



“9th National Influenza Forum” of National Influenza Center (NIC),
National Center for Communicable Diseases (NCCD)

Tuushin hotel, UB

Study of Immune Response after COVID-19 infection and COVID-19 vaccination

Tsolmon Bilegtsaikhan, MD, PhD, Assoc Prof
General Director, National Center for Communicable Disease

Oct 29, 2021

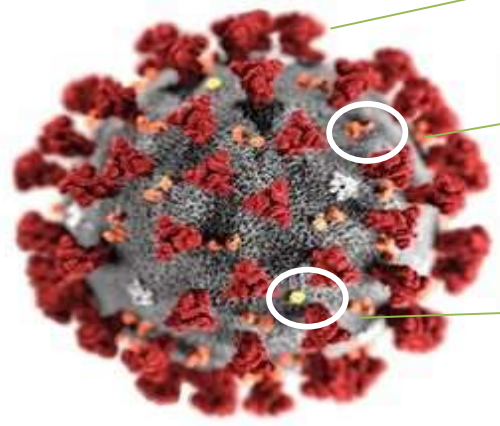


Introduction of Project

Title of Project :	Study of Immune Response after COVID-19 infection and COVID-19 vaccination
Duration of Project:	May 1, 2021 – May 1, 2022 (1 year)
Budget of Project:	Grant/Support of Mindray & Shinjyuku LLC
Host organization:	Second State Central Hospital, SSCH Dept of Administration and HRs Dept of Clinical Laboratory Dept of Sterilization and Disinfection Dept of Radiology Dept of Telemedicine Dept of Public Health and Epidemiology
Co-organization:	National Center for Communicable Disease, NCCD Institute of Medical Sciences, IMS Mongolian National University of Medical Sciences, MNUMS

Introduction: SARS-CoV-2 Structure

SARS-CoV-2 Structure

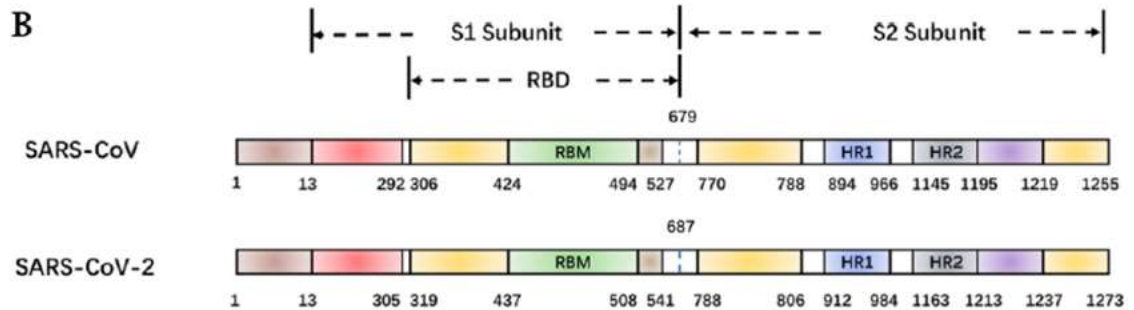
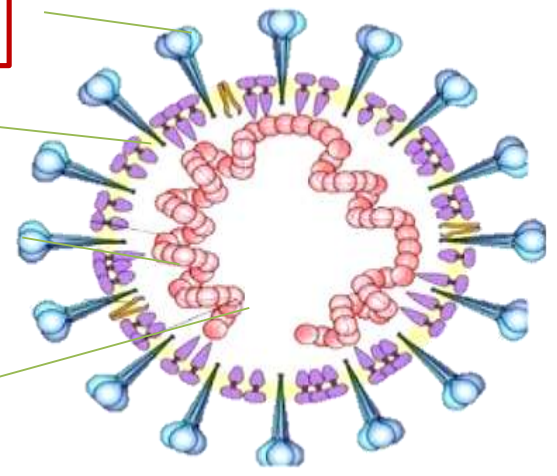


Spike (S)
high specificity, mixed polypeptide,
antibody testing

Membrane (M)

Nucleocapsid (N)
Core protein, rich and consecutive
appear early

Envelope (E)
Genome RNA



Introduction: Immune Response to COVID-19

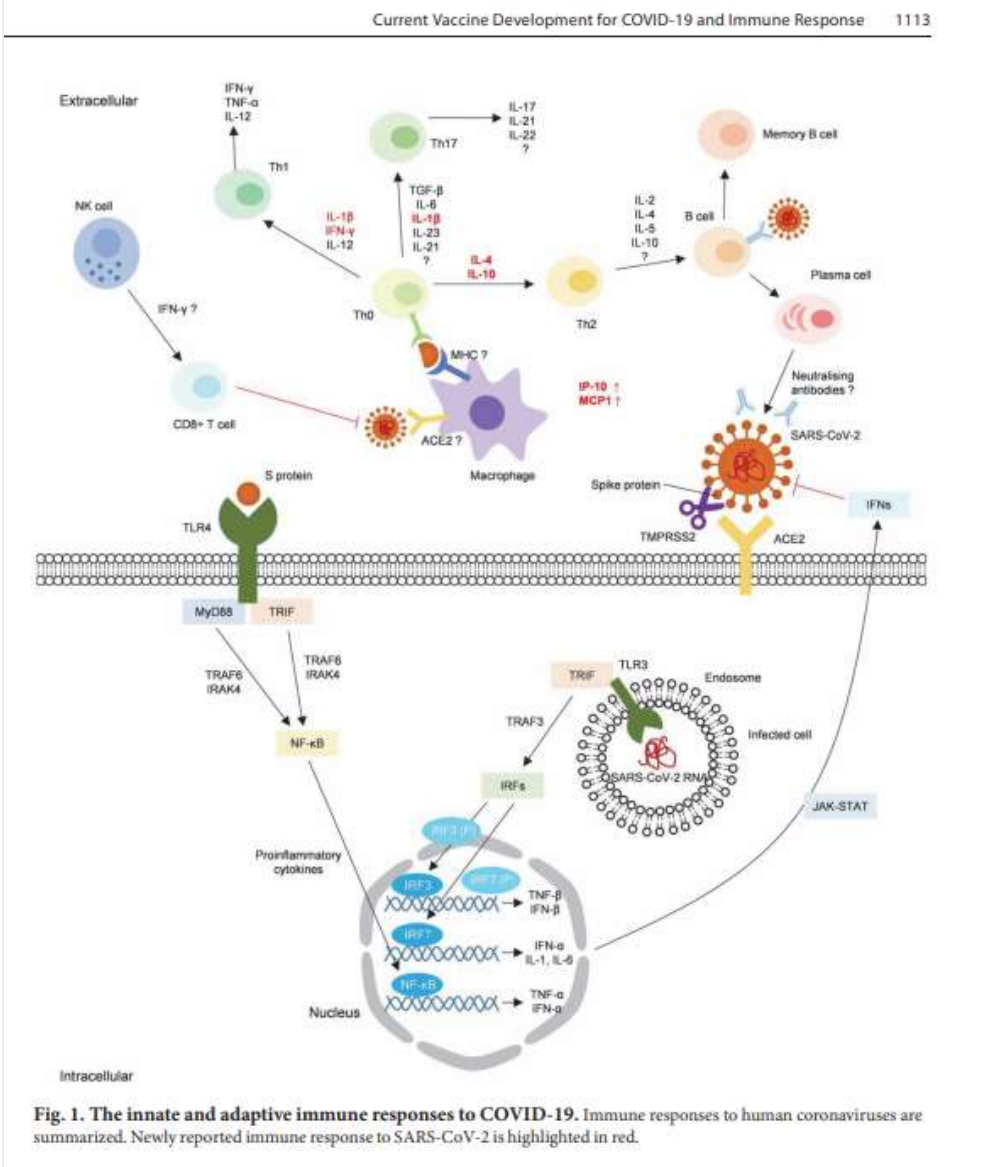
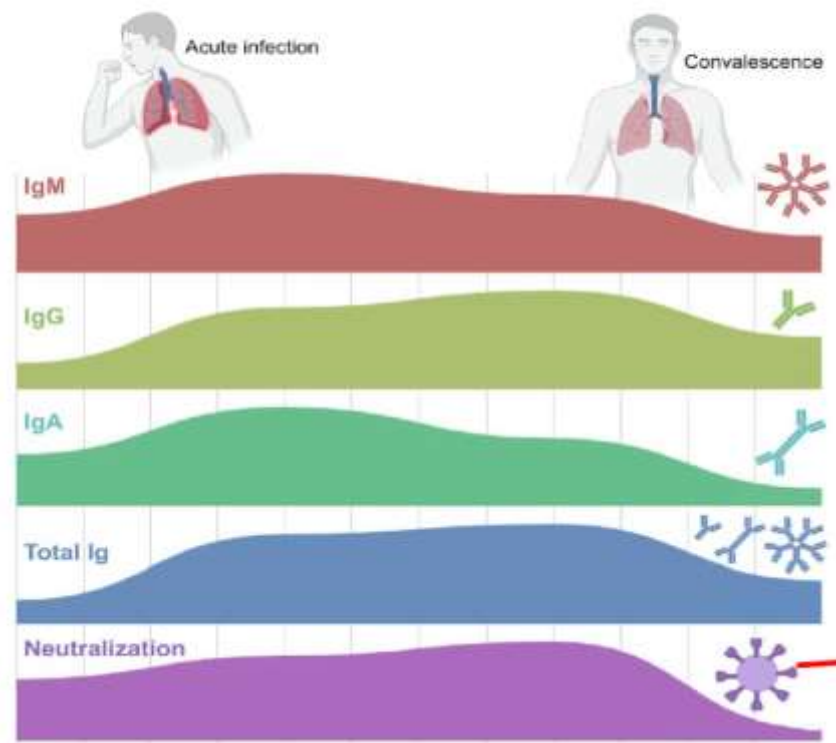


