

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Szczepionka przeciwko COVID-19 czy przeciwko zakażeniu SARS-CoV-2?

Vaccine against COVID-19 or against SARS-CoV-2 infection?

Piotr Rieske^{1,2}

¹Zakład Biologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Celther Polska

STRESZCZENIE

Artykuł stanowi próbę analizy różnych zagadnień związanych ze szczepieniami przeciwko SARS-CoV-2/COVID-19 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/coronavirus disease 2019*). Optymalne szczepienie powinno chronić zarówno przed COVID-19 (objawami), jak i przed zakażeniem SARS-CoV-2 (roznoszenie lub rozsiewanie choroby), jednak bardzo trudno otrzymać taką szczepionkę charakteryzującą się wysokim poziomem bezpieczeństwa. W artykule omówiono również takie problemy dotyczące szczepień przeciwko SARS-CoV-2/COVID-19, jak paszporty serologiczne, odporność zbiorowa (stadna), badania kliniczne oraz odpowiedź krzyżowa przeciwciał i limfocytów T. Ponadto przedyskutowano niektóre kwestie związane z odpowiedzialnością za prowadzenie szczepień.

SŁOWA KLUCZOWE

SARS-CoV-2, szczepionka, COVID-19.

ABSTRACT

Article offers analysis of main aspects of SARS-CoV-2/COVID-19 vaccination (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/COVID-19-Coronavirus Disease 2019*). Optimal vaccine should protect not only against disease COVID-19 (symptoms), but also against SARS-CoV-2 infection (spreading disease). However, this kind of vaccine – showing highest safety level is extremely difficult to get. Several additional SARS-CoV-2/COVID-19 vaccination issues were addressed in article. For example: serological passports, herd immunity, clinical trials, and role of antibodies and T cells crossreactivities. Article discusses some issues related to vaccination responsibilities.

KEY WORDS

SARS-CoV-2, vaccine, COVID-19.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. Piotr Rieske, Zakład Biologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, e mail piotr.rieske@umed.lodz.pl

Pracę dedykuję kolegom i koleżankom z Uniwersytetu Jeffersona w Filadelfii, którzy z narażeniem zdrowia pracowali nad szczepionką przeciwko HIV.

JAKIE KORZYŚCI ZDROWOTNE POWINNA PRZYNOŚIĆ SZCZEPIONKA?

Możliwe, że szczepionka nie powstanie albo nie będzie musiała być zastosowana. Pandemia COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) jest okazją do przemyślenia różnych zagadnień dotyczących szczepień, zwłaszcza przeciwko SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Optymalne byłoby pisanie takiego opracowania, kiedy znane będą efekty działania kilku szczepionek. Zapotrzebowanie nawet na swobodne rozważania na ten temat jest jednak bardzo duże, również poza środowiskiem *stricto* medycznym. Przyjmuje się, że trwają prace nad kilkunastoma typami szczepionek przeciwko SARS-CoV-2. Pracuje już ponad 100 zespołów [1, 2]. W poniższym artykule skupiono się na trzech typach szczepionek: żywej (cały patogen, ale osłabiony atenuowany, którym infekujemy), genetycznej (fragment genu wirusa) i podjednostkowej (fragmenty białka wirionu ukształtowanego wirusa) [3]. Biotechnolodzy otrzymują bardzo wiele innych szczepionek, np. rekombinowane. Tak powstała w ekspresowym tempie (5 lat) szczepionka przeciwko wirusowi ebola (*VSV-EBOV recombinant vesicular stomatitis virus – Zaire Ebola virus* albo *rVSV-ZEBOV*) [4, 5]. Omówione poniżej trzy typy szczepionek – bo nie można w krótkim opracowaniu omówić wszystkich – przedstawiają pewne minimalne spektrum możliwości w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek. Szczepionkę omawianą tu jako żywą wielu biologów uważa za zawierającą wirusy martwe [6]. Określenie „szczepionka żywa” to konwencja.

Warto odpowiedzieć na pytanie, jakie efekty ma wywoływać szczepienie jakąkolwiek szczepionką związaną z COVID-19, aby lekarze i pacjenci chcieli ją zastosować. Po pierwsze szczepionka może spowodować, że układ odpornościowy po zaszczepieniu skutecznie i bezpiecznie będzie dążył do eliminacji wirusa SARS-CoV-2 (patogenu), kiedy organizm ulegnie pierwszemu jego atakowi, czyli że szczepionka będzie chroniła zaszczepionego przed chorobą COVID-19 (objawami). W powszechnym tego słowa znaczeniu zaszczepiony nie zachoruje. Optymalnie zakres ochrony powinien być szerszy. Bezpieczna szczepionka ma nie tylko chronić zaszczepionego przed COVID-19, lecz także przed infekcją SARS-CoV-2, podobnie jak przejście zakażenia SARS-CoV-2 chroni przed ponownym zakażeniem (reinfekcją). Rozróżnienie to jest ważne, ponieważ bezobjawowi (roz)nosiciele mogą zakażać. Określenie *roznosiciel* nie ma pejoratywnego charakteru w stosunku do osoby. Jest próbą tłumaczenia angielskiego *spreader*. Uzmysławia jednocześnie konieczność

odpowiedzialnego podchodzenia do tego, że roznosiciel może spowodować chorobę u kogoś innego, nawet jeśli nie występują u niego objawy. Wracając do skuteczności szczepionek – w pierwszym przypadku (węższy zakres ochrony) zabezpieczamy zaszczepionego przed chorobą (objawową) i osiągamy olbrzymią poprawę. W drugim przypadku, chroniąc osobę zaszczepioną przed zakażeniem, zyskujemy prawo do stwierdzenia, że zaszczepiony nie tylko nie zachoruje na COVID-19 (nie będzie miał objawów), ale też nikogo już nie zakazi jako bezobjawowy (roz)nosiciel SARS-CoV-2. Po zastosowaniu szczepionki o szerszym zakresie ochrony zaszczepiony nie będzie zakażał, bo nie ulegnie zakażeniu. Można powiedzieć, że szczepionka przeciw COVID-19 (indywidualnej chorobie) chroni zaszczepionego, a szczepionka przeciwko SARS-CoV-2 (infekcji czy wydzieleniu aktywnych lub zakaźnych form wirusa do środowiska) zarówno zaszczepionego, jak i osoby wokół niego. Szczepionka przeciwko SARS-CoV-2 zapobiega zakażeniu przez zaszczepionego naturalnym środowiskowym (dzikim, *wild type*) SARS-CoV-2. Którą szczepionkę otrzymamy, czy zgodzimy się ją stosować i u kogo? Lektura poniższego artykułu pozwoli na refleksję na ten temat.

W celu uporządkowania terminologii należy odnieść się do powszechnego twierdzenia, że wszyscy zainfekowani SARS-CoV-2, nawet bezobjawowi, są chorzy na COVID-19. Na potrzeby tego opracowania przyjęto, że ochrona przed chorobą oznacza ochronę przed objawami (COVID-19), a nie zakażeniem SARS-CoV-2, czasem jednak doprecyzowano, że chodzi o indywidualną chorobę. Ochrona przed chorobą oznacza w tym artykule, że zaszczepiony może ulec zakażeniu, ale nie zachoruje (nie będzie miał objawów), natomiast ochrona przed zakażeniem oznacza, że zaszczepiony nie zostanie zakażony SARS-CoV-2 lub że po zakażeniu nie zachoruje i nie będzie wydzielał aktywnych wirionów do środowiska. Przyjęcie takich założeń wynika chociażby z faktu, że wynik badania genetycznego (RT-PCR) w czasie diagnostyki COVID-19 nie pozwala odróżnić zakażenia wirusem SARS-CoV-2 od szczepienia szczepionką żywą i niektórymi typami szczepionek genetycznych oraz rekombinowanych.

JAKA JEST ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY SKUTECZNOŚCIĄ SZCZEPIONKI (ZAKRESEM OCHRONY – CHOROBA, INFЕКCJA) A JEJ BEZPIECZEŃSTWEM W STOSUNKU DO INFЕКCJI?

Ogólnie ta zależność jest dość prosta. W przypadku szczepionek zazwyczaj to, co jest skuteczniejsze (daje

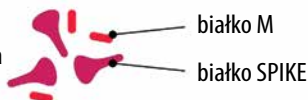
szerszy zakres ochrony i większy odsetek chronionych), jest mniej bezpieczne [7–10], ale różnica w zakresie bezpieczeństwa szczepionek populacyjnych jest wyrażana w pojedynczych przypadkach na miliony zaszczepionych. Inna sytuacja niż w przypadku SARS-CoV-2 ma miejsce, jeśli mamy do czynienia z problemem odizolowanym, np. gorączką krwotoczną ebola. Wtedy nie szczepimy miliarda ludzi. W związku z tym, szczepiąc na przykład tysiąc bezpośrednio zagrożonych osób, możemy nawet nie zauważyć groźnego odczynu poszczepiennego, który wywołuje szczepionka w jednym przypadku na 100 tysięcy. Szczepienie to dla układu odpornościowego nauka walki z patogenem. Niestety po szczepieniach, podobnie jak na poligonie, zdarzają się wypadki, chociaż za wszelką cenę staramy się ich uniknąć. Uzyskanie odporności zależy od aktywacji układu odpornościowego. Układ odpornościowy najmocniej aktywuje się, gdy istnieje niebezpieczeństwo. Próbuje go nauczyć (oszukać) bezpieczną szczepionką, że to niebezpieczeństwo istnieje, tylko że nie tak łatwo go oszukać albo nauczyć o niebezpieczeństwie czymś w 100% bezpiecznym (ryc. 1). Warto więc pamiętać, że wielokrotne szczepienie bezpieczną szczepionką zwiększa szansę na pozytywne skutki medyczne. Szczepionka będzie zawsze bezpieczniejsza, jeśli porówna się ją z wirusem SARS-CoV-2. Absurdem jest natomiast organizowanie tzw. koronawirus party.

