

# SARS-CoV-2 virusas: infekcijos ir vakcinų sukeltas imuninis atsakas

SARS-CoV-2 VIRUS: INFECTION AND VACCINE-INDUCED IMMUNE RESPONSE

AUŠRINĖ BAJORIŪNAITĖ<sup>1</sup>, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LSMU Medicinos akademija, <sup>2</sup>LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** SARS-CoV-2 virusas taip pavadintas Tarptautinio virusų taksonomijos komiteto sprendimu dėl savo panašumo į kitus koronavirusus, sukeliančius sunkų kvėpavimo sindromą. 2020 m. vasario mėn. virusas pradėjo sparčiai plisti visame pasaulyje, o 2020 m. kovo 11 d. Pasaulio Sveikatos Organizacija (PSO) paskelbė SARS-CoV-2 viruso sukeltos ligos – COVID-19 pandemiją. Koronavirusas pažeidžia kvėpavimo sistemą, sukeldamas plaučių uždegimą ir limfopeniją. Virusio struktūros nukleokapsidės ir smaigalio baltymai sukelia šeimininko imuninės sistemos atsaką. Šiuos viruso antigenus atpažįsta ir sunaikina imuninės sistemos humoralinės ir ląstelinės grandies elementai: specifiniai antikūnai ir ląstelės. Vakcinacija yra veiksminga ir saugi profilaktikos priemonė, galinti apsaugoti nuo sunkios COVID-19 ir užkirti kelią jos plitimui.

**Reikšminiai žodžiai:** SARS-CoV-2 virusas, imuninis atsakas, COVID-19, koronavirusas, vakcinacija.

**Summary.** SARS-CoV-2 virus, named by the International Committee on Taxonomy of Viruses based on its genetic similarity to previously known coronaviruses, that cause Severe Acute Respiratory Syndrome, has started spreading quickly around the world in February, 2020. The World Health Organization declared a COVID-19 disease a pandemic on March 11, 2020. Coronavirus attacks the respiratory system, causing pneumonia and lymphopenia in infected individuals. Viral components like spike and nucleocapsid proteins trigger a host immune response, resulting in antibody production, increased cytokine secretion and T cell activity. Vaccination is an effective and safe method, which prevents a severe disease of COVID-19 and controls its spreading.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, immune response, COVID-19, coronavirus, vaccination.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.706>

## IVADAS

2019 m. gruodžio mėn. Hubėjaus provincijoje Kinijoje Uhano mieste pastebėti neaiškios kilmės, tačiau virusinę pneumoniją primenantys ligos atvejai. Viršutinių kvėpavimo takų virusologiniai tyrimai nustatė naują koronavirusą, tuomet pavadintą 2019-nCoV.

Pirmieji koronavirusai identifikuoti 1960 m. Tai viengrandį ribonukleino rūgšties genomą turinti virusų grupė, kuri priklauso *Coronaviridae* šeimai, *Orthocoronovirinae* pošeimiui [1]. Jų genomai yra didžiausias tarp žinomų ribonukleino rūgšties (RNR) virusų ir svyruoja nuo 27 iki 34 kilobazių. Koronavirusai savo pavadinimą gavo dėl panašumo į karūną arba nimbą, žiūrint per elektroninę mikroskopą. Šie virusai plačiai paplitę tarp žmonių ir gyvūnų (žinduolių), o daugelis jų sukeltų infekcijų yra lengvos eigos. Visgi dviejų *Betacoronavirus* genčių virusai – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) ir Artimųjų Rytų kvėpavimo sindromo koronavirusas (angl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) sukėlė apie 10 000 susirgimų per pastaruosius dešimtmečius, nuo kurių mirštamumas atitinkamai 10 ir 37 proc. [2]. Koronavirusai sukelia virškinamojo trakto arba kvėpavimo takų infekcijas.

Juos inaktyvuoja ultravioletiniai spinduliai, aukšta temperatūra, eteris, 75 proc. etanolis, chloro turintys dezinfekantai [3]. Naujas koronavirusas (SARS-CoV-2) siejamas su protrūkiu 2019 m. gruodžio mėn. Uhano mieste, Kinijoje [4]. SARS-CoV-2 virusas plinta oro-lašiniu būdu, tiesiogiai arba per užkrėstus paviršius. Jo plitimo greitis didesnis nei SARS-CoV ir MERS-CoV virusų atvejais, o rizika susirgti priklauso nuo kontakto trukmės ir atstumo. Kai kurie tyrėjai pastebi ryšį tarp ilgo ir artimo kontakto bei sunkios ligos eigos. Dauguma gydytojų ir mokslininkų sutaria, kad ligos sunkumas priklauso nuo šeimininko imuninės sistemos atsako.