Fig. 1. The innate and adaptive immune responses to COVID-19. Immune responses to human coronaviruses are summarized. Newly reported immune response to SARS-CoV-2 is highlighted in red.

Introduction: Immune Response

What to detect?

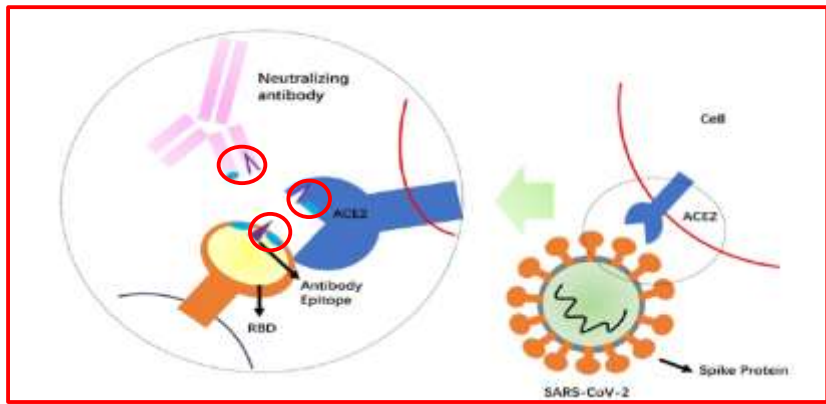


IgM/IgG- Phase 1

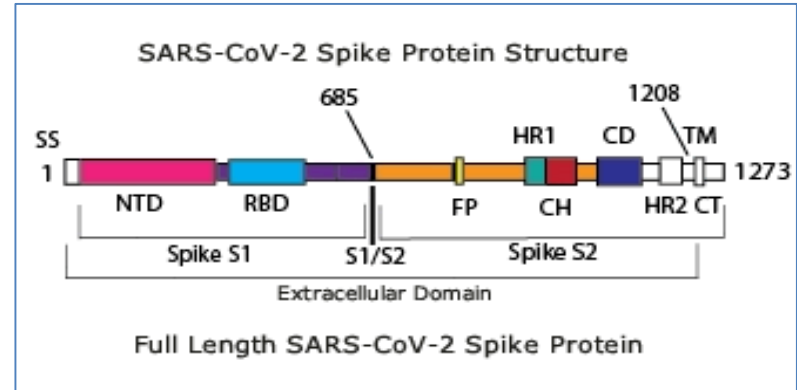
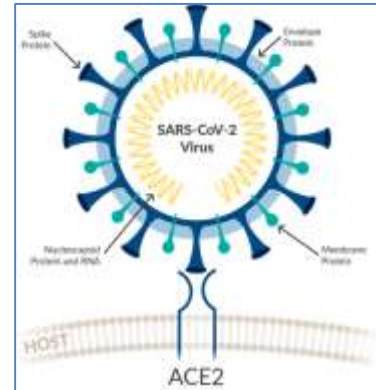
IgM+IgG-: acute infection(early stage of infection)
 IgM+IgG+: current infection
 IgM-IgG+: late stage of infection or past infection

Help doctors evaluate the dynamics of the immune response of patients depending on the duration of the disease!

Abs for neutralization –Phase 2



Introduction: SARS-COV-2 Antibody Types, Functions and Possible Clinical Scenarios



- The S protein binds to ACE2 through the RBD region of the S1 subunit, mediating **viral attachment** to host cells.
- The FP of SARS-CoV-2 and the two HR domains on S2 are essential for **viral fusion** to host cells.

Antibody	Main Function	Possible Clinical Scenario	Progress
1st Gen	IgG and IgM to RBD on S-protein + N protein	Aid to diagnosis, indicate disease course	Already launched
2nd Gen	Neutralizing Antibody (Core)	special sites of S RBD May indicate the vaccine induced immunity	under development
	Neutralizing Antibody (S-RBD IgG)	the whole sequence of RBD, BUT only detect IgG type May indicate the vaccine induced immunity	under development
	Neutralizing Antibody (Total antibody)	the whole sequence of RBD, BUT detect IgM, IgG and IgA together May indicate the vaccine induced immunity	under development

*The images are from: <https://www.caymanchem.com/news/tools-to-study-host-interactions>
<https://www.biocat.com/corona-antibodies>



Purpose

To clarify immune response status after COVID-19 infection and COVID-19 vaccination

Objective:

1. To determine duration and levels of SARS-CoV-2 antibodies (NABs, S-RBD IgG, Total Abs) after COVID-19 vaccination.
2. To determine duration and levels of SARS-CoV-2 antibodies (NABs, S-RBD IgG, Total Abs) after COVID-19 infection.
3. To determine duration and levels of innate immune response marker, IL-6 after COVID-19 infection.