Najtrudniej otrzymać bezpieczną żywą szczepionkę. Źle przygotowana szczepionka „żywa” może spowodować, że infekcja wywołana za jej pomocą rozwinie się do tego stopnia, że zaszczepiony zachoruje (będzie miał objawy) i zakazi osoby niezaszczepione wirusem ze szczepionki. Oni również zachorują i zakażą kolejnych niezaszczepionych. Taka źle przygotowana szczepionka żywa może ulec mutacji, a wirus wejść w nową fazę zakażenia. Co prawda zdarza się to bardzo rzadko (1/4 000 000 do 9,7/1 000 000 zaszczepionych), ale były takie przypadki, że podany w szczepionce wirus polio (*oral polio vaccine* – OPV) wywoływał chorobę u osób zaszczepionych i innych z ich otoczenia (*vaccine-associated paralytic poliomyelitis* – VAPP) [8]. Co prawda sporadycznie, ale zdarzało się również, że wirus ze szczepionki zmutował (*circulating vaccine-derived polioviruses* – cVDPVs) i zaczął atakować niezaszczepione osoby (VAPP) [9, 10]. Na przykładzie szczepionki przeciwko polio widać również różnicę skuteczności. Szczepionka zawierająca całkowicie zainaktywowanego wirusa polio (*inactivated polio vaccine* – IPV), która jest bezpieczniejsza, nie indukuje odpowiedniej odporności w przewodzie pokarmowym i nie zapobiega krążeniu wirusa (jeśli pojawi się tzw. wirus dziki, środowiskowy) w społecznościach nią szczepionych. Szczepionka OPV co do zasady zapobiega temu, natomiast osoba odporna na chorobę indywidualnie po użyciu szczepionki IPV może się zakazić dzikim wirusem śro-

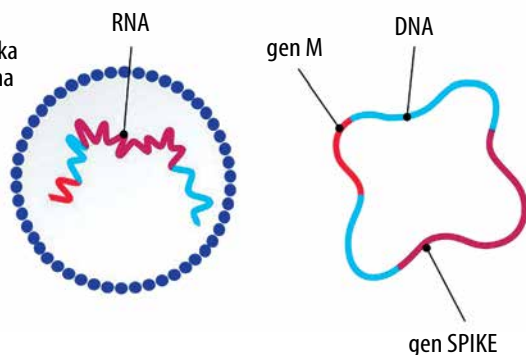
dowiskowym polio i zakażać nim dalej, chociaż sama nie zachoruje. Sytuacja jest trochę podobna jak w omawianym na wstępie scenariuszu dla SARS-CoV-2/COVID-19 – czym innym jest odporność na chorobę (brak objawów po zakażeniu), a czym innym odporność na infekcję lub ochrona przed roznoszeniem wirusa środowiskowego. Szczepionka żywa przeciwko wirusowi polio (OPV) u większości zaszczepionych zapobiega roznoszeniu wirusa i wszystkim objawom choroby Heinego-Medina. Szczepienie OPV może, choć bardzo rzadko, przyczynić się do VAPP, a IPV nigdy [10]. Widać więc, dlaczego pracuje się nad szczepionkami żywymi pomimo związanego z ich użyciem potencjalnego niebezpieczeństwa. Większa skuteczność szczepionki żywej wynika właśnie z tego, że nawet prawidłowo zaprojektowana infekuje niewielką część komórek zaszczepionej osoby. Konsekwencją infekcji jest silna stymulacja zarówno odpowiedzi humoralnej (przeciwciała), jak i limfocytów cytotoksycznych, które są bardzo skuteczne w zwalczaniu infekcji wirusowych [11]. W przeciwieństwie do tzw. żywej, szczepionka podjednostkowa nie ma oczywiście szansy doprowadzić do zakażenia kolejnej osoby, nie infekuje nawet pojedynczych komórek [12, 13]. Niestety aktywuje odpowiedź humoralną (powstawanie przeciwciał), a nie cytotoksyczną [14, 15]. Szczepionka genetyczna (kwas nukleinowy) również aktywuje obydwa rodzaje swoistej odpowiedzi układu odpornościowego, ale słabiej niż żywa [16]. Różnice w aktywacji różnych składowych układu odpornościowego przez różne szczepionki zależą od tego, czy antygeny wirusa są produkowane wewnątrz komórki czy nie. Dodatkowo ważne są tzw. komórki prezentujące antygen (*antigen presenting cells* – APC) [17, 18]. Najlepiej aktywuje je szczepionka żywa, bo prowadzi do infekcji i rozpadu komórek. Potem następuje usuwanie uszkodzonych komórek przez makrofagi – komórki dendrytyczne, które są bardzo dobrymi APC [19, 20]. Szczepionka genetyczna (DNA czy RNA) w przeciwieństwie do żywej nie powinna umożliwiać otrzymania wirionu. Przykładem szczepionki genetycznej przeciwko SARS-CoV-2 jest mRNA-1273. Badania nad nią nadzoruje National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), który wchodzi w skład rządowego National Institutes of Health (NIH) [21]. mRNA-1273 zawiera informację o budowie białka SPIKE SARS-CoV-2. Dzięki temu nie powstaje, jak w przypadku każdej innej szczepionki genetycznej, minimalny zestaw białek potrzebnych do tego, aby wirion uległ skutecznemu samoskładaniu [22–25]. Szczepionka genetyczna może być bezpieczna, podobnie jak podjednostkowa, z punktu widzenia niemożności wywołania infekcji czy choroby infekcyjnej, ale powinna umożliwiać produkcję wybranych białek wirusa wewnątrz komórki przez co najmniej kilkadziesiąt godzin, tak jak w przypadku szczepionki żywej. Dzięki typowej szczepionce genetycznej powsta-

reakcje krzyżowe HCoV-OC43
HCoV-229E
HCoV-NL63
HCoV-HKV1

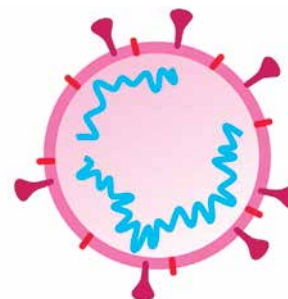
szczepionka podjednostkowa



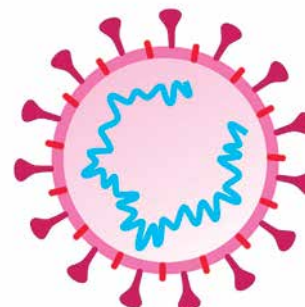
szczepionka genetyczna



szczepionka żywa



SARS-CoV-2



RYCINA 1. Przedstawiono, co zawiera szczepionka żywa, genetyczna i podjednostkowa oraz co powoduje wirus i tzw. reakcje krzyżowe. Szczepionka żywa to osłabiony wirus w formie wirionu, podjednostkowa to tylko elementy wirionu, genetyczna to wybrane „geny” wirusa, które umożliwiają produkcję niektórych jego białek

REAKCJA KRZYŻOWA: domniemana niewielka odporność nabyta w związku z innymi infekcjami koronawirusowymi, np. HCoV-OC43, HCoV-229E; minimalna skuteczność; może odgrywać pewną rolę populacyjną; brak prawa do paszportu; znikoma ochrona przed (objawową) chorobą COVID-19; brak odporności stadnej lub minimalna

SZCZEPIONKA PODJEDNOSTKOWA (typowa charakterystyka, mogą istnieć odstępstwa): zawiera antygeny wirusa; białka wirusa nie mogą być produkowane wewnątrz komórki; najbezpieczniejsza; mniej skuteczna; stabilna w czasie transportu i przechowywania; nie może mutować; głównie odpowiedź humoralna, niewielka odpowiedź komórkowa cytotoksyczna; antygeny utrzymują się przez kilkanaście do kilkudziesięciu godzin od podania; po szczepieniu nie infekujemy innych tym, co zawiera szczepionka; mniejsza szansa na ochronę przed (objawową) chorobą COVID-19 niż innych szczepionek; znikoma szansa na ochronę przed infekcją SARS-CoV-2; utrata prawa do posiadania paszportu serologicznego bardziej prawdopodobna; odporność stadna – mniejsze szanse, bo raczej ochroni przed (objawową) chorobą COVID-19 niż przed infekcją SARS-CoV-2, można ją uzyskać po przejściu infekcji następującej po przeszczepieniu; mniej prawdopodobna ochrona przed zmutowanymi postaciami SARS-CoV-2; dłuższy czas oczekiwania na sprawdzenie skuteczności szczepionki, bo raczej trzeba czekać na chorobę; ułatwiona praca biotechnologów

SZCZEPIONKA GENETYCZNA (typowa charakterystyka, mogą istnieć odstępstwa): zawiera fragmenty genomu wirusa, umożliwia produkcję jego białek wewnątrz komórki, wirion nie może być składany; ogólnie skuteczność pomiędzy szczepionką żywą a podjednostkową; bezpieczeństwo zbliżone do podjednostkowej; zawiera wybrane elementy genomu wirusa; odpowiedź komórek cytotoksycznych często silniejsza niż humoralna; nie doprowadzi do lizy komórek (co daje najsilniejsze podrażnienie układu odpornościowego) tak jak szczepionka żywa; po podaniu kilkudniowa produkcja wybranych antygenów wewnątrz komórki; wirion nie może ulec samoskładaniu, bo nie ma wszystkich potrzebnych do tego elementów; nie może mutować; mało znana technologia, obawa przed efektami odległymi; nie ma obawy o to, że kogoś zakażymy, tak jak źle przygotowaną żywą szczepionką; ułatwiona praca biotechnologów, bo nie trzeba pracować z wirusem; łatwa w transporcie do dowolnej strefy klimatycznej, jeśli to DNA

SZCZEPIONKA „ŻYWA” (typowa charakterystyka, mogą istnieć odstępstwa): zawiera osłabionego wirusa; jego białka są produkowane wewnątrz komórki, a wirion, chociaż osłabiony, może być składany; najmniej bezpieczna, najbardziej skuteczna; mniej stabilna w czasie transportu i przechowywania; może mutować; odpowiedź zarówno humoralna, jak i limfocytów cytotoksycznych; doprowadzi do lizy komórek, co daje najsilniejsze podrażnienie układu odpornościowego; atenuowany wirus utrzymuje się przez jakiś czas po szczepieniu wewnątrz organizmu; po szczepieniu idealną żywą szczepionką nie powinniśmy infekować kolejnych osób osłabionym wirusem, którego ona zawiera; większa szansa na ochronę przed (objawową) COVID-19 i infekcją SARS-CoV-2; jeśli zapewni ochronę przed infekcją, to większa szansa na prawo do zdobycia paszportu serologicznego; odporność stadna – tak, jeśli ochrona przed infekcją, jeżeli nie, to można ją uzyskać po przejściu infekcji następującej po przeszczepieniu; niewielka ochrona przed zmutowanymi postaciami SARS-CoV-2 bardziej prawdopodobna; krótszy czas oczekiwania na sprawdzenie skuteczności szczepionki, jeśli chroni przed infekcją; praca biotechnologa w najtrudniejszych warunkach BL3 – BL4

WIRUS SARS-COV-2: zdecydowanie najniebezpieczniejszy; silna odpowiedź humoralna i komórek cytotoksycznych, szczególnie po przechorowaniu COVID-19; kiedy jesteśmy zakażeni, możemy infekować innych; przejście infekcji (choroby) zapobiegnie prawdopodobnie ponownej infekcji przez kilka, kilkanaście miesięcy; szansa na prawo do zdobycia paszportu serologicznego; odporność stadna – tak, jeśli utrzymuje się u osoby po infekcji dłużej niż rok; niewielka ochrona przed zmutowanymi postaciami SARS-CoV-2 bardziej prawdopodobna

ją przez kilka dni elementy wirionów, a nie atenuowane (osłabione) wiriony, więc nie ma w jej przypadku ryzyka, że popełni się taki błąd, jaki można popełnić w czasie atenuacji. Przykładowo – ktoś wkrótce po szczepieniu zakaży nieszczepioną osobę za mało osłabionym wirusem szczepionki żywej albo sam zachoruje na chorobę wywołaną przez źle zatenuowany patogen [11]. Szczepionka żywa umożliwia jednak produkcję wszystkich lub prawie wszystkich białek wirusa (wirionu). W przypadku testów diagnostycznych na SARS-CoV-2 test genetyczny da wynik negatywny po zastosowaniu szczepionki podjednostkowej, a pozytywny po zastosowaniu szczepionki żywej. W przypadku szczepionki genetycznej wynik zależy od tego, które elementy genomu wirusa znajdują się w szczepionce. Badania serologiczne dadzą wynik pozytywny po dowolnym szczepieniu (ryc. 1).

