genetikai okokból, akár anti-IFN-I/III-autoantitestek képződése miatt –, a vírus szinte korlátlanul szaporodhat a felső légutakban, majd a tüdőben, és könnyen eljuthat más életfontosságú szervekbe is. A granulocyták és a mononukleáris phagocytasejtek diszregulációja a gyulladáskeltő kemo- és citokinek felszaporodását okozza a szervezetben, ami a lymphocyták hiperaktivációjához vezet, a hiperaktivált T-sejtek által termelt szolúbilis mediátorok pedig pozitív visszacsatolás útján tovább fokozzák a myeloid sejtek citokintermelését. Ráadásul a magas citokinszint következtében hiperaktiválódott T-sejtek egy idő után részben megbénulnak, részben pedig elpusztulnak (lymphopenia). A lymphocyták PANoptóza – az epithel- és az endothelsejtek közvetlen, vírusindukált pusztulásához hasonlóan – különböző intracelluláris molekulák (fehérjék, nukleinsavak) felszabadulásával jár. Ezek az úgynevezett sérüléshez társult molekulák kötődnek a myeloid sejtek mintázatfelismerő receptoraihoz (TLR-ek stb.), tovább fokozva azok kemo- és citokintermelését. Így – többszörös pozitív visszacsatolások révén – jön létre a citokinviharok – vagy virális szepszisnek – nevezett állapot. Amennyiben a Tfh-sejtek száma és/vagy aktivitása

nem megfelelő, akkor késik, sőt a legsúlyosabb betegekben el is marad a germinatív centrumok képződése. Ilyenkor az antitesttermelés tartósan extrafollicularisan történik, elsősorban poli- és sokszor autoreaktív, kis affinitású anti-SARS-CoV-2-ellenanyagok képződnek. Hiányoznak viszont a germinatív centrumban zajló affinitás-éresen átesett B-sejtek, illetve a belőlük keletkezett plazmasejtek, amelyek jóval specifikusabb, nagy affinitású antitestek szekréciójára képesek. A már kiterjedt fertőzés felszámolásában, a vírusfertőzött epithel- és endothelsejtek kiszűrésében kulcsszerepet játszó Th1- és főleg a CD8+ Tc-sejtek hiperaktivációja, majd kimerülése és részleges pusztulása (lymphopenia) pedig akadályozza a vírus maradéktalan eltávolítását a szervezetből. Mivel az immunrendszer rendkívül finoman szabályozott, összetett hálózatként működik, a felsorolt zavarok soha nem maradnak elszigeteltek, egymást erősítve terjednek szét a rendszerben. Ez teszi igazán veszélyessé, néha végzetessé a SARS-CoV-2-fertőzést.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítését a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal (2020–1.1.6-JÖVŐ-2021–00011) és a Nemzeti Népegészségügyi Központ (EFOP-1.8.0-VEKOP-17–2017-00001) támogatta.

Szerzői munkamegosztás: U. F., V.-N. I.: A koncepció megfogalmazása és a végleges kézirat elkészítése. M. Zs., G. M.: Irodalomkutatás és a kézirat szövegezése. G. L., B. G., R. M., Sz. Z., A. É. ellenőrizték a kézirat szakmai integritását különböző szakmai területeken, és egészítették ki a kéziratot az elérhető szakirodalomnak megfelelően. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Singh R, Kang A, Luo X, et al. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *FASEB J.* 2021; 35: e21409.
- [2] Wong LR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 47–56. [Erratum: *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 200.]
- [3] Lee S, Channappanavar R, Kanneganti TD. Coronaviruses: innate immunity, inflammasome activation, inflammatory cell death, and cytokines. *Trends Immunol.* 2020; 41: 1083–1099.
- [4] Lee WS, Yousefi M, Yan B, et al. Know your enemy and know yourself – the case of SARS-CoV-2 host factors. *Curr Opin Virol.* 2021; 50: 159–170.
- [5] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41: 1100–1115.
- [6] Malone B, Urakova N, Snijder EJ, et al. Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022; 23: 21–39.