Decision of Scientific Counsel and ERB


**УЛСЫН ХОЁРДУГААР ТӨВ ЭМНЭГЛИЙН
ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛ**
 13301 Улаанбаатар хот, Сүхбаатар дүүрэг
 Зочих газар: урьдчилж 43, 71х/Саяа, (0077) 7015 0308
 E-mail: info@ncdc.gov.mn, Tel: www.ncdc.gov.mn

2021 оны 01 сарын 22 Өдөр: 05 Улаанбаатар хот

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРАЛДААНЫ ТОГТООЛ

"Ковид-19-ийн халдвар болон өвчлөхөө урьталын дараах дархлааны тогтворын үнэлгээ" сэдвэл судалгааны ажлын арга аргачлалыг батлах тухай

ХЭЛЭЛЦЭСЭН НЬ:

Үнд:

1. "Ковид-19-ийн халдвар болон өвчлөхөө урьталын дараах дархлааны тогтворын үнэлгээ" сэдвэл эрдэм шинжилгээний төсөл

Эрдэмийн зөвлөлийн 2021 оны 4 дугаар сарын 02-ны өдрийн 2021/03 тоот хуралдааны шийдвэрийн үндсэн ТОГТООХ нь:

УХТЗ-г хэрэглүүлэх "Ковид-19-ийн халдвар болон өвчлөхөө урьталын дараах дархлааны тогтворын үнэлгээ" сэдвэл судалгааны ажлын арга аргачлалыг эрдэмийн зөвлөлийн гишүүдийн 100%-ийн саналар дэмжж дархлааны шатны зуралд материал хургуулж хяналцуулахээр шийдвэрлэл.

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ДАРГА,
АУНЫ ДОКТОР


РАМАРЖАМАЛ


**УЛСЫН ХОЁРДУГААР ТӨВ ЭМНЭГЛИЙН
СУДАЛГААНЫ ЁС ЗҮЙН САЛБАР ХОРОО**
 10091 Улаанбаатар хот, Замын-Гэжир дүүрэг
 Зочих газар: урьдчилж 40, Улаанбаатар (0077) 7015 0300
 E-mail: scs@ncdc.gov.mn, Tel: www.ncdc.gov.mn

2021 оны 1 сарын 15 Өдөр: 2021/01 Улаанбаатар хот

**УХТЗ-НИЙ СУДАЛГААНЫ ЁС ЗҮЙН
САЛБАР ХОРООНЫ ХУРЛЫН ШИЙДВЭР**

Хэлэлцсэн асуудал: Судалгааны ажлааг ёс зүйн зөвшөөрөл олгох тухай

Шийдвэрлэсэн нь: Дараах судалгааны зуралдааны ажлын арга аргачлал нь ерэн улсын болон гадаад орнод мөрдөгдөж байгаа судалгааны ажлын ёс зүйн дэргэм журмуудтай нийцдэг байгаа тул судалгааны ажлыг зохиулах ёс зүйн зөвшөөрөл олгож байна.

Үнд:

№	Судалгаачийн овог нэр	Сэдэл	Тасал хэргийн ажил
1	Ц.Биегатайсан	КОВИД-19-ийн халдвар болон өвчлөхөө урьталын дараах дархлааны тогтворын үнэлгээ	Зөвшөөрөл, зүүн нөхцөлийн ажил
2	М.Аюулашан	Дархлааны харгалттай өвчлөхөд ИИЭБ болон GCS Үндэстэй Харгалттай үеийн Судалгааны тусламжийн төлөлд илрүүлдэггүй байдал	Мэдээллийн судалгааны тасал
3	С.Заруу	Өвчлөхөө урьталын үйлчилгээнд өвчлөх 19 мэддэгээс өмнөхөд РНДВ ВМТ1822 өвчний дараах дархлааны тогтворын үнэлгээ	Бөөр дотоод судалгааны судалгааны тасал
4	Ц.Виегасурэн	Сүүлчийн үеийн дундаж ажилтай халдвар авч өвчлөхийн үнэлгээ	Хяналт болон судалгааны тасал
5	У.Отгончимп	УХТЗ-ийн Хуульчийн тасалын Хуульчийн ажлын харгалт тусламжийн тасалд үйлчилгээний 0-6 хэргийн хатууралтад хуульчид ажилсан судалгаа	Хуульчийн тасал
6	Б.Батцэцэг	Сүүлчийн үеийн хяналтын үнэлгээ	Бүтцийн ажлын тасал
7	Ц.Төрэл	Ерөнхий мэдээллийн дараах өвчлөхөд мөрдөгдөж байгаа судалгааны ажлын арга аргачлалыг харгалзуулах судалгааны үндэс	Ерөнхий мэдээллийн тасал



Decision of ERB, MOH

**УЛСЫН ХОЁРДУГААР
ТӨВ ЭМНЭГЛЭГ**

1301 Улаанбаатар хот, Дамсгүрэн дүүрэг
Зөвлөлийн өргөн орон 40, Улаанбаатар 01071/119 0100
E-mail: info@erh.gov.mn, info@erh.gov.mn

2021.04.28 № Д/009
Талай _____ ны № _____ Т

Судлааныг нусгагч хүргүүлэх тухай

Манай байгууллага нь "COVID-19-ийн халдвар болон өвчлөхөөрөөс хамгаалж, дархлаажуулалтын үйлдлийг" сайн ажлаа шийтгэгдэний төслийг хэрэгжүүлж эхэлсэн байна. Үг төслийн хэлбэрдээ бичиг баримтыг өөрчлөлтөөр оруулж байна.

Эт судалгааны ажил эрх зүйн Анагаах Ухааны Өс Зүйн Хяналтын Хороогоор хяналдаж, судалгааны ажил хяналтыг хийж өс зүйн захиартай олох өгнө үү.

ЕРӨНӨӨЙ ЗАХИРАГч  Я. АМАРЖАРГАЛ

E:\Архив Бичиг\2021\04 docx

**ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
АНАГААХ УХААНЫ ӨС ЗҮЙН ХЯНАЛТЫН ХОРООНЫ
ТОГТООЛ**

2021.04.28 өдөр 09:28:44:0000 30719 Д/009 (2021/04/28) 01-0

Улаанбаатар хот 40
Салбарын өргөн 2
Зөвлөлийн өргөн 40
Улаанбаатар 01071/119 0100
E-mail: info@erh.gov.mn

Анагаах ухааны өс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 05 дугаар сарын 25-ны өдрийн 05 дугаар сарын протоколыг үндэстэн ТОГТООХ нь.