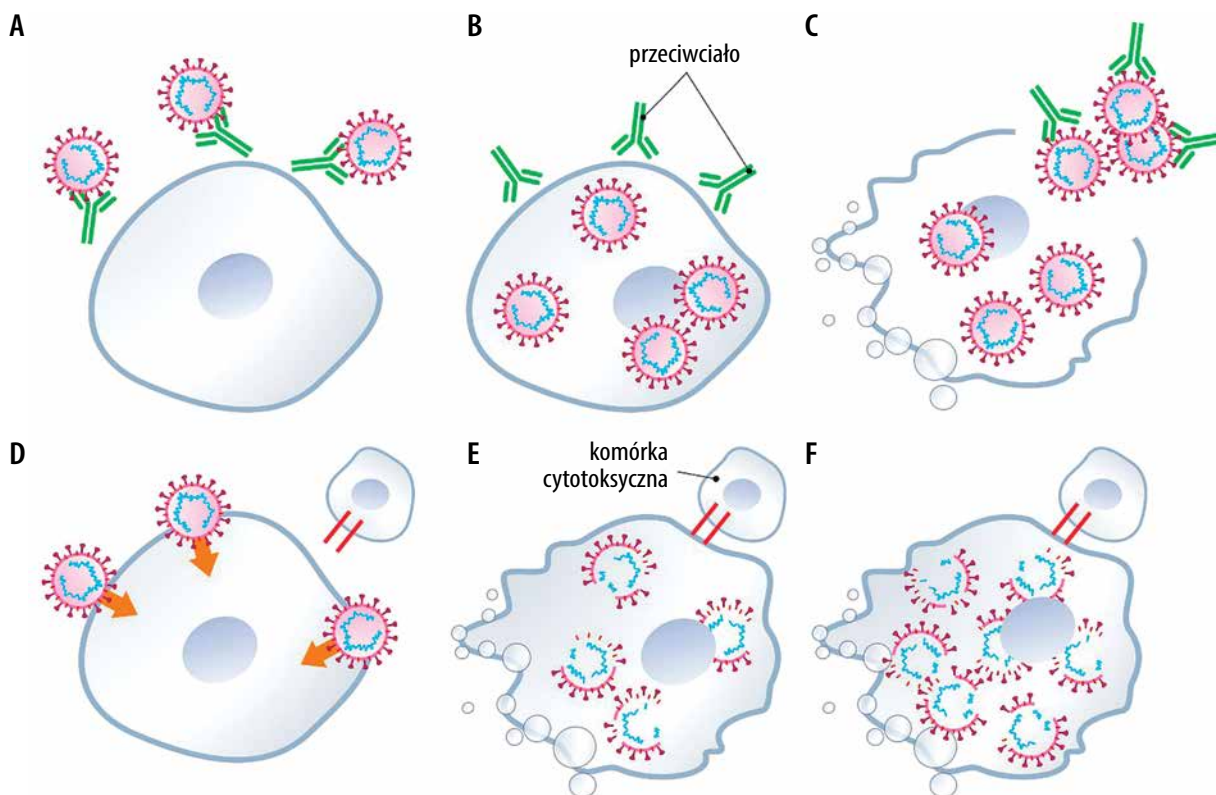
Szczepionki podjednostkowe są dość bezpieczne, ale nie zawsze wystarczająco skuteczne, ponieważ obecność ich składników w organizmie jest krótkotrwała (szybki rozkład, brak produkcji kolejnych antygenów) [14, 26]. Stężenie antygenów wirusowych (podjednostek) w szczepionce podjednostkowej jest małe, a nie mogą one zostać dodatkowo wyprodukowane przez komórki zaszczepionego, tak jak się dzieje po zastosowaniu szczepionki żywej lub genetycznej. Dlatego wybór odpowiedniego antygeny jest szalenie ważny w przypadku szczepionki podjednostkowej. Do takiej szczepionki wybiera się antygen, który jest dla wirusa niezbędny w czasie wnikania, aby przeciwciała mogły zablokować ten proces. W przypadku SARS-CoV-2 badacze interesują głównie białka S (*spike* – kolec) i M (membranowe – błonowe) [27]. Na tym etapie można jednak popełnić błąd. Może się okazać, że część antygenów będzie się zmieniać po mutacji genomu wirusowego. Szczepionka żywa umożliwia natomiast produkcję prawie wszystkich antygenów przez dłuższy czas, nawet dłużej niż szczepionka genetyczna. Wirus atenuowany trafia do komórki i rozpoczyna się długotrwała produkcja jego antygenów wewnątrz komórki. Prowadzi to do lizy komórek, co bardzo skutecznie aktywuje układ odpornościowy.

Szczepionka żywa, podobnie jak infekcja, ma jeszcze jedną przewagę nad szczepionką podjednostkową. Jeśli wirus ulega mutacjom w nową formę sezonową, a do szczepienia wybierze się akurat tę część patogenu, która zmieniła się w wyniku mutacji, to szczepionka podjednostkowa nie ochroni przed infekcją zmutowanym wirusem [11, 28]. Szczepionka żywa ma większą szansę zapewnić ochronę przed mutantem, bo jest mniejsza szansa, aby wiele genów wirusowych mutowało jednocześnie. Z tego powodu nawet w szczepionkach podjednostkowych podaje się kilka antygenów (szczepionka poliwalentna). Szczepionka rekombinowana jest podobna do genetycznej w tym, że przez jakiś czas zachodzi produkcja wybranych antygenów wewnątrz komórek, ale może ona

infekować komórki (ryc. 1). Szczepionka rekombinowana to hybryda różnych wirusów niejadliwych z tym wirusem, przeciwko któremu próbuje się uzyskać odporność [29].

W przypadku szczepionki żywej większe zagrożenie wynika nie tylko z tego, że posługujemy się aktywnym wirusem. Drugą, mniej ważną przyczyną potencjalnego niebezpieczeństwa jest to, że aktywujemy układ odpornościowy, w szczególności agresywniejszą jego część – limfocyty cytotoksyczne [30–32]. Dlaczego limfocyty cytotoksyczne są trochę bardziej niebezpieczne niż przeciwciała? Dlaczego wakcynologom zależy na ich aktywacji (ryc. 2)? Wirus przez większość czasu ukrywa się przed przeciwciałami wewnątrz komórki, ale nie może się schronić przed komórkami cytotoksycznymi, które zabijają zainfekowaną komórkę i wtedy likwidują wirusa znajdującego się wewnątrz. Do likwidacji wirusa potrzebna jest niestety eliminacja komórki. Przeciwciała zazwyczaj nie penetrują do wnętrza komórki [33, 34], gdzie ukrywa się wirus. Gdy przejmie on kontrolę nad komórką, namnoży się, a kolejne wiriony opuszczają komórkę, czemu towarzyszy najczęściej liza komórki (jej rozpad), wtedy przeciwciała mogą zadziałać [35]. Niestety część wirusów może prześlizgnąć się pomiędzy siecią przeciwciał (ryc. 2). Przeciwciała neutralizują wirusy – opsonizują i inicjują ich niszczenie, ale mają mało czasu, aby to zrobić. Mogą skutecznie działać tylko w okresie od rozpadu komórki zainfekowanej do zainfekowania kolejnej [36, 37]. Przeciwciała mogą być również skuteczne, jeśli utrudniają moment infekcji pierwszych komórek gospodarza po kontakcie z (roz)nosicielem, bo wtedy wirus również znajduje się poza komórką [38, 39]. Na blokadę tego etapu w procesie infekowania szczególnie liczą zwolennicy odpowiedzi humoralnej, a także szczepionek podjednostkowych [26, 40–42].

Należy ponownie podkreślić, że szczepionki żywa i genetyczna również stymulują odpowiedź humoralną silniej niż szczepionka podjednostkowa. Odpowiedź komórkowa nie chroni przed infekcją pojedynczych komórek przez wiriony przekazane przez (roz)nosiciela [43, 44]. Skoro limfocyty cytotoksyczne zabijają komórki zainfekowane, to nie mogą chronić przed infekcją pojedynczej komórki (ryc. 2). Przeciwciała teoretycznie mogą blokować infekcję, chociaż i to jest w zasadzie dość trudne, aby przeciwciała chroniły przed infekcją grupy komórek, jeśli dojdzie do wniknięcia jednorazowo setek czy tysięcy wirionów rozpylonych przez nosiciela (wysoki *viral load*) do dróg oddechowych osoby, która była zaszczepiona. Bardzo rzadko, ale niestety zdarza się, że przeciwciała nie tylko nie są skuteczne, ale nawet bywają szkodliwe. Opisano to np. w przypadku wirusa dengi [45, 46] – w czasie infekcji tym wirusem to przeciwciała wprowadzają go do komórki. W przypadku MERS-CoV, który należy do tej samej rodziny wirusów co SARS-CoV-2, opisano podobne zjawisko i nie powinno to być lekceważone [47].



RYCINA 2. Próba pokazania, jaką rolę odgrywają różne komponenty układu odpornościowego w zwalczaniu wirusów (humoralna – przeciwciała i komórki cytotoksyczne). A–C – zakres działania przeciwciał, D–F – zakres działania komórek cytotoksycznych. Przeciwciała chronią częściowo przed infekcją pierwszych komórek wirionami od nosiciela (A). Limfocyty cytotoksyczne nie mogą tego zrobić, bo one zabijają komórki zainfekowane (D–F). Wirus po infekcji przez większość czasu swojego istnienia chroni się wewnątrz komórek, gdzie nie mają dostępu przeciwciała (B). Dopiero kiedy wirus się namnoży i opuszcza komórkę, która ulega lizie, przeciwciała mogą zneutralizować wiriony. Jest to bardzo ważne, ponieważ dzięki temu można zapobiec infekowaniu kolejnych komórek. Niektóre wiriony mogą się jednak wymknąć i zainfekować kolejne komórki. Komórki cytotoksyczne nie mogą zapobiec infekcji wirusem od nosiciela (D), mogą natomiast zniszczyć wiriony lub ogólnie wirusa razem z zainfekowaną komórką (E). Jest to bardzo skuteczny sposób, aby zapobiec dalszej infekcji (F). Szczepionka żywa aktywuje bardzo wyraźnie obydwa rodzaje odpowiedzi układu odpornościowego: humoralną (przeciwciała) i cytotoksyczną. Szczepionka genetyczna słabiej, ale również aktywuje obydwa rodzaje odpowiedzi, natomiast szczepionka podjednostkowa właściwie tylko odpowiedź humoralną (przeciwciała). Odpowiedź cytotoksyczna ze względu na mechanizm działania może prowadzić do groźniejszych następstw. Komórki organizmu są niszczone razem z wirusami

W przeciwieństwie do przeciwciał komórki cytotoksyczne mają dość dużo czasu, aby wykonać swoje zadanie, bo wirus potrzebuje go na różne procesy i działania (ryc. 2). Najpierw wirion musi ulec dezintegracji, potem kwas nukleinowy wirusa umożliwia aktywację odpowiednich procesów – może to być odwrotna transkrypcja czy transkrypcja, a potem translacja [48, 49]. W ten sposób dochodzi do syntezy nowych elementów wirionów i ich samoskładania [50]. Jednocześnie antygeny wirusowe powinny być prezentowane komórkom T (interakcja TCR-antygen MHC). Jeśli dochodzi do takiej prezentacji antygenów wirusowych komórkom T, to przez cały czas wymagany na tworzenie nowych wirionów komórka cytotoksyczna może zabić komórkę z wirusem wewnątrz. Metoda działania limfocytów cytotoksycznych jest oczywiście dość ryzykowna. Prawdą jest, że przeciwciała potrafią być niebezpieczne, ale rzadko, tak jak komórki

cytotoksyczne, co wynika z wymaganej do działania tych ostatnich destrukcji całych zainfekowanych komórek. Metoda ta jest natomiast dość skuteczna, szczególnie gdy komórek zainfekowanych przez wirusa jest stosunkowo niewiele, jeśli wtedy zniszczeniu ulegną pierwsze zainfekowane komórki razem z wirusem. Szczepionka żywa najskuteczniej pobudza odpowiedź cytotoksyczną, dlatego że optymalne pobudzenie limfocytów jest możliwe, gdy komórki APC mają co uprzątać po działaniu wirusa, po rozpadzie zainfekowanych komórek [51].