- [7] Oh SJ, Shin OS. SARS-CoV-2-mediated evasion strategies for antiviral interferon pathways. *J Microbiol.* 2022; 60: 290–299.
- [8] Zhao X, Chen D, Li X, et al. Interferon control of human coronavirus infection and viral evasion: mechanistic insights and implications for antiviral drug and vaccine development. *J Mol Biol.* 2022; 434: 167438.
- [9] Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21: 245–256.
- [10] Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021; 184: 861–880.
- [11] Stertz S, Hale BG. Interferon system deficiencies exacerbating severe pandemic virus infections. *Trends Microbiol.* 2021; 29: 973–982.
- [12] Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, et al. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol.* 2021; 12: 652470.
- [13] Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussainy HA, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: a new frontiers for therapeutic modality. *Int Immunopharmacol.* 2022; 104: 108516.
- [14] Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci Immunol.* 2022; 7: eabm5505.
- [15] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 355–362.
- [16] Kosyreva A, Dzhaliylova D, Lokhonina A, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Front Immunol.* 2021; 12: 682871.
- [17] Galati D, Zanotta S, Capitelli L, et al. A bird's eye view on the role of dendritic cells in SARS-CoV-2 infection: Perspectives for immune-based vaccines. *Allergy* 2022; 77: 100–110.
- [18] Björkström NK, Strunz B, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 112–123.
- [19] Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol.* 2021; 42: 681–705.
- [20] Palmas F, Clarke J, Colas RA, et al. Dysregulated plasma lipid mediator profiles in critically ill COVID-19 patients. *PLoS ONE* 2021; 16: e0256226.
- [21] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell* 2021; 184: 149–168.e17.
- [22] Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022; 23: 165–176.
- [23] Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral responses and serological assays in SARS-CoV-2 infections. *Front Immunol.* 2020; 11: 610688.
- [24] Post N, Eddy D, Huntley C, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: a systematic review. *PLoS ONE* 2020; 15: e0244126.
- [25] Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Sci Transl Med.* 2021; 13: eabf8654.
- [26] Ullah I, Prévost J, Ladinsky MS, et al. Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy. *Immunity* 2021; 54: 2143–2158.e15.
- [27] Elsner RA, Shlomchik MJ. Germinal center and extrafollicular B cell responses in vaccination, immunity, and autoimmunity. *Immunity* 2020; 53: 1136–1150.
- [28] Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020; 21: 1506–1516.
- [29] Laidlaw BJ, Ellebedy AH. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 7–18.
- [30] Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.* 2021; 34: 108728.
- [31] Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021; 131: e154886.
- [32] Chao YX, Röttschke O, Tan EK. The role of IgA in COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 182–183.
- [33] Pierce CA, Sy S, Galen B, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight* 2021; 6: e148694.
- [34] Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022; 23: 186–193.
- [35] de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, et al. T cells: warriors of SARS-CoV-2 infection. *Trends Immunol.* 2021; 42: 18–30.
- [36] Niessl J, Sekine T, Buggert M. T cell immunity to SARS-CoV-2. *Semin Immunol.* 2021; 55: 101505.
- [37] Jarjour NN, Masopust D, Jameson SC. T Cell memory: understanding COVID-19. *Immunity* 2021; 54: 14–18.
- [38] Jergović M, Coplen CP, Uhrlaub JL, et al. Immune response to COVID-19 in older adults. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40: 1082–1089.
- [39] Grifoni A, Sidney J, Vita R, et al. SARS-CoV-2 human T cell epitopes: adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 1076–1092.
- [40] Nagler A, Kalaora S, Barbolin C, et al. Identification of presented SARS-CoV-2 HLA class I and HLA class II peptides using HLA peptidomics. *Cell Rep.* 2021; 35: 109305.
- [41] Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* 2022; 603: 488–492.
- [42] Riou C, Keeton R, Moyo-Gwete T, et al. Escape from recognition of SARS-CoV-2 variant spike epitopes but overall preservation of T cell immunity. *Sci Transl Med.* 2022; 14: eabj6824.
- [43] Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion. *Semin Immunol.* 2021; 55: 101508.
- [44] Björkström NK, Ponzetta A. Natural killer cells and unconventional T cells in COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2021; 49: 176–182.
- [45] Orumaa K, Dunne MR. The role of unconventional T cells in COVID-19. *Ir J Med Sci.* 2021 May 29; 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02653-9> [Epub ahead of print]
- [46] Siggins MK, Thwaites RS, Openshaw PJ. Durability of immunity to SARS-CoV-2 and other respiratory viruses. *Trends Microbiol.* 2021; 29: 648–662. [Erratum: 2021; 29: 862.]
- [47] White HN. B-cell memory responses to variant viral antigens. *Viruses.* 2021; 13: 565.
- [48] Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371: eabf4063.
- [49] Kundu R, Narean JS, Wang L, et al. Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. *Nat Commun.* 2022; 13: 80.
- [50] Meyerholz DK, Perlman S. Does common cold coronavirus infection protect against severe SARS-CoV-2 disease? *J Clin Invest.* 2021; 131: e144807.

(Uher Ferenc dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: uher.ferenc@gmail.com)