- "COVID-19-ийн халдвар болон өвчлөхөөрөөс хамгаалж, дархлаажуулалтын үйлдлийг" сайн ажлаа шийтгэгдэний төслийг хэрэгжүүлж эхэлсэн байна. Үг төслийн хэлбэрдээ бичиг баримтыг өөрчлөлтөөр оруулж байна.
- Судалгааны ажил төдөрхий шалтгааны үнэмлэх арга аргачлалд өөрчлөх, гаднаа эрх зүйн зорил тээвэрлэх, Хельсинкийн гэрээнд туссан өс зүйн жуураг хяналдаж төхөөрөлдөж анагаах ухааны өс зүйн хяналтын хороонд мэдэгдэж, дахин хэлтгүүлэхийг судалгааны үндэстэн болон бэлтгэлэнд үүрэг болгоулаа.
- Судалгааны ажил төдөрхий эрх зүйн захиартай хэлтгүүлэн анагаах ухааны өс зүйн хяналтын хороонд оруулахыг төслийн үндэстэнд үүрэг болгоулаа.
- Судалгааны төсөлтийг тусгаж эрх зүйн захиартай хэлтгүүлэн судалгаа дууссан хугацаанаас хойш 3 сарын дотор багтааж анагаах ухааны өс зүйн хяналтын хороонд оруулахыг төслийн үндэстэнд үүрэг болгоулаа.

ДАРГА  Д ЦЭРЭНДЭЛГЭ

Materials and methods

Vaccine + COVID-19 Group
n=200

No vaccine + COVID-19 Group
n=200

Before vaccine Group
n=200

Vaccine Group 1-4
n=200

3.1.3 Sample Collection from Non COVID-19 infected population without vaccination history

1) Sample for specificity validation: collect at least 200 serum samples from individuals without COVID-19 (2 negative nucleic acid tests with a no less than 24-hour interval). The samples should cover the following groups:

- a. Healthy individuals, such as blood donors.
- b. Patients with febrile and respiratory symptoms, but the diagnosis is not COVID-19. Collect at least 50 samples from this group.
- c. Patients admitted for other reasons, such as cardiovascular disease, and pregnancy. Collect at least 50 samples from this group.
- d. Children (age <14). Collect at least 20 samples from this group.
- e. Senior citizens (age >65). Collect at least 20 samples from this group.

2) Patient information: collect patient information such as gender, age, with or without other viral/bacterial infection.

3) Follow-up observation is required for the patients with positive serological results to rule out acute or asymptomatic SARS-CoV-2 infection.

3.1.1 Sample Collection from Vaccinees

1) Sample collection: collect at least 300 serum samples from vaccine inoculators and equal distribution of age are requested

- a. (age <18). Collect them if there are available data
- b. (18 ≤ age ≤ 29). Collect at least 50 samples from this group.
- c. (30 ≤ age ≤ 44). Collect at least 50 samples from this group.
- d. (45 ≤ age ≤ 60). Collect at least 50 samples from this group.
- e. (age > 60). Collect at least 50 samples from this group.

2) Patient information

- a. Required information: such as gender, age, vaccine manufacturer, date of first dose vaccination, date of second dose vaccination, date of sample collection, etc.
- b. Collect them if there are available data:
 - 1. Whether the vaccine inoculators have other ~~disease~~(like chronic disease)
 - 2. Whether the vaccine inoculators have been infected by COVID-19 before and after vaccination (confirmed by PCR).

3.1.2 Sample Collection from COVID-19 patients without vaccination history

1) Sample collection: collect at least 200 serum samples from COVID-19 patients without vaccination (confirmed by PCR), and equal distribution of gender are requested:

- a. No less than 20 samples should be collected within 7 days after symptom onset.
- b. No less than 80 samples should be collected 8-14 days after symptom onset.
- c. No less than 100 samples should be collected 14 days or later after symptom onset.

2) Exclusion criteria: COVID-19 patients with autoimmune disease and immunocompromised COVID-19 patients should be excluded for this study.

3) Patient information: collect patient information such as gender, age, date of symptom.

1+4+2 groups, n=1400

Informed consent & Questionnaire

- Vaccine 1 – Sinopharm, Verocell, China
- Vaccine 2 – AstraZeneca, Covishield, India
- Vaccine 3 – Medgamal, Sputnik, Russia
- Vaccine 4 – Comernaty, Pfizer, USA

Materials and methods

Mindray support analyzer and reagents

CLIA



Mindray SARS-CoV-2 IgM/IgG assays and Mindray SARS-CoV-2 neutralizing antibody assays

- Intravenous serum or plasma (heparin and citrate), easy to operate;
- Time to first result: **30-40 minutes**;
- Up to **480 tests/hour** depending on different analyzer models used;
- Fully automatic testing, minimizing infection risk;
- Package: **2 x 50T and 2 x 100T**.

IgM/IgG can support diagnosis of COVID-19.

Neutralizing antibodies can indicate the immune response induced by natural infection and vaccines



CL-900i (180T/h)



CL-1000i / CL-1200i(180T/h)



CL-2000i (240T/h)