Jak widać, nie bez powodu unowocześnia się szczepionki. Ważne z populacyjnego punktu widzenia różnicowanie pomiędzy potencjalnym niebezpieczeństwem a skutecznością, prezentowane na przykładzie szczepionki podjednostkowej i żywej, wyjaśnia, dlaczego pracuje się np. nad szczepionkami genetycznymi czy rekombinowanymi. Z uwagi na wiele zmiennych szczepionki gene-

tyczne wydają się rozwiązaniem optymalnym. Stworzenie szczepionki przeciwwirusowej, a do tego przeciw wirusowi działającemu w obrębie układu oddechowego, jest wyzwaniem ekstremalnym. Wystarczy wspomnieć zakres ochrony szczepionki BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*, gruźlica) [52]. W przypadku prątków gruźlicy, które są bakteriami (ale funkcjonują wewnątrz komórek), mamy do czynienia z ochroną części zaszczepionych osób przeciwko objawom, a nie przeciwko infekcji pomimo zastosowania szczepionki żywej. Szczepionka ta zawiera atenuowane bakterie *Mycobacterium bovis*.

CZY MOŻNA SZCZEPIĆ TYCH, KTÓRZY PRZESZLI INFEKCJĘ SARS-COV-2?

Sprawę szczepień w czasie obecnej epidemii komplikuje to, że wiele osób przeszło już infekcję SARS-CoV-2. Część miała COVID-19 (objawy), a część pomimo infekcji nie miała objawów. Pozostaje jednak pytanie, czy osoby, które przeszły infekcję, też powinny się zaszczepić. Nie ma właściwie przykładów sytuacji, w których szczepionka zapewnia lepszą ochronę przed chorobą czy reinfekcją niż przejście infekcji patogenem, przed którym chcemy się chronić. Aktywna infekcja aktywuje układ odpornościowy zdecydowanie lepiej. Chociażby dlatego, że uszkodzeniu komórek przez wirusy towarzyszy późniejsze uprzątnięcie zniszczeń przez makrofagi, które znakomicie aktywują limfocyty cytotoksyczne. Po co więc szczepić osoby, które już przeszły infekcję SARS-CoV-2? Zdobywamy coraz więcej informacji świadczących o tym, że osoby, które przeszły infekcję SARS-CoV-2, nie są podatne na ponowną infekcję w krótkim czasie od choroby czy pierwszej infekcji [53]. Fakt, że nie ma szybkich ponownych infekcji, zachęca do pracy nad szczepionką, bo ona w pewnym sensie naśladuje działanie patogenu. Skoro jednak bezpieczniejsza szczepionka może chronić tylko przed chorobą, a przeżyta infekcja SARS-CoV-2 chroni na kilka czy kilkanaście miesięcy przed ponowną infekcją, to po co ktoś, kto przeszedł infekcję, ma przyjmować słabszą szczepionkę chroniącą w mniejszym zakresie? Ktoś może stwierdzić, że to nie ma znaczenia, czy szczepionka chroni przed COVID-19 czy przed infekcją, bo szczepionka będzie bezpieczna. Ponadto odporność zanika i trzeba będzie się doszczepiać, aby ją utrzymywać [54, 55]. Obecne badania (stan na kwiecień 2020 roku) pokazują, że np. w Londynie w maju 2020 roku takich osób może być ok. 15% [56], natomiast w Nowym Jorku 18% [57]. Będzie ich coraz więcej, zanim pojawi się szczepionka. Czy rzeczywiście szczepionka będzie bezpieczna zarówno dla tych, którzy nie mieli infekcji, jak i tych, którzy już ją przeszli? Szczepionki podjednostkowe (małe fragmenty patogenów, wyodrębnione antygeny) są dość bezpieczne, chociaż nawet tu spotkały nas rozczarowa-

wania. W przypadku szczepionki żywej mamy np. problem z kontrolą stężenia antygenów powstających na jej bazie u zaszczepionego. Patogen może być złagodzony, ale to nadal patogen. Czy osoby, które przeszły infekcję, są tak samo bezpieczne jak te, które jej nie przeszły? Na to pytanie można odpowiedzieć twierdząco. Skoro osoby te są chronione przed ponowną infekcją i COVID-19, to powinny być również przed powikłaniami po szczepieniu. Wydaje się, że ci, którzy przeszli infekcję, są bezpieczniejsi w czasie szczepień przeciwko COVID-19/SARS-CoV-2 niż ci, którzy zakażenia nie przeszli, co nie znaczy, że są całkowicie bezpieczni. Mogą u nich wystąpić np. odczyny alergiczne po szczepieniu. Jednym z zagrożeń może być również tzw. ADE (*antibodies dependent enhancement*) [46], chociaż obecnie wydaje się to mało prawdopodobne. Problem wynika z dość podstępnej strategii niektórych wirusów. Wirus dengi nie zawsze jest neutralizowany przez przeciwciała, a czasem wręcz wykorzystuje je, aby zwiększyć szanse na infekcję. Zjawisko zaobserwowane w przypadku choroby denga wydaje się mało prawdopodobne w przypadku COVID-19. Trzeba przyznać, że w przypadku dengi występuje ono nawet bez szczepień, kiedy zainfekowani jednym typem wirusa przechodzą potem infekcję kolejnym wirusem z tej rodziny. Zjawisko to nie może być jednak lekceważone w związku z SARS-CoV-2 z powodu przewidywanego zasięgu szczepień, a także dlatego, że w piśmiennictwie można znaleźć takie ostrzeżenia w przypadku innych koronawirusów, np. MERS-CoV [58, 59]. Nadal nie wiemy, dlaczego niektórzy przechodzą infekcję bardzo ciężko. W związku z tym szczepienie osób, które przeszły zakażenie SARS-CoV-2, wymaga ostrożności. Powinno się o tym zadecydować po badaniach klinicznych, w których ta grupa zostanie wydzielona. Zapewne warto rozróżnić tych, którzy przeszli infekcję bezobjawowo, od tych, którzy są starsi i chorowali na COVID-19 [60]. Bez wątpliwości szczepienie osób, które przeszły infekcję, a u których spada miano przeciwciał, może mieć sens.

JAK SZYBKO POJAWI SIĘ SZCZEPIONKA PRZECIWKO SARS-COV-2/COVID-19?

Czas potrzebny na przygotowanie samego białka do stworzenia szczepionki podjednostkowej albo genetycznej jest bardzo krótki. Ekspresowo może zająć zaledwie (albo aż) kilka miesięcy. W przypadku szczepionki żywej jest podobnie, chociaż badania wymagają specjalnych laboratoriów o wyższym poziomie bezpieczeństwa niż laboratoria przygotowujące szczepionki podjednostkowe i genetyczne. Szczepionki podjednostkowa i typowa genetyczna nie zagrażają właściwie biotechnologom, którzy nad nimi pracują, co przyspiesza prace. Badania *in vitro* prowadzi się na liniach komórkowych, głównie dla szcze-

cionki żywej. Badania na zwierzętach również potrwać kilka miesięcy, na pewno więcej niż pół roku. Największe problemy zaczynają się jednak w czasie badań klinicznych [61]. Potem szczepionkę trzeba wyprodukować i rozdystrybuować. Na marginesie – szczepionkę atenuowaną łatwiej dystrybuować, bo nie jest tak podatna jak żywa chociażby na zmiany temperatury, co nie znaczy, że nie można występujących w szczepionce podjednostkowej białek nieodwracalnie denaturować, a to zmniejsza drastycznie jej skuteczność.

Jak przygotować i poprowadzić odpowiednie badania kliniczne? Jest to złożony proces, można wskazać tylko niektóre jego elementy [62–64]. W przypadku szczepionki żywej sprawdzamy, czy możliwe jest, że ktoś zostanie zainfekowany przez kogoś zaszczepionego – albo proces atenuacji jest prawidłowy. Ten etap bada się bardzo skrupulatnie w czasie fazy *in vitro*. Już w trakcie badania bezpieczeństwa zaczyna się wstępna analiza skuteczności. Można ustalić, czy po podaniu szczepionki powstają przeciwciała. Co prawda przeciwciała, jak wskazano powyżej, nie są samodzielnie idealną obroną przed wirusami, ale stanowią pewnego rodzaju marker odporności. Niestety nie ma testów pozwalających stwierdzić, czy pojawiła się odpowiedź limfocytów cytotoksycznych przeciw określonemu patogenowi, które można stosować na masową skalę. Takie analizy prowadzi się raczej w czasie badań przedklinicznych na zwierzętach. W pierwszej fazie badań klinicznych (bezpieczeństwa) należy wydzielić podgrupę osób, które przeszły infekcję SARS-CoV-2, i sprawdzić, czy u nich nie będzie częściej lub rzadziej niepożądanych odczynów poszczepiennych. Od kiedy wiadomo o ADE, w związku ze szczepionką przeciw chorobie denga, grupa ta powinna być kontrolowana [65]. Wielkość badanej grupy zależy też od tego, jakie chcemy ustalić bezpieczeństwo. Jeśli zamierzamy szczepić wszystkich, to nawet jeden przypadek groźnych odczynów na 1 000 000 nie może być lekceważony. Grupa do badań bezpieczeństwa musi być bardzo duża. Powstanie również grupa kontrolna, w której podaje się placebo. Odbędzie się to etapami. Różne choroby stawiają różne wymagania. Jak wspomniano, czym innym jest wirus ebola, a czym innym SARS-CoV-2. W przypadku eboli (*Ebola virus disease* – EVD, gorączka krwotoczna ebola) nikt na razie nie planuje szczepić miliarda ludzi, w związku z tym wymagania co do bezpieczeństwa są mniejsze. Badanie prowadzi się poprzez kręgi zainteresowanych (*ring vaccination strategy*) [64] – członkowie rodziny chorego, potem osoby, które miały z nimi kontakt itd., ale w sumie ta grupa jest bardzo ograniczona.