## SARS-CoV-2 VIRUSAS

Šis RNR virusas turi keturis skirtingas funkcijas atliekančius struktūrinius baltymus: nukleokapsidės (N), smaigalio (S), apvalkalo (E) ir membranos (M). Virusinis apvalkalas susidaro iš trijų pastarųjų struktūrinių baltymų, susijusių su viruso replikacija, dauginimusi, brendimu. Smaigalio arba S glikoproteinas yra transmembraninis baltymas (molekulinė masė 150 kDa), padedantis virusui prisitvirtinti prie šeimininko ląstelės antro tipo angiotenziną konvertuojančio fermento receptoriaus (AKF2) ir yra svarbus viruso patekimui į ląstelę, t. y. viruso plitimui [5].

# Pulmonologija ir alergologija

2020 m. lapkritį PSO paskelbė žinias apie naują su gyvūnais, t. y. audinėmis susijusią viruso atmainą Danijoje, kuriai būdingos kai kurių S baltymo grandinės aminorūgščių mutacijos. Netrukus Jungtinėje Karalystėje plintačio koronaviruso atmainos tyrimai paskelbė apie 14–17 S baltymo mutacijas, iš kurių svarbiausia N501Y [6].

SARS-CoV-2 virusas į organizmą patenka per AKF2 [7]. Gausi AKF2 raiška randama epitelio, endotelio ląstelėse, jų yra inkstų, širdies ir kraujagyslių sistemos, plaučių parenchimos ląstelėse. AKF2 yra svarbi renino ir angiotenzino sistemos dalis, pasižymi širdies ir kraujagyslių sistemos bei kitų organų apsaugine funkcija bei yra taikiniai gydant arterinę hipertenziją. Kvėpavimo organuose AKF2 raiška pastebima pneumocitų (I ir II tipo) bei makrofagų paviršiuose. Šio organo pažeidimas aiškinamas ne tik AKF2 gausa, bet ir tam tikromis viruso savybėmis bei proteazių aktyvumo pokyčiais [8]. Virusų replikacija pneumocite sukelia uždegimo mediatorių, sužadinančių organizmo imuninės sistemos atsaką, išskirimą. Makrofagai išskiria interleukiną (IL) 1 ir IL-6, naviko nekrozės faktorių (angl. *tumor necrosis factor*). IL-6 sukelia kraujagyslių išsiplėtimą, palengvina imuninės sistemos ląstelių patekimą į uždegimo židinių, padidina kraujagyslės sienelės pralaidumą ir skysčio patekimą į tarpląstelinį tarpą. Neutrofilai išskiria reaktyvias deguonies formas bei proteinazes, suardydami infekuotas ląsteles. Alveolių ląstelių pažeidimas, skysčio kaupimasis, surfaktanto nepakankamumas lemia alveolių kolapso ir dujų apytakos sutrikimą, gali atsirasti hipoksemija ir ūminis kvėpavimo sindromas. Perteklinis imuninės sistemos atsakas, išplitęs visame organizme, sukelia sisteminio uždegimo sindromą, dar vadinamą citokinų audra. Kyla hipotenzijos ir šoko bei dauginio organų nepakankamumo ir mirties pavojus.

## COVID-19

Ligos inkubacinis periodas paprastai trunka nuo 0 iki 14 parų [9]. Koronaviruso sukelta liga COVID-19 prasideda panašiais į gripą simptomais: karščiavimu, nuovargiu, sausu kosuliu. Kiek vėliau ima varginti gerklės skausmas, dusulys ir spaudimo jausmas krūtinėje. Dažni simptomai yra kaulų ir sąnarių bei galvos skausmas, širdies plakimas bei virškinamojo trakto simptomai, tokie kaip, pykinimas, viduriavimas, kiek rečiau – uoslės sutrikimas, encefalitas, širdies pažeidimas. Kvėpavimo sistemos pažeidimas: dažniausia ir sunkiausia ligos komplikacija, pasireiškianti pneumonija, kvėpavimo nepakankamumu, ūminiu respiraciniu distreso sindromu [10]. Tyrimai rodo, kad arterinė hipertenzija ir cukrinis diabetas yra dažniausios gretutinės ligos, nustatytos sergantiesiems COVID-19, be to, jų buvimas (vienos, o dar labiau – keleto) yra susijęs su sunkesne ligos eiga bei neigiamomis pasekmėmis [11]. Pasaulyje mirštamumas nuo COVID-19 siekia 2–3 proc. ir pastebimai dažnesnis tarp vyresnio amžiaus žmonių [12].