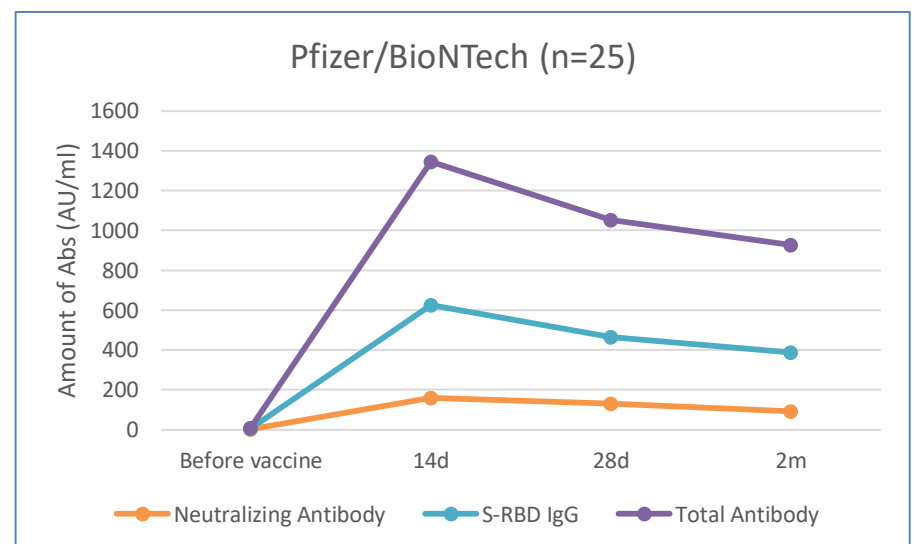
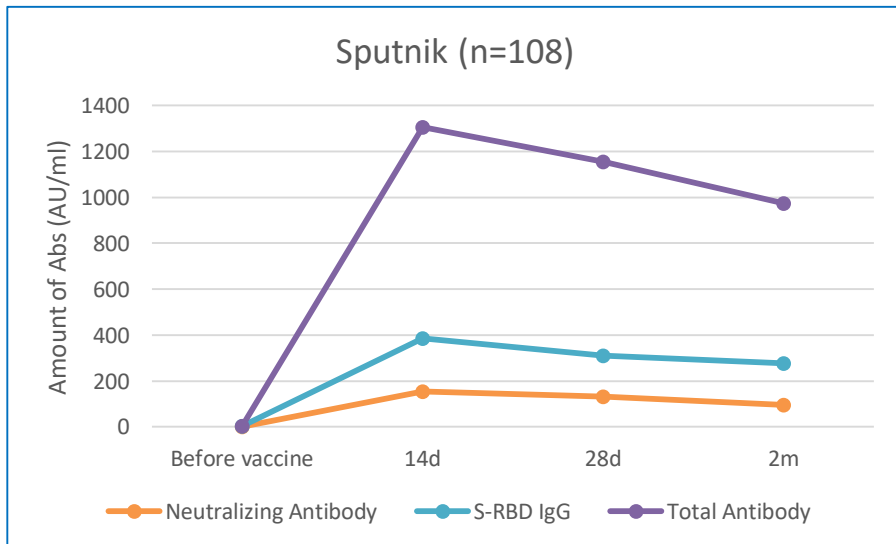
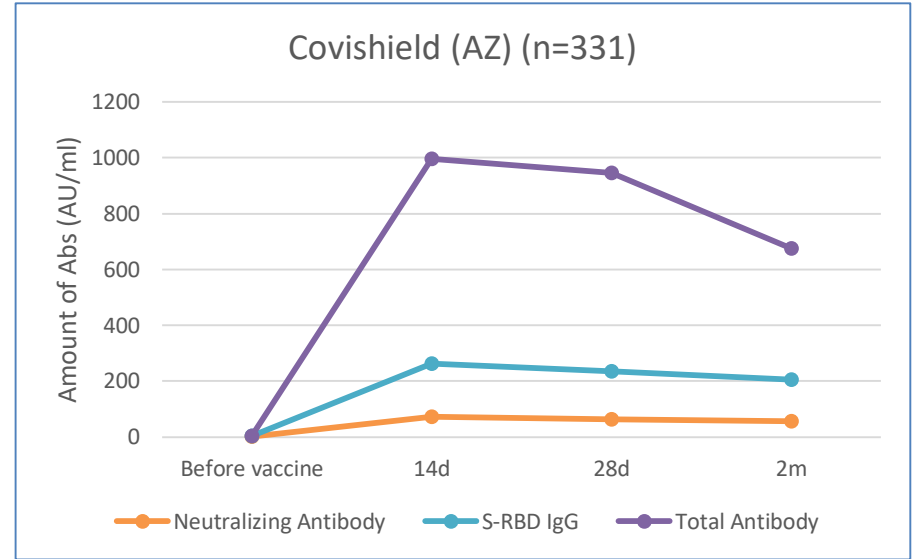
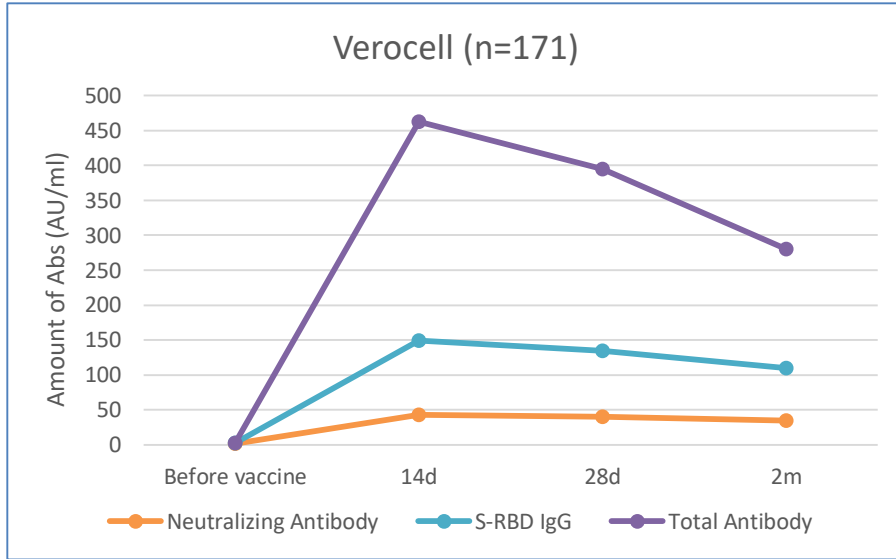
CL-6000i (480T/h)

3 markers (NABs, S-RBD IgG, Total Abs)

3 times, 14d, 28d, 2 month + 6 month, 1 year



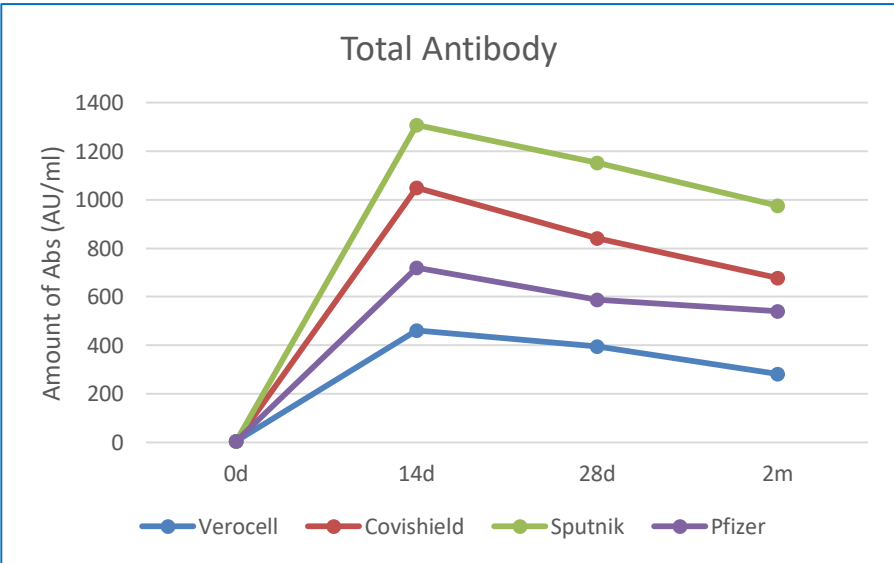
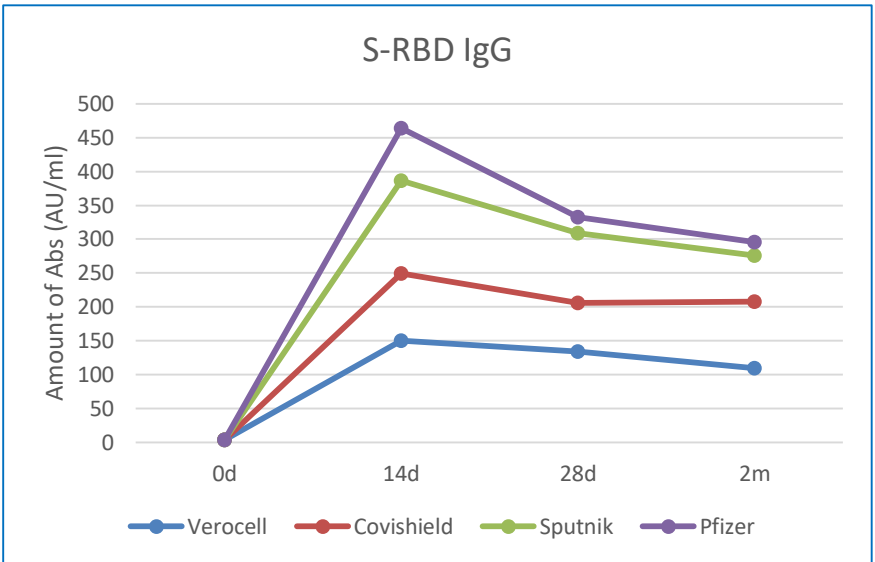
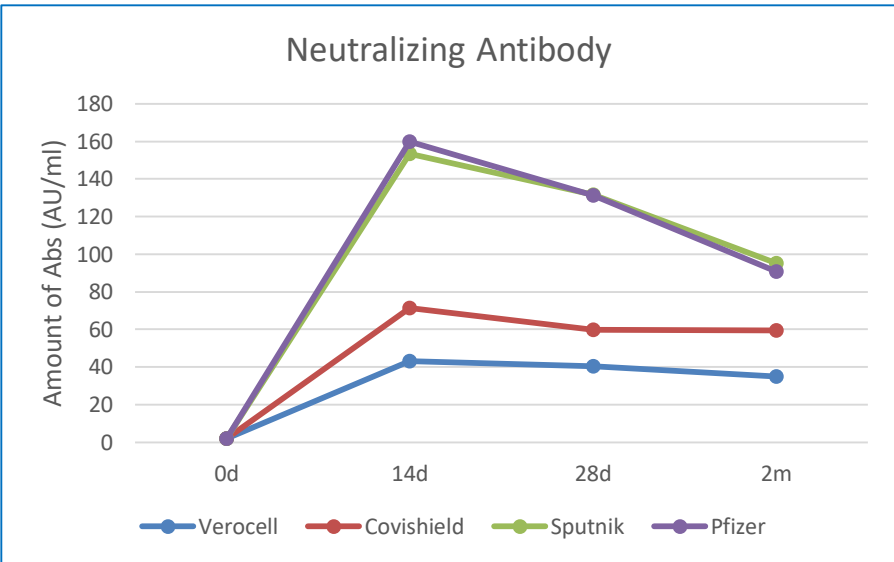
Results: Immune Response after Both Dose COVID-19 Vaccination