W czasie badań nad skutecznością każda szczepionka będzie sprawdzana zarówno pod kątem ochrony przed COVID-19, jak i przed infekcją SARS-CoV-2 czy ewentualnie przed wydzieleniem wirusa. Opracowanie sposobu

podania szczepionki stanowi wyzwanie. Dla każdego typu szczepionki można sobie wyobrazić inną drogę wprowadzenia jej do organizmu. Badanie szczepionki w normalnym trybie jest możliwe, gdy dochodzi do nowych spontanicznych zakażeń. Jeśli dzieje się to w przypadku SARS-CoV-2, to infekcja często przebiega bezobjawowo i chroni przez jakiś czas najpewniej zarówno przed chorobą, jak i ponowną infekcją. Obojętne jest więc, czy liczymy na to, że szczepionka ochroni przed chorobą czy przed infekcją – powinniśmy monitorować odsetek tych, którzy przeszli infekcję w obydwu grupach – kontrolnej (nieszczepionej) i badanej (szczepionej). W przypadku wszystkich prawidłowych badań klinicznych otrzymamy odpowiedź na obydwa pytania – czy szczepionka w ogóle chroni przed infekcją i czy chroni tylko przed chorobą, chociaż możemy je oczywiście ukierunkowywać na zakres ochrony przed chorobą lub zakres ochrony przed infekcją. Może się również okazać, że uda się oszacować, jaki procent osób szczepionka chroni przed chorobą, a jaki przed chorobą i infekcją. Musimy w związku z tym kontrolować, czy nie dochodzi wśród badanych do infekcji, a nie tylko choroby. Należy wykonać badania serologiczne, aby ustalić, kto przeszedł infekcję wcześniej. W czasie badań nad skutecznością grupa ta musi zostać wyraźnie oddzielona. Osoby po infekcji powinno się badać, aby stwierdzić, czy nie ulegają ponownej infekcji i jak na nie wpływa szczepienie. Jak jeszcze stratyfikować badanych w grupach? Ile czasu czekać na wyniki? W ramach badań nad szczepionkami konieczne były do tej pory badania skuteczności w trybie oczekiwania na to, czy osoby zaszczepione zachorują, czy ulegną infekcji rzadziej niż osoby, które nie były szczepione, niejako przez przypadek. Należało czekać, aż dojdzie do infekcji w czasie naturalnych kontaktów. W trakcie badań konieczne jest kontrolowanie, czy nie pojawiają się nosiciele, którzy spowodują zakażenia w grupie kontrolnej lub badanej (badanie genetyczne RT-PCR). Oczekiwanie na porównanie częstości występowania infekcji może potrwać wiele miesięcy. Obecnie, kiedy pierwsze fala epidemii wygasa, oczekiwanie to się wydłuża, i to bardzo. Jeśli epidemia z jakiegoś powodu spowalnia, to traci się możliwość szybkiego monitorowania efektu szczepienia w normalnym trybie. Jak skrócić czas oczekiwania i czy warto to robić? Wystarczy zainfekować zaszczepionych SARS-CoV-2. Brzmi to dość brutalnie. Co gorsza, w idealnym układzie takie badanie wymagałoby nawet zakażenia osób nieszczepionych przeciwko SARS-CoV-2, bo jeśli część społeczeństwa jest odporna bez szczepienia, to pomijając tę grupę, możemy mieć złudzenie skuteczności szczepionki. W przypadku SARS-CoV-2 nie wszyscy chorują. Jeśli podamy szczepionkę i następnie zainfekujemy zaszczepionych, to część z nich nie zachoruje. Skąd jednak będziemy wiedzieć, czy nie zachorowali z powodu szczepionki czy z powodu

oporności innego typu, np. krzyżowej albo wrodzonej? Dlatego musielibyśmy zainfekować nie tylko zaszczepionych, ale również niezaszczepionych. Nie było w zasadzie do tej pory zgody, żeby infekować ludzi wirusem celowo w celu sprawdzenia, czy szczepionka działa. Okazuje się, że taka sytuacja ma miejsce, badania się rozpoczęły. Infekowane miały być nie tylko osoby, które otrzymały szczepionkę, ale również niezaszczepione – także po to, żeby ustalić, jaki *viral load* (dawka wirusa) jest konieczny, żeby kogoś zakazić [65]. W czasie badań klinicznych osoby te byłyby odizolowane, monitorowane i nikogo nie mogłyby zakazić. Oznaczenie *viral load* jest bardzo ważne. Wiadomo, że jego wartość ma związek z szansą zainfekowania, a także groźnym przebiegiem choroby. Wysoki *viral load* zmniejsza czas od rozpoczęcia się infekcji do pojawienia się groźnych objawów. Przy niskim *viral load* czas do rozwinięcia się infekcji może wynosić kilka dni albo nawet zostanie ona zdławiona w zarodku. Przy wysokim *viral load* ten czas wynosi kilkadziesiąt godzin. Wirus ma wtedy większą szansę, aby się niebezpiecznie rozprzestrzenić, zanim układ odpornościowy nauczy się z nim walczyć [66]. Jeśli nie przeprowadzi się kontrolowanych infekcji SARS-CoV-2, należy zwiększyć grupę poddaną badaniom klinicznym. Ponieważ badamy szczepionkę chroniącą przed objawową COVID-19, a nie tylko infekcją SARS-CoV-2 i ok. 60% osób nie ma objawów COVID-19 lub objawy są subtelne, to liczebność musi być bardzo duża. Badaniem trzeba objąć tysiące osób, aby otrzymać wyniki znamienne statystycznie w krótkim czasie, jeśli szczepionka nie będzie skuteczna u wszystkich. Wielkość wymaganej grupy zależy też od skuteczności szczepionki. Im wyższa okazuje się skuteczność szczepionki, tym mniejsza jest wymagana grupa badana. Całą sytuację komplikuje fakt, że z dotychczasowych analiz wynika, iż część populacji jest chroniona zarówno przed infekcją, jak i chorobą dzięki odporności wrodzonej i być może krzyżowej.

Jak widać, bardzo trudno jest stworzyć grupę badaną w przypadku SARS-CoV-2. Osoby młode wydają się mniej podatne na infekcję i chorobę. Nie wiadomo jednak, czy nie dochodzi u nich np. do odległych powikłań. Osoby starsze to grupa większego ryzyka w czasie badań klinicznych. Etap badań klinicznych bez infekowania osób zaszczepionych potrwa minimum rok ze względu na aktualne tempo pandemii.

Kolejny etap to produkcja i dystrybucja. W tym przypadku mamy większe zasoby do produkcji na masową skalę szczepionki żywej. Nie zmienia to jednak faktu, że potrwa to znowu około pół roku, skoro musi się odbyć w reżimie cGMP (*good manufacturing practice*), aby zapewnić stałą jakość i bezpieczeństwo. Badania nad szczepionką genetyczną przebiegają w podobnym trybie. Szczepionka podjednostkowa może być łatwiej bezpiecznie dystrybuowana niż żywa. Szczepionka żywa może

stracić część aktywności, jeśli np. w transporcie ulegnie rozmrożeniu [67].

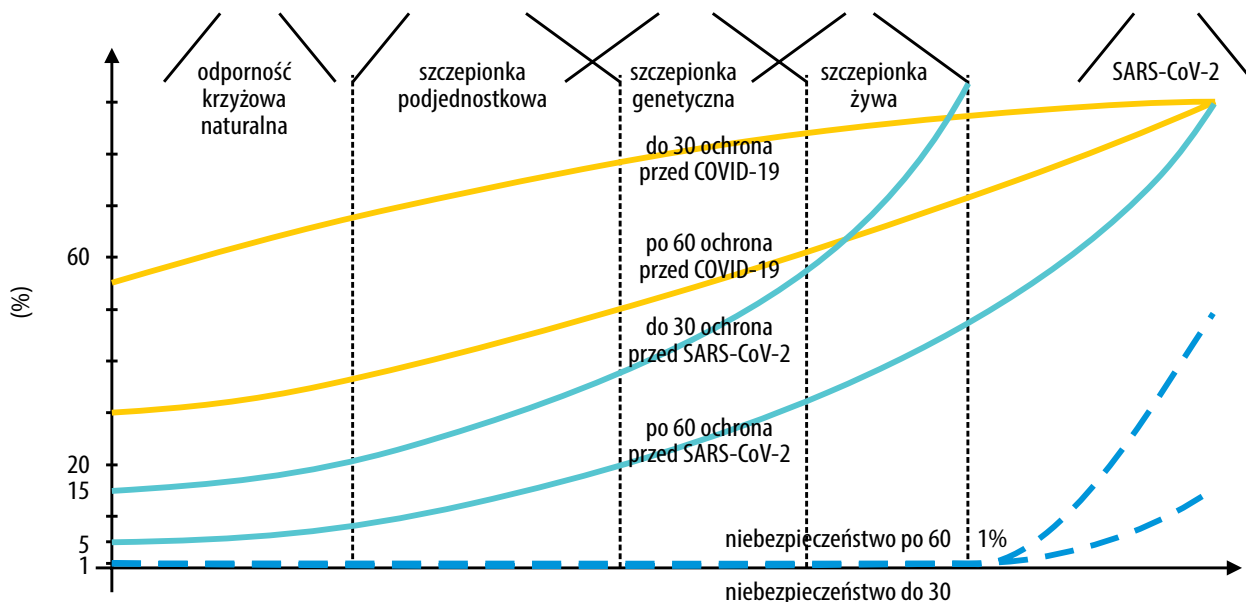
Okazuje się, że Amerykanie, aby przyspieszyć projekt, zaczęli produkować szczepionkę, która jeszcze nie jest przetestowana. Jeśli badania kliniczne się nie powiedą, to powinni zniszczyć produkcję.

Powyższe rozważania można oczywiście poszerzać [68], ale to pewnie więcej niż minimum, żeby wykazać, że bez zgody na ryzykowne infekowanie SARS-CoV-2 osób młodych czas oczekiwania na wyniki badania klinicznego będzie dłuższy niż do końca 2020 roku. Zgoda taka jest ekstremalnie trudna do zdobycia. Nawet jeśli uda się ją uzyskać, to szczepionka, którą można by próbować wprowadzić do końca roku, musiałaby być skuteczna, czyli chronić przed infekcją. Szczepienie szczepionką chroniącą młodych przed chorobą, gdy 60% z nich jest chroniona bez szczepionki, może napotkać na duży opór. Ponadto szczepienie przeciwko chorobie nie zapewnia odporności stadnej (o czym dalej). Młodzi zaszczepieni nadal mogliby infekować niezaszczepionych starszych. Jak widać, naukowcy pracujący nad szczepionką dbają o wszelkie szczegóły.

Uzasadnienie deklaracji, że szczepionka pojawi się w tym roku, nie jest więc proste. Wydaje się, że są to bardzo ryzykowne obietnice. Gdyby podliczyć najbardziej skrócone czasy potrzebne na przeprowadzenie procesu, to potrwa on półtora roku. Ponadto wydaje się, że raczej dojdzie do spowolnienia prac nad szczepionką, bo wolniej pojawiają się nowe infekcje i zachorowania. Szczepionka prawdopodobnie powstanie, jeśli utrzyma się popyt na nią. W wyścigu bierze udział ponad 100 zespołów, które dysponują całym repertuarem możliwości. Szansa, że któraś z powstających szczepionek da pozytywne efekty i będzie bezpieczna, jest dość duża. Nie powinno się jednak liczyć specjalnie na bezpieczną globalnie szczepionkę, która uchroni przed wirusem SARS-CoV-2 (ryc. 3). Będzie to raczej ochrona przed zachorowaniem na COVID-19 niż infekcją SARS-CoV-2 (przenoszeniem choroby).

CZY PO SZCZEPIENIACH UTRACIMY CZY ZYSKAMY PRAWO DO ZDOBYCIA PASZPORTU SEROLOGICZNEGO?