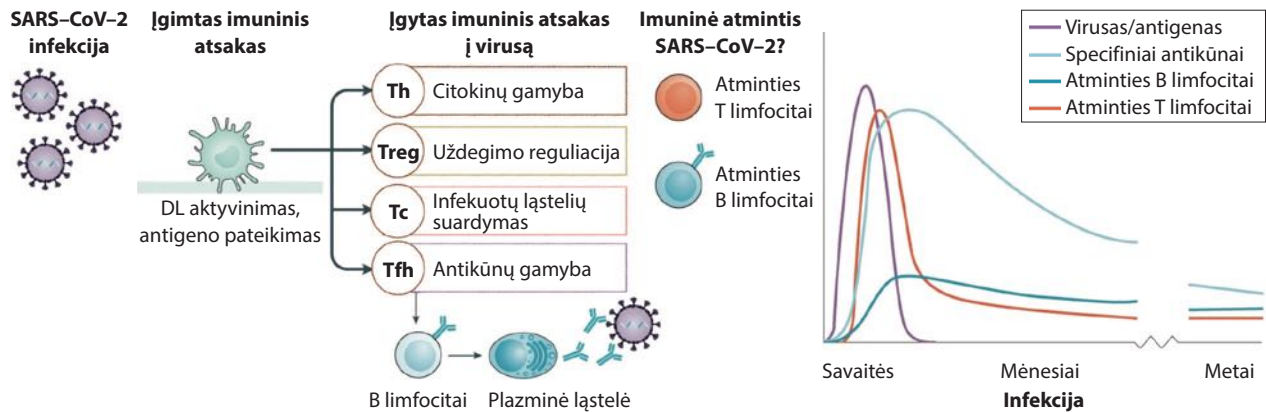
Pirmosios žinios, informuojančios tarptautinę bendruomenę apie naujo koronaviruso atsiradimą ir kliniškai jo sukeltos infekcinės ligos savybes pateiktos Kinijos mokslininkų 2020 m. vasario mėn. [4]. Straipsnyje aprašomi epidemiologiniai, klinikiniai, laboratoriniai bei radiologiniai pacientų (iš viso 41), kuriems patvirtinta COVID-19, duomenys, aptariama gydymo strategija bei ligos baigtys, lyginami sunkia ligos forma sirgusių ir Intensyviosios terapijos skyriuje gydytų pacientų ligos savitumai. Ligoninėje gydytų sergančiųjų SARS-CoV-2 viruso sukelta COVID-19 amžiaus vidurkis buvo 49 metai, 32 proc. asmenų sirgo cukriniu diabetu, arterine hipertenzija, širdies ir kraujagyslių ligomis. Dažniausias klinikinis požymis, kurį įvardijo sergantieji, buvo karščiavimas (98 proc.), kosulys (76 proc.), raumenų skausmas ir nuovargis (44 proc.), kiek rečiau: skrepliavimas, kraujo atkosėjimas, galvos skausmas, viduriavimas. Dusulys atsirado vidutiniškai aštuntą ligos parą ir vargino kas antrą pacientą. Limfocitų kiekio sumažėjimas bei didesnis uždegimo žymenų kraujo plazmoje kiekis sietas su sunkesne ligos eiga. Visiems sergantiems asmenims buvo nustatyti intersticinės pneumonijos rentgenologiniai požymiai, o 29 proc. sergančiųjų išsivystė ūminio respiracinio distreso sindromas. SARS-CoV-2 viremija nustatyta 15 proc., ūminis širdies pažeidimas – 12 proc. pacientų, o 15 proc. pacientų mirė.

## IMUNINĖS SISTEMOS ATSAKAS Į SARS-CoV-2 VIRUSĄ

Koronavirusui patekus į organizmą, jo paviršiaus epitopus atpažįstančios struktūros sukelia nespecifinį ir specifinį imuninės sistemos atsaką, kurio supaprastinta schema pateikiama 1 pav. [13].

Pirmoji nespecifinio imuniteto grandis – tai kvėpavimo takų gleivinė, kurią sudaro specialios funkcijas atliekančios gleivinės ląstelės, gleivių sluoksnis, sekretinis A klasės imunoglobulinas bei kitos apsauginės molekulės. Manoma, kad 99 proc. ligų sukėlėjų (virusų arba bakterijų) nepatenka į organizmą būtent dėl šios nespecifinės barjerinės apsaugos. SARS-CoV-2 virusas į kvėpavimo takų epitelio ląsteles patenka prisijungęs prie AKF2 receptoriaus, aktyvina ląstelėse apsauginius mechanizmus: interferono (IFN) alfa ir beta gamybą bei išskirimą [14].

IFN yra svarbus virusų replikacijos slopintojas. Be to, jis aktyvina ląsteles natūralias žudikes (angl. *natural killer*, NK). Aktyvintos NK ląstelės ir jų išskiriamas IFN gama sukelia infekuotų epitelio ląstelių žūtį. IFN