*Pfizer/BioNTech group - patients who receiving hemodialysis



Results: Immune Response after Vaccination



Nabs: Sputnik, Pfizer > Covishield > Verocell
S-RBD IgG: Pfizer > Sputnik > Covishield > Verocell
Tabs: Sputnik > Covishield > Pfizer > Verocell

Results: Rate of Immunization after 2 month after Vaccination

Vaccine type	Total	Neutralizing Antibody		S-RBD IgG		Total Antibody	
		Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive
Verocell	122	70 / 122 (57%)	52 / 122 (43%)	24 / 122 (20%)	98 / 122 (80%)	14 / 122 (11%)	108 / 122 (89%)
Covishield (AZ)	91	12 / 91 (13%)	79 / 91 (87%)	3 / 91 (3%)	88 / 91 (97%)	1 / 91 (1%)	88 / 91 (99%)
Sputnik*	108	2 / 108 (2%)	106 / 108 (98%)	0 / 108 (0%)	108 / 108 (100%)	0 / 108 (0%)	108 / 108 (100%)
Pfizer/BioNTech**	23	2 / 23 (9%)	21 / 23 (91%)	1 / 23 (4%)	22 / 23 (96%)	1 / 23 (4%)	22 / 23 (96%)

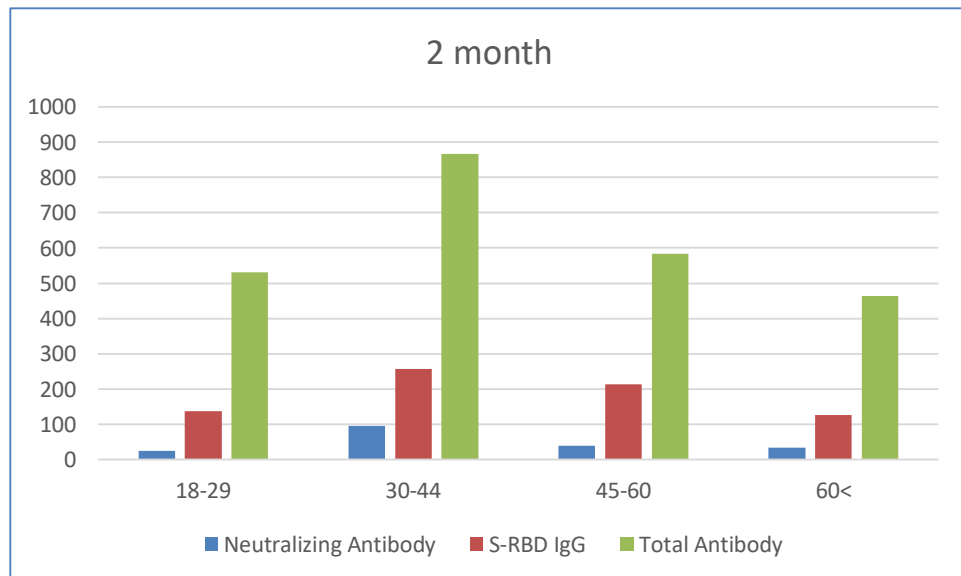
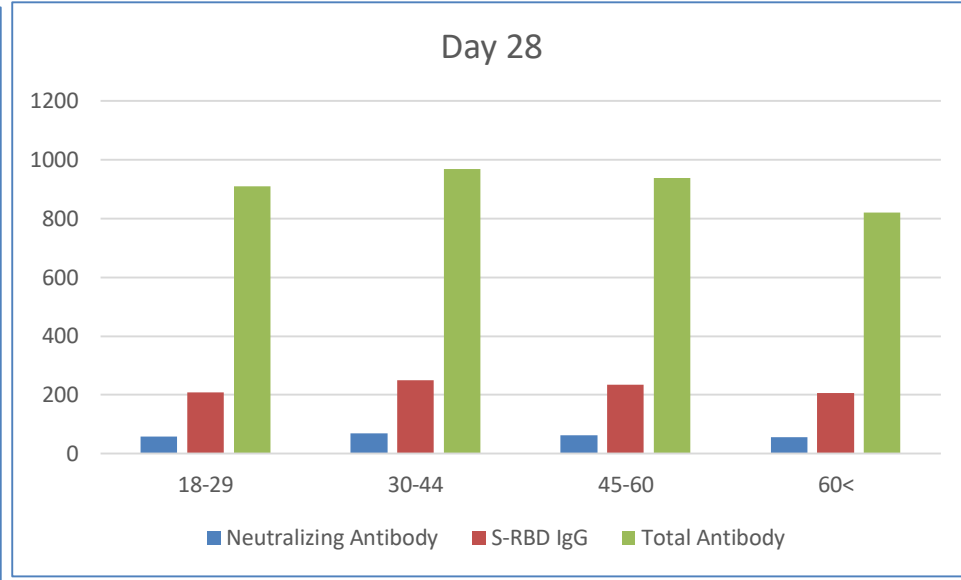
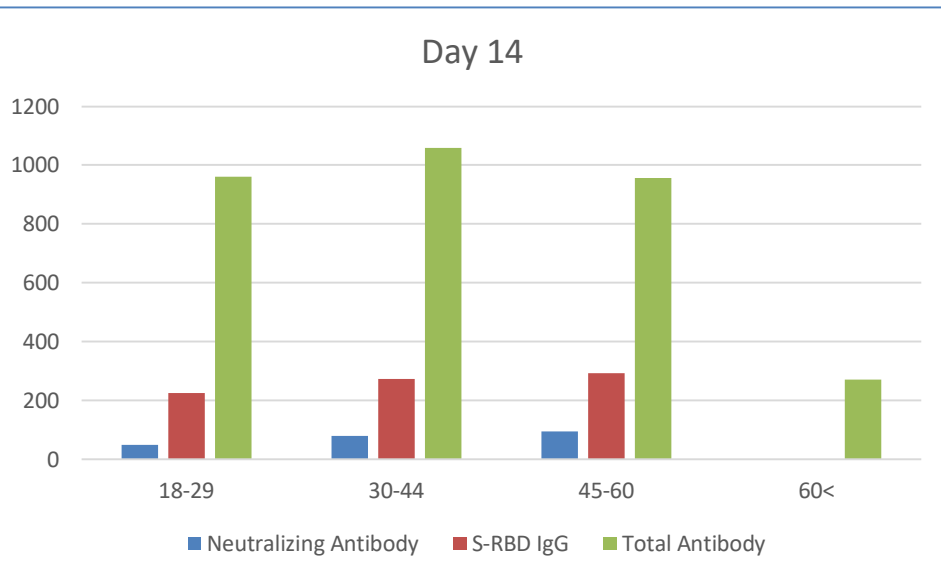
Specimens with results < 10 AU/ml are considered to be **negative**
Specimens with results ≥ 10 AU/ml are considered to be **positive**