Taki paszport ma być dokumentem, który stwierdza, że jego posiadaczowi nie grozi choroba i że on nie może zakażać SARS-CoV-2. Budzi to wiele wątpliwości prawnych i moralnych [69]. Najprostsza odpowiedź na powyższe pytanie jest jednak taka, że takie prawo raczej stracimy. Stracimy dlatego, że szczepionka, która będzie chroniła wszystkich przed infekcją (czy wydzieleniem wirusa), najpewniej nie powstanie. Nawet jeśli w czasie badań klinicznych okaże się, że np. 10% osób nie jest



RYCINA 3. Próba zobrazowania (ideogram), jaka jest przykładowa zależność między szczepionkową ochroną przed infekcją SARS-CoV-2 i chorobą COVID-19. Nie wiadomo, jak długo ochrona będzie się utrzymywać. Jest to tylko jedna z możliwych wersji tego schematu, ale oddaje pewną zależność przy próbie zapewnienia ochrony przed infekcją i chorobą. Niestety nie wiadomo jeszcze dokładnie, jaki procent populacji jest odporny na infekcję i chorobę przed szczepieniem lub infekcją SARS-CoV-2. Szczególnie ta część schematu może ulec zmianie. Od reakcji krzyżowych i tzw. odpowiedzi wrodzonej poprzez różne rodzaje szczepionek aż do przejścia infekcji SARS-CoV-2 widać, jak może zmieniać się zakres ochrony i bezpieczeństwo. Nie są to prawdopodobnie zjawiska stałe we wszystkich grupach wiekowych (do 30. roku życia i po 60. roku życia). Nie wiemy, jak długo odporność będzie się utrzymywała. Dla każdego rodzaju szczepionki istnieje również pewne spektrum możliwości. Na osi y widać procent osób, które będą odporne na infekcję i chorobę. Niebezpieczeństwo szczepionek opisano dokładniej w tekście. Musi być ono minimalne, ponieważ proponuje się objąć szczepieniem nawet kilkaset milionów osób. Widać, że najpewniej każdy rodzaj szczepionki będzie mieć zmienny wpływ na całą populację. Nie da się prawdopodobnie wszystkich ochronić przed infekcją, szczególnie w grupie osób starszych. Schemat jest jedynie poglądowy i obrazuje pewne problemy związane z tworzeniem szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 i COVID-19. Groźne powikłania nie powinny występować częściej niż raz na kilka milionów przypadków. Nie mogą one polegać na tym, że np. wirus ze szczepionki żywej zmutuje i możliwe będzie infekowanie nim

chronionych przed infekcją, to będzie to rzutowało na decyzję w stosunku do wszystkich zaszczepionych. Przy tak dużej obawie o możliwe zakażenie po szczepieniu paszportu nie dostanie nikt. Na szczęście nie potwierdzają się obawy, że dochodzi do ponownej infekcji SARS-CoV-2, przynajmniej w krótkim czasie od przejścia COVID-19 czy pierwszej infekcji [70]. Co prawda badania RT-PCR dają czasem ponownie wyniki pozytywne u osób, które przeszły infekcję, ale okazało się, że wykrywa się wtedy rozpadające się lub nieaktywne wiriony – wiriony albo raczej ich elementy, które nie potrafią infekować. W zasadzie metodologicznie jest nierozstrzygalne, w jaki sposób powstają te nieaktywne wiriony. Mogą pochodzić z rozpadających się, niszczone przez limfocyty cytotoksyczne zainfekowanych komórek, mogą być zneutralizowane przez przeciwciała, uszkodzone przez układ dopełniacza itp. W każdym razie po początkowym niepokoju aktualnie przeważa opinia, że osoby, które przeszły infekcję SARS-CoV-2, najpewniej nie mogą być ponownie skutecznie zainfekowane tym wirusem przynajmniej w ciągu pół roku od infekcji. WHO nadal zachowuje dużą ostrożność w tym względzie i wyraża obawy co do tego,

czy można wydawać takie paszporty [71]. Trudno jednak, żeby szczepionka dała lepszy efekt niż przejście samej infekcji. Chociaż jest to mało prawdopodobne, może okazać się możliwe, jeśli szczepionka będzie bardzo skuteczna i szczepienie zostanie wykonane kilkakrotnie. Jak właściwie stawia się wymagania osobie, która ma otrzymać paszport serologiczny? Logiczne wydaje się, że nie chodzi tylko o to, żeby nie mogła ona zachorować, ale również, żeby nie mogła się zakażać i stać się wektorem w klasycznym tego słowa znaczeniu – być zainfekowanym nosicielem przez co najmniej kilka miesięcy (paszport byłby oczywiście wydawany na określony czas). Jak zwrócono uwagę, jest to wymóg o wiele trudniejszy do spełnienia przy szczepieniu. Jeśli natomiast efektem szczepienia będzie brak zachorowania na COVID-19, a nie ochrona przed infekcją, to nie możemy wydać takiego paszportu osobom zaszczepionym, bo one mogą być bezobjawowymi nosicielami. Można prawdopodobnie wydać okresowo paszport tylko tym, którzy przeszli infekcję SARS-CoV-2, bo oni nie mogą być przez jakiś czas ponownie zainfekowani. Niepokoić może to, że jeśli kogoś zaszczepimy szczepionką, która chroni przed chorobą COVID-19,

ale nie ponowną infekcją, to może on utracić prawo do otrzymania paszportu serologicznego. Stanie się tak dlatego, że nie odróżnimy za pomocą łatwo dostępnych testów serologicznych osoby, która była zaszczepiona, od tej, która przeszła infekcję. W próbkach krwi (surowicy) jednej i drugiej grupy (po infekcji i po szczepieniu) będą przecież obecne przeciwciała. Jeśli więc przed szczepieniami (przeciwko chorobie, a nie infekcji) nie zrobimy masowych badań serologicznych, to większość osób może utracić prawo do paszportu serologicznego. Problem odróżniania osób, które przeszły zakażenie wirusem środowiskowym, od tych, które przeszły szczepienie, bardzo często wynika również z tego, że nie ma masowo dostępnych testów, które pozwalają na badanie odpowiedzi komórek cytotoksycznych. Jak opisano wcześniej, jest to bardzo ważny typ odpowiedzi, którego nie monitorujemy bezpośrednio. Zakłada się raczej, że miano przeciwciał koreluje ze skutecznością odpowiedzi komórkowej – jest jej markerem. To prawo mogą również utracić wszyscy ci zaszczepieni, którzy nie zostali zdiagnozowani w czasie epidemii, a przeszli infekcję bezobjawowo albo pomylili ją z grypą, a także osoby, które przejdą infekcję nawet po szczepieniu. Jak wspomniano na wstępie, szansa na to, że powstanie tak skuteczna szczepionka, która będzie chronić wszystkich lub prawie wszystkich przed infekcją, jest jednak minimalna (ryc. 3), natomiast wydanie paszportu to wydanie dokumentu osobistego. Kto poniesie odpowiedzialność, jeśli nawet promil osób z paszportem stanie się zarzewiem nowych ognisk epidemii? Niestety ostatnie publikacje sugerują, że przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 u osób, które przeszły infekcję, ale nie miały objawów COVID-19, utrzymują się bardzo krótko, co podważa sensowność wydawania paszportów serologicznych nie tylko osobom szczepionym szczepionką chroniącą przed COVID-19 [72].

CZY SZCZEPIONKA PRZECIWKO SARS-COV-2/COVID-19 POZWALA ZDOBYĆ TZW. ODPORNOŚĆ ZBIOROWĄ (STADNĄ)? CZY SZCZEPIONKA ODBIERA SZANSĘ NA JEJ UZYSKANIE?

Odporność zbiorowa polega na tym, że w populacji jest tak duży procent osób odpornych, że nosiciel pojawiający się spoza tej populacji zetknie się najprawdopodobniej z osobami odpornymi [73, 74]. Niestety trudno odpowiedzieć na to pytanie. Nawet przejście infekcji SARS-CoV-2 nie zapewnia odporności stadnej, ponieważ obserwuje się zanik przeciwciał u osób, które infekcję przeszły. Możliwe, że słabnie również odpowiedź zależna od limfocytów T. Szczepionka nawet chroniąca przed chorobą nie odbiera co do zasady szans na zdobycie takiej odporności, ale jej nie daje. Idealnie byłoby mówić o jej

istnieniu, gdyby nie tylko osoby, które przeszły infekcję czy szczepienie, były chronione zarówno przed infekcją, jak i przed chorobą. Jest to jednak sytuacja odmienna niż w przypadku paszportu serologicznego. Jeśli nawet szczepionka będzie chroniła 50% zaszczepionych przed infekcją, to już jest to bardzo duża poprawa w odporności zbiorowej. W tym przypadku nie wydaje się indywidualnych dokumentów – oceniamy populację jako chronioną, a nie pojedynczą osobę. Pewien błąd, np. kilkuprocentowy, nie rzutuje na stan rzeczy. Dopóki jest dużo osób podatnych na zachorowanie, to odporność stadna jest osiągalna, jeśli ci, którzy mają ją zapewniać, są chronieni nie tylko przed chorobą, ale nawet przed infekcją. W przypadku takiego patogenu jak SARS-CoV-2 jest to ok. 60% w średnio zaludnionym mieście [73, 74]. Jeżeli wszyscy są odporni na chorobę, ale już nie na infekcję dzięki szczepieniu, to trudno powiedzieć, czy to jest odporność stadna czy nie. Raczej nie, bo w odporności stadnej chodzi o to, żeby pewien procent osób, które przeszły infekcję czy szczepienie i nie mogą ulec infekcji lub ponownej infekcji, chronił tych, którzy jej nie przeszli. Liczy się tu dynamika choroby i zdolność patogenu do infekowania. Dochodzimy więc do wniosku, że szczepionka może zapewnić odporność zbiorową, tylko jeśli będzie naprawdę bardzo skuteczna i zapewni ochronę przed infekcją lub wydzieleniem SARS-CoV-2, a nie tylko COVID-19, a także jeśli zostanie zastosowana w odpowiednim procencie populacji. Czy stracimy jednak możliwość zdobycia odporności stadnej, jeśli jakaś część populacji zostanie zaszczepiona szczepionką, która chroni tylko przed chorobą? Na szczęście najpewniej nie. Po prostu osoby zaszczepione szczepionką chroniącą przed chorobą zostaną po jakimś czasie zainfekowane SARS-CoV-2, przejdą łagodną infekcję i w ten sposób nabędą prawdopodobnie odporność nawet na infekcję, a więc włączą się do tworzenia odporności stadnej [75]. Problem polega jednak na tym, że odporność przeciwko SARS-CoV-2 może zanikać. Pierwsze wyniki wskazują, że dotyczy to odpowiedzi humoralnej. Nie była jeszcze badana odpowiedź limfocytów T [54, 55], więc wytwarzanie odporności stadnej może być nieosiągalne lub bardzo krótkotrwałe.

CZY REAKCJE KRZYŻOWE CHRONIĄ NAS PRZED COVID-19, A NAWET INFEKcją SARS-COV-2? CZY POMOGĄ NAM STWORZYĆ SZCZEPIONKĘ?

Część osób pomimo przebywania z chorymi nie zakaża się SARS-CoV-2 (ma negatywne wyniki testów genetycznych). Jaka może być tego przyczyna? Bardzo ważna jest zapewne tzw. odpowiedź wrodzona. Opublikowano też dane sugerujące występowanie reakcji krzyżowych przeciwciał wytworzonych przeciwko innym antygenom

z antygenami SARS-CoV-2 (ryc. 3). Można powiedzieć, że przeciwciała te nie są całkowicie specyficzne [76]. Brzmi to pejoratywnie. Z punktu widzenia ochrony przed SARS-CoV-2 może nie mieć dla nas właściwie znaczenia, czy przeciwciała lub limfocyty cytotoksyczne (tu też są reakcje krzyżowe) powstały po infekcji SARS-CoV-2 czy innym wirusem (patogenem), jeśli skutecznie zwalczają tamten patogen i SARS-CoV-2. Przecież w szczepionce też nie musimy podać osłabionego SARS-CoV-2, tylko czasem nawet inny patogen z niektórymi antygenami SARS-CoV-2. Geny kodujące antygeny wirusowe czasem sami rearanżujemy w czasie tworzenia szczepionki, aby uzyskać odporność pomimo ewentualnych późniejszych mutacji genomu wirusa [77, 78]. Jeśli serologiczny test diagnostyczny miałby wykrywać, kto przeszedł infekcję SARS-CoV-2, to pomimo że przeciwciała ma prawo rozpoznawać antygeny obydwu patogenów, powiemy, że jest on nieswoisty ze względu na tę reakcję krzyżową. Jest nieswoisty, bo niektórym, którzy nie przeszli infekcji SARS-CoV-2, przypiszemy, że ją przeszli. Wszyscy producenci testów serologicznych ścigają się, żeby ich testy nie pozwalały na wykrywanie przeciwciał dających reakcje krzyżowe. Jeśli tego nie zrobią, to zostaną oskarżeni, że produkują złe testy – nieswoiste. Jeśli jednak testowi diagnostycznemu postawimy za zadanie odpowiedź na inne pytanie – kto jest odporny na COVID-19 lub infekcję SARS-CoV-2, to wtedy sprawa się komplikuje. To co przed chwilą było nieswoiste, może w tym momencie stać się swoiste z diagnostycznego punktu widzenia. Przeciwciała, które powstało w odpowiedzi na infekcję np. innym koronawirusem, może faktycznie chronić przed SARS-CoV-2. Co z tego, że powstało w odpowiedzi na inny patogen, skoro pomaga zwalczać SARS-CoV-2? Jest to złożony problem. Należy zatem pochylić się nad zagadnieniem reakcji krzyżowych. Najbliższe antygenowo SARS-CoV-2 są wirusy SARS-CoV i MERS-CoV [79], ale w Polsce ich nie było. Zresztą od tych epidemii minęło wiele lat. Wiadomo, że odporność przeciwko koronawirusom raczej nie utrzymuje się zbyt długo [80–83], być może dlatego nie ma doniesień z Azji, aby osoby, które przeszły SARS-CoV lub MERS-CoV, były odporne na SARS-CoV-2. Istnieją natomiast cztery inne dość mocno rozpowszechnione w Polsce i na świecie koronawirusy (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKV1), które są w ciągłym obiegu [84]. Jak wcześniej wspomniano, według doniesień medialnych ok. 15% osób ma pozytywne testy serologiczne, które z założenia miały wykrywać, kto przeszedł infekcję (stan na 24 maja 2020 roku). Populacja Londynu to około 10 milionów ludzi. Badanie serologiczne przeprowadzono na tysiącu osób. Jeśli grupa była reprezentatywna, to by znaczyło, że 1,5 miliona osób w Londynie przeszło infekcję, tymczasem oficjalnie w całej Wielkiej Brytanii jest 250 tysięcy

takich osób (koniec maja 2020), wg testów genetycznych. Testów genetycznych w całym kraju wykonano 3,5 miliona (populacja Wielkiej Brytanii to ok. 66 milionów osób; stan na maj 2020 roku). Oczywiście ktoś mógł mieć wykonany test genetyczny w nieodpowiednim momencie, to znaczy przed infekcją albo po niej. Niemniej wypada poważniej zastanowić się nad znaczeniem reakcji krzyżowych również w kontekście szczepień. Prawdopodobnie warto opracować test serologiczny nastawiony właśnie na wykrywanie reakcji krzyżowych, a nie za wszelką cenę opracowywać tylko takie testy, które będą unikały jak ognia wyników z reakcjami krzyżowymi. Czy możliwe jest stwierdzenie, na ile reakcje krzyżowe chronią przed SARS-CoV-2? Będzie to bardzo trudne. Należałoby wykonać badania próbek archiwalnych w badaniach serologicznych, wykryć osoby, które przed pandemią miały już przeciwciała krzyżowe, i sprawdzić, jak wiele z nich przeszło potem COVID-19. Da to pewien wgląd w problem, ale odpowiedź nie będzie raczej dostatecznie precyzyjna. Odpowiedź krzyżowa dotyczy nie tylko przeciwciał, lecz także komórek cytotoksycznych [85]. To zjawisko o wiele trudniej badać. Ostatnio ukazał się artykuł na ten temat w czasopiśmie „Cell” sugerujący, że właśnie ta odpowiedź krzyżowa pomaga zwalczać SARS-COV-2 [85]. Trudno się łudzić, że przejście innych infekcji koronawirusowych uchroni większość populacji przed infekcją, ale jest pewna szansa, że chroni przed chorobą lub jej bardzo złym przebiegiem. Jeśli przeciwciał krzyżowych jest dużo, to skomplikuje to wydawanie paszportów serologicznych. Jest to również problem populacyjny, a nie indywidualny. Liczenie przez pojedynczą osobę na to, że reakcje krzyżowe ją uchronią, jest złudne, jednak nawet 5% osób, które dzięki reakcjom krzyżowym są odporne na infekcję, to bardzo dużo. Dzięki łagodniejszym koronawirusom może się udać stworzyć skuteczne szczepionki przeciwko SARS-CoV-2. Niestety reakcje krzyżowe to niekiedy również wynik rozregulowania działania układu odpornościowego i ogólnie produkcji przeciwciał o małej specyficzności [86]; towarzyszy to np. chorobom autoimmunologicznym i nowotworowym. Odróżnienie reakcji krzyżowych, które wynikają z powstania poprawnych przeciwciał przeciwko innym wirusom z rodziny koronawirusów, a rozpoznających antygeny SARS-CoV-2, od reakcji wynikających z pojawiania się przeciwciał np. w toczniu układowym, może być niemożliwe. Prawdopodobnie reakcje krzyżowe dają pewną dodatkową ochronę przed SARS-CoV-2, ale ich przewaga nad skuteczną odpowiedzią wrodzoną może być niewielka. Do odporności wrodzonej (*innate immunity*) może się przyczyniać szczepionka BCG lub nawet przeciwko polio [87]. Odpowiedź zarówno krzyżowa, jak i wrodzona chroni pewną część populacji przed infekcją SARS-CoV-2, a przynajmniej COVID-19. Nie wiadomo jeszcze, jaka to jest część. W przypadku osób, które

stają się odporne po infekcji albo po chorobie, badania serologiczne są pomocne. Osób, które nie przechorują COVID-19, bo mają odporność niezależną od infekcji, nie jesteśmy w stanie na razie wychwycić. Nie znamy dokładnie mechanizmu tej odporności.

KTO MOŻE DECYDOWAĆ O SZCZEPIENIACH?

Pytanie to wykracza poza kompetencje biotechnologii. Do dyskusji nad takimi problemami zawsze lepiej zaprosić chociażby bioetyków i prawników. Ogólnie preferowane jest podejmowanie decyzji na podstawie znajomości faktów i ponoszenie za nie odpowiedzialności. Strasznie, że mamy do wyboru albo wolność, albo bezpieczeństwo, jest często manipulacją. Jeśli decyzję o bezpieczeństwie podejmuje się w ramach wolnego wyboru wynikającego z poznania prawdy, to wartości te nie są przeciwstawne. Osoby szczepione mają większe poczucie autonomii przy podejmowaniu decyzji niż na przykład przy operacji wyrostka. Szczepionki to specyficzna część medycyny. Oczywiście można sobie wyobrazić, że dojdzie do nakazu szczepienia. Przy wszystkich prawach do wolnego wyboru są również obowiązki. „Wolność nie jest licencją”. Prawa jednostki nie oznaczają absolutnej swobody w czasie podejmowania decyzji. Ktoś, kto odmawia szczepienia, powinien liczyć się z tym, że ponosi odpowiedzialność za zdrowie swoje i tych, których może zakazić, jeśli szczepionka chroni przed infekcją. Jeżeli nakłania do takiego wyboru kolejne osoby, to zakres jego działań się poszerza. Jeśli jednak szczepionka byłaby narzucona bez znajomości zakresu jej działania i prawdopodobieństwa powikłań, to ci, którzy to robią, muszą się również liczyć z możliwymi reperkusjami społecznymi oraz odpowiedzialnością. Doświadczenie z wirusami polio i dengi powinny być wystarczająco bolesnymi lekcjami. Dopuszczenie szczepionki populacyjnej może spowodować wiele tragedii. Dodatkowo szkodliwe efekty działania takiej szczepionki spowodują nasilenie ruchów antyszczepionkowych wymierzonych nawet przeciwko bardzo dobrym szczepionkom i podważą zaufanie do kolejnych prób ich tworzenia. Większość szczepionek to szczepionki profilaktyczne, a nie terapeutyczne. Wyjątek stanowią np. HIV albo choroby nowotworowe [88, 89]. Beneficjenci szczepionek nie staną w marszu naprzeciw tych, którzy uważają się za ofiary szczepień. Brakuje świadectw osób uratowanych dzięki szczepieniom. Kiedyś ludzie widzieli wokół siebie różnice wynikające z tego, że wprowadzono szczepienie. Teraz tak nie jest. Osoby pracujące nad skutecznymi szczepionkami nie dostaną kwiatów, tak jak lekarz, który umiał wyleczyć chorego z ciężkim przebiegiem COVID-19. Podważanie zaufania do szczepień zarówno przez antyszczepionkowców, jak i tych, którzy wypuściliby niedopracowaną szczepionkę, może być dodatkowo ważne, gdy SARS-CoV-2 to raczej

tylko preludium do życia w świecie pandemii. Szczepienie jest mniej niebezpieczne niż jazda samochodem, a tym bardziej jazda na rowerze, ale szczepionki zostały wyjątkowo mocno zaatakowane. Obiecywane przez niektórych daty wprowadzenia szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 są dość intrygujące, niektóre kraje zamawiają szczepionki, które są w fazie badań, ustawiają się po coś w kolejce i już za to płacą. Płaci się więc za przedprodukt, za coś, czego nie ma. Spieramy się, czy szczepić się czymś, czego nie ma. Amerykanie postanowili rozpocząć wytwarzanie szczepionki, zanim na dobre rozpoczęły się badania kliniczne. Powinni zniszczyć ten „produkt”, jeśli badania kliniczne się nie powiodą. Również szczepionka, która nie będzie skuteczna lub dojdzie do nieporozumienia co do zakresu jej skuteczności, wyrządzi szkodę. Da ludziom fałszywe poczucie ochrony. Może to nawet doprowadzić przejściowo (w czasie wyszczepiania) do dalszego rozprzestrzeniania się epidemii, szczególnie jeśli nie odróżnimy, czy szczepionka chroni przed chorobą lub infekcją. W idealnym modelu szczepień dowody zarówno skuteczności i odpowiedniego bezpieczeństwa oraz dokładne zrozumienie patomechanizmu choroby są konieczne, aby uzasadnić ich powszechne stosowanie przymusowe lub nawet dobrowolne. Ktokolwiek podejmie decyzję, niech rozumie, co robi.

PODSUMOWANIE

Pytanie, kogo i po co szczepić w związku z infekcjami SARS-CoV-2, jest bardzo trudne. Odpowiedź może się wyklarować po bardzo długim czasie w zależności od wyników badań klinicznych nad szczepionkami. Szczepionki żywe są skuteczniejsze niż podjednostkowe, ale mniej bezpieczne. Wydaje się, że szczepionki genetyczne są kompromisem. Osoby zaszczepione mogą utracić prawo do zdobycia paszportu serologicznego, jeśli szczepionka będzie chroniła przed COVID-19 (chorobą), ale nie przed SARS-CoV-2 (infekcją i chorobą). Pytanie, kiedy powstanie skuteczna i bezpieczna szczepionka, ma związek z powyższymi zagadnieniami. Proces otrzymania skutecznej i bezpiecznej szczepionki jest skomplikowany. Deklaracje, że w ciągu roku powstanie taka szczepionka, są dość zaskakujące.