*Sputnik group - results of 1 month after vaccination

**Pfizer/BioNTech group - patients who receiving hemodialysis

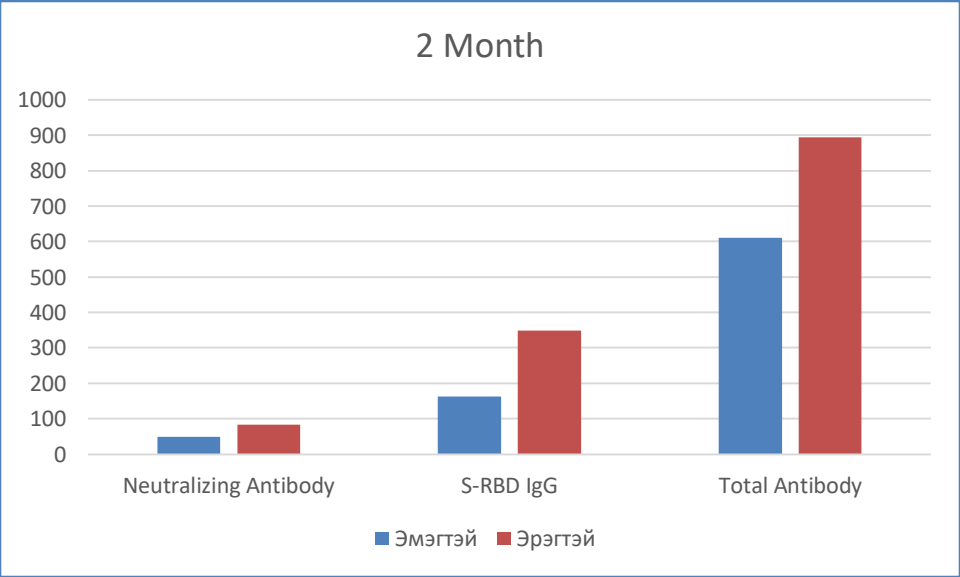
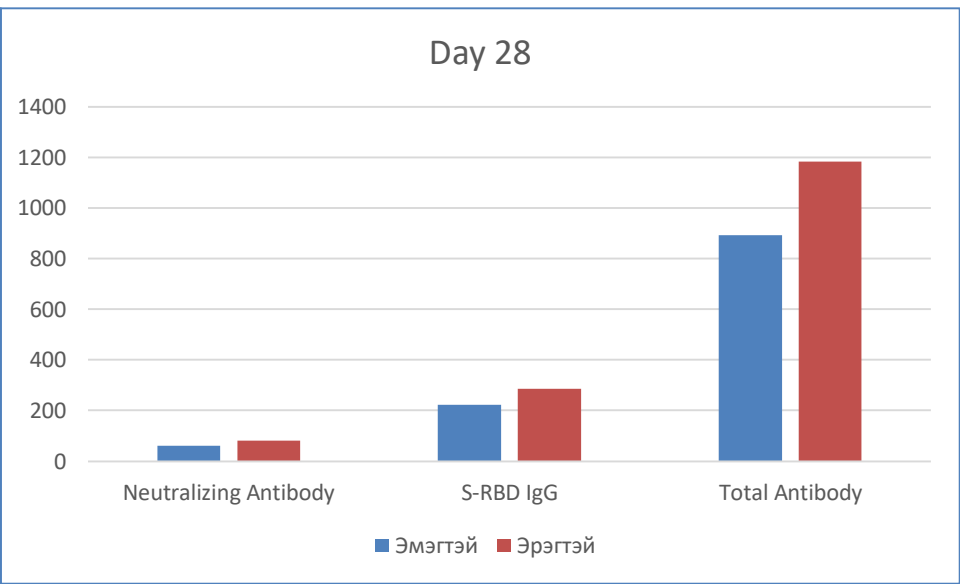
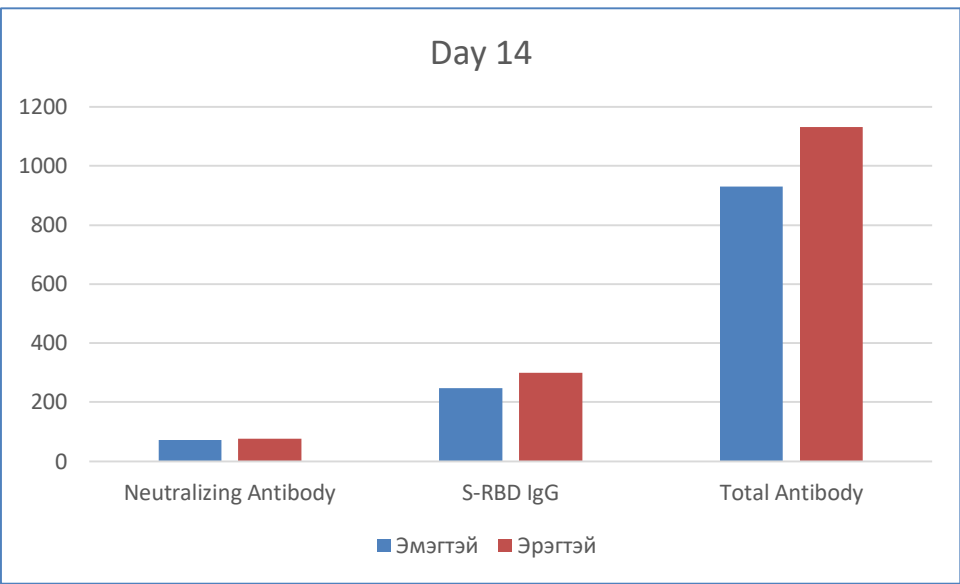


Results: Immune Response by Age Group after Covishield (AZ)





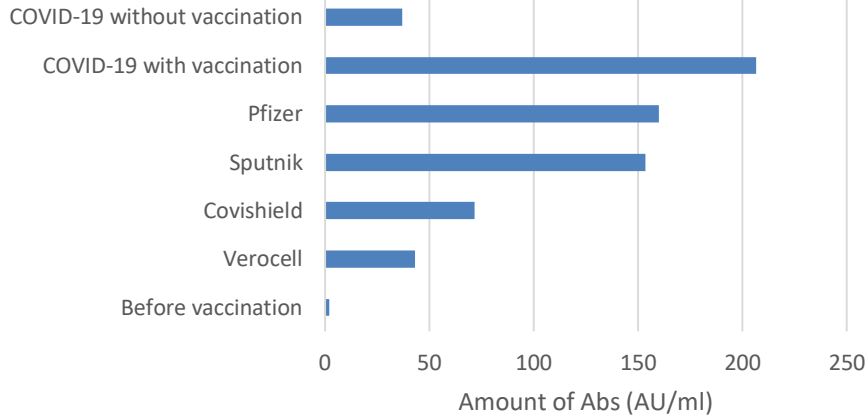
Results: Immune Response by Sex after Covishield (AZ)



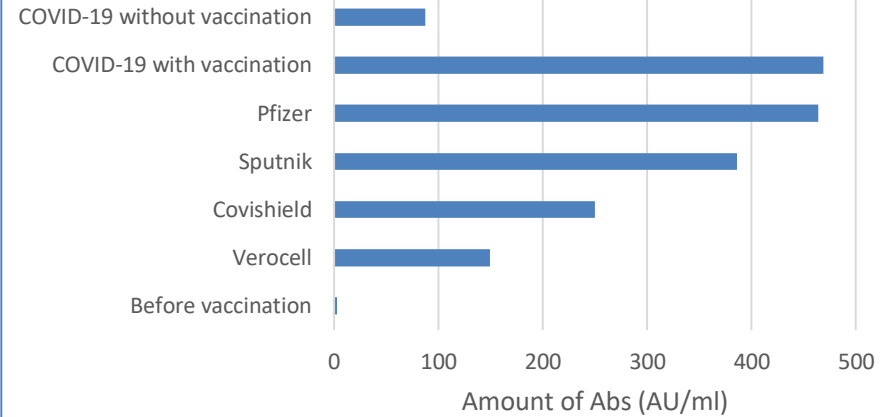


Results: Immune Response after COVID-19 inflammation and COVID-19 vaccination

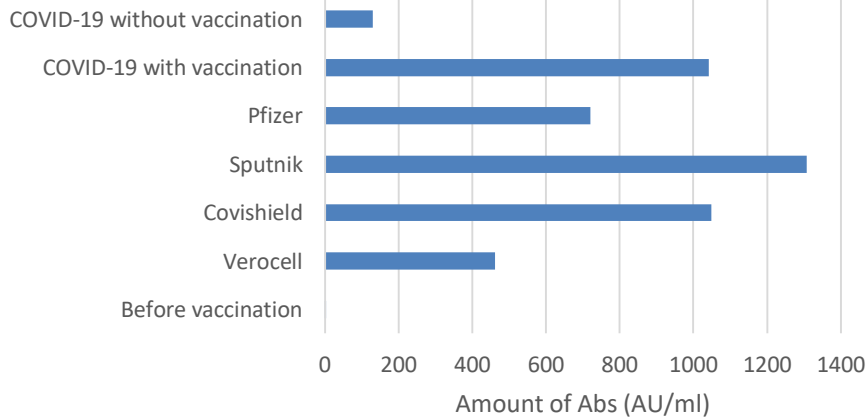
Neutralizing Antibody



S-RBD IgG

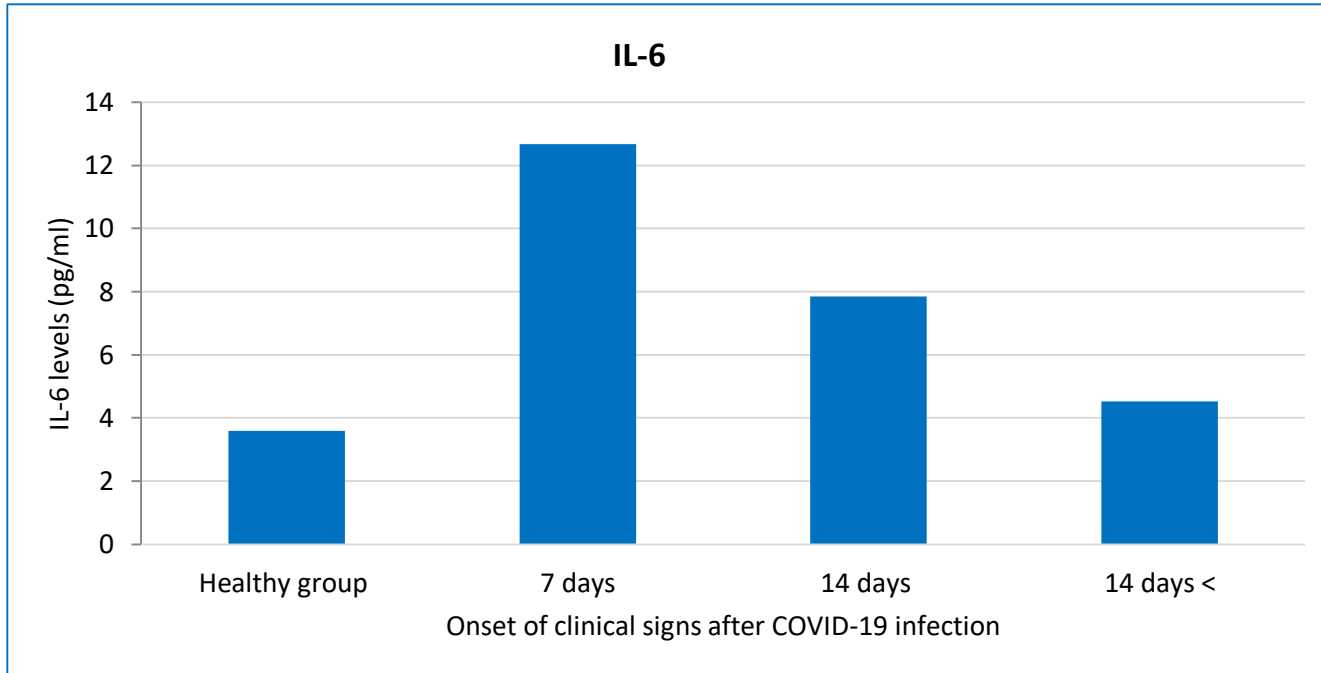


Total Antibody





Results: Innate immune response by sign onset after COVID-19 infection





Conclusion

1. Vaccine can induce immune response against SARS-CoV-2 virus by elevating neutralizing antibodies (NABs, S-RBD IgG, Total Abs). However the levels of Abs are different.
2. The levels of neutralizing antibodies were a peak after both dose vaccination and gradually decreased later.
3. IL-6 cytokine activity is high at the beginning of infection-induced innate immune response in the intracellular levels.



Thank you for your attention