Możliwe, że otrzymamy kilka opcji szczepienia – nawet kombinacje szczepień, tzw. wstępne pobudzenie układu odpornościowego, całkowicie bezpieczną szczepionkę podjednostkową (*priming boost*) z ochroną tylko przed najgroźniejszym przebiegiem choroby, szczepionkę żywą dla osób młodych, która ochroni przed infekcją.

Zjawisko reakcji krzyżowych z antygenami innych koronawirusów niż SARS-CoV-2 może wpłynąć na sposób prowadzenia szczepień i ograniczenie pandemii na poziomie kilku do nawet kilkunastu procent populacji.

Naukowcy, którzy pracują nad szczepionkami, nie mają złudzeń, że trzeba być bardzo ostrożnym. Standardy muszą być wysokie. Większość ocenia czas oczekiwania na lata, a nie miesiące. Do tego czasu część osób nabędzie odporność naturalnie, chociaż nie wiadomo, na jak długo.

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję bardzo Monice Rieske za pomoc w przygotowaniu rycin.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 305-6.
- Pandey SC, Pande V, Sati D, et al. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci* 2020; 256: 117956.
- Delany I, Rappuoli R, Gregorio ED. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 708-20.
- Wolf J, Bruno S, Eichberg M, et al. Applying lessons from the Ebola vaccine experience for SARS-CoV-2 and other epidemic pathogens. *NPJ Vaccines* 2020; 5: 51. doi: 10.1038/s41541-020-0204-7.
- Kaguthi G, Nduba V, Rabuogi P, et al. Development of a TB vaccine trial site in Africa and lessons from the Ebola experience. *BMC Public Health* 2020; 20: 999. doi: 10.1186/s12889-020-09051-3.
- Koonin EV, Starokadomskyy P. Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2016; 59: 125-34.
- Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, et al. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine* 2016; 34: 6700-6.
- Bandyopadhyay AS, Modlin JF, Wenger J, et al. Immunogenicity of new primary immunization schedules with inactivated poliovirus vaccine and bivalent oral polio vaccine for the polio endgame. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 35-41.
- Ivanova OE, Ereemeeva TP, Morozova NS, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998-2014. *Int J Infect Dis* 2018; 76: 64-9.
- Quadeer AA, Barton JP, Chakraborty AK, et al. Deconvolving mutational patterns of poliovirus outbreaks reveals its intrinsic fitness landscape. *Nat Commun* 2020; 11: 377. doi: 10.1038/s41467-019-14174-2.
- Pulendran B, Oh JZ, Nakaya HI, et al. Immunity to viruses: learning from successful human vaccines. *Immunol Rev* 2013; 255: 243-55.
- Clem AS, Glob J. Fundamentals of vaccine immunology. *Infect Dis* 2011; 3: 73-8.
- Syomin BV, Ilyin YV. Virus-like particles as an instrument of vaccine production. *Mol Biol* 2019; 53: 323-34.
- Aoshi T, Koyama S, Kobiyama K, et al. Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Curr Opin Virol* 2011; 1: 226-32.
- Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 73-8.
- Khan KH. DNA vaccines: roles against diseases. *Nucleic acid vaccines: prospects for non-viral delivery of mRNA vaccines. Germs* 2013; 3: 26-35.
- Ko EJ, Guroff R. Dendritic cells in HIV/SIV prophylactic and therapeutic vaccination. *Viruses* 2019; 12: 24.
- Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011; 12: 509-17.
- Roberts NJ Jr. Diverse and unexpected roles of human monocytes/macrophages in the immune response to influenza virus. *Viruses* 2020; 12: 379. doi: 10.3390/v12040379.
- Montfoort NV, Aa EVD, Woltman AM. Understanding MHC class I presentation of viral antigens by human dendritic cells as a basis for rational design of therapeutic vaccines. *Front Immunol* 2014; 5: 182. doi: 10.3389/fimmu.2014.00182.
- https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/moderna/
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-79.
- Woolhouse MEJ, Adair K. The diversity of human RNA viruses. *Future Virol* 2013; 8: 159-71.
- Chaudhary A, Yadav RD, Nanopart JA. Review on virus protein self-assembly. *J Nanoparticle Res* 2019; 21: 254.
- Perlmutter JD, Hagan MF. Mechanisms of virus assembly. *Annu Rev Phys Chem* 2015; 66: 217-39.
- Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1055-65.
- Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 613-20.
- Allen TM, Altfeld M. Crippling HIV one mutation at a time. *J Exp Med* 2008; 205: 1003-7.
- Ramezanzpour B, Haan I, Osterhaus A, et al. Vector-based genetically modified vaccines: exploiting Jenner's legacy. *Vaccine* 2016; 34: 6436-48.
- Endo Y, Sakai R, Ouchi M, et al. Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation. *Oncogene* 2008; 27: 2375-81.
- Forden C. Do T lymphocytes correlate danger signals to antigen? *Med Hypotheses* 2004; 62: 898-906.
- Havenar-Daughton C, Abbott RK, Schief WR, et al. When designing vaccines, consider the tarting material: the human B cell repertoire. *Curr Opin Immunol* 2018; 53: 209-16.
- Lee JE, Fusco ML, Hessel AJ, et al. Structure of the Ebola virus glycoprotein bound to an antibody from a human survivor. *Nature* 2008; 454: 177-82.
- Burton DR, Poignard P, Stanfield RL, et al. Broadly neutralizing antibodies present new prospects to counter highly antigenically diverse viruses. *Science* 2012; 337: 183-6.
- Cook JD, Lee JE. The secret life of viral entry glycoproteins: moonlighting in immune evasion. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003258.
- Flyak AI, Ilinykh PA, Murin CD, et al. Mechanism of human antibody-mediated neutralization of marburg virus. *Cell* 2015; 160: 893-903.
- Burton DR. Antibodies, viruses, and vaccines. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 706-13.
- Wu NC, Grande G, Turner HL, et al. In vitro evolution of an influenza broadly neutralizing antibody is modulated by hemagglutinin receptor specificity. *Nat Commun* 2017; 8: 15371.
- Zhou T, Georgiev I, Wu X, et al. Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science* 2010; 329: 811-7.
- Khanna M, Sharma S, Kumar B, et al. Protective immunity based on the conserved hemagglutinin stalk domain and its prospects for universal influenza vaccine development. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 546274.

41. Correia BE, Bates JT, Loomis RJ, et al. Proof of principle for epitope-focused vaccine design. *Nature* 2014; 507: 201-6.
42. Davies DR, Cohen GH. Interactions of protein antigens with antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7-12.
43. Goulder P, Price D, Nowak M, et al. Co-evolution of human immunodeficiency virus and cytotoxic T-lymphocyte responses. *Immunol Rev* 1997; 159: 17-29.
44. Welters MJP, Bijker MS, van den Eeden SJE, et al. Multiple CD4 and CD8 T-cell activation parameters predict vaccine efficacy in vivo mediated by individual DC-activating agonists. *Vaccine* 2007; 25: 1379-89.
45. Flipse J, Diosa-Toro MA, Hoornweg TE, et al. Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in primary human macrophages; balancing higher fusion against antiviral responses. *Sci Rep* 2016; 6: 29201.
46. Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 347-8.
47. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS Virus. *PLoS One* 2012; 7: e35421.
48. Jaafar ZA, Kieft JS. Viral RNA structure-based strategies to manipulate translation. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 110-23.
49. Noguchi E, Gadaleta MC. Cell cycle regulation during viral infection. *Cell Cycle Control* 2014; 1170: 165-227.
50. Perlmutter JD, Hagan MF. Mechanisms of virus assembly. *Annu Rev Phys Chem* 2015; 66: 217-39.
51. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 73-8.
52. Principi N, Esposito S. The present and future of tuberculosis vaccinations. *Tuberculosis* 2015; 95: 6-13.
53. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in Rhesus Macaques. *Science* 2020; eabc4776. doi: 10.1126/science.abc4776.
54. Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1562-4.
55. Bongiovanni M, Basile F. Re-Infection by COVID-19: a real threat for the future management of pandemia? *Infect Dis* 2020; 52: 581-2.
56. <https://news.sky.com/story/coronavirus-study-says-one-in-six-have-had-covid-19-in-london-one-in-20-across-uk-11992393>.
57. <https://www.nytimes.com/2020/04/23/nyregion/coronavirus-antibodies-test-ny.html>.
58. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol* 2020; 94: e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19.
59. Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and antibody-dependent enhancement (ADE): a perspective. *Cytometry A* 2020. doi: 10.1002/cyto.a.24047.
60. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol* 2009; 30: 351-9.
61. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, et al. Vaccine development: from concept to early clinical testing. *Vaccine* 2016; 34: 6655-64.
62. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity* 2020; 52: 583-9.
63. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00798-8>.
64. Kucharski AJ, Eggo RM, Watson CH, et al. Effectiveness of ring vaccination as control strategy for Ebola virus disease. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 105-8.
65. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *J Infect Dis* 2020; 221: 1752-6.
66. Klade CS, Schuller E, Boehm T, et al. Sustained viral load reduction in treatment-naïve HCV genotype 1 infected patients after therapeutic peptide vaccination. *Vaccine* 2012; 30: 2943-50.
67. Gomez PL, Robinson JM, Rogalewicz JA. Vaccine manufacturing. *Vaccines* 2012; 44-57.
68. Pandey SC, Pande V, Sati D, et al. Vaccination strategies to combat novel coronavirus SARS-CoV-2. *Life Sci* 2020; 256: 117956. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117956.
69. Ienca M, Vayena E. On the responsible use of digital data to tackle the COVID-19 pandemic. *Nat Med* 2020; 26: 463-4.
70. Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 845-8.
71. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
72. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.20086439v2>
73. <https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/achieving-herd-immunity-with-covid19.html>
74. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 265-302.
75. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 683-9.
76. Parren PW, Burton DR. The antiviral activity of antibodies in vitro and in vivo. *Adv Immunol* 2001; 77: 195-262.
77. Clark TG, Cassidy-Hanley D. Recombinant subunit vaccines: potentials and constraints. *Dev Biol* 2005; 121: 153-63.
78. Doria-Rose NA, Joyce MG. Strategies to guide the antibody affinity maturation process. *Curr Opin Virol* 2015; 11: 137-47.
79. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 325-8.
80. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J General Virol* 2020. doi: 10.1099/jgv.0.001439.
81. Berger A, Drosten C, Doerr HW, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) – paradigm of an emerging viral infection. *J Clin Virol* 2004; 29: 13-22.
82. Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1562-4.
83. Lin Q. Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: lessons from SARS-CoV infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.015.
84. Chen B, Tian EK, He B, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 89. doi: 10.1038/s41392-020-0190-2.
85. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez S, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020; 181: 1489-501.
86. Zhao Z, Weinstein E, Tuzova M, et al. Cross-reactivity of human lupus anti-DNA antibodies with alpha-actinin and nephritogenic potential. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 522-30.
87. Chumakov K, Benn CS, Aaby P, et al. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science* 2020; 368: 1187-8.
88. Roy S, Sethi TK, Taylor D, et al. Breakthrough concepts in immune oncology: cancer vaccines at the bedside. *J Leukoc Biol* 2020. doi: 10.1002/JLB.5BT0420-585RR.
89. Vieillard V, Combadière B, Tubiana R, et al. HIV therapeutic vaccine enhances non-exhausted CD4+ T cells in a randomised phase 2 trial. *Vaccines* 2019; 4: 25. doi.org/10.1038/s41541-019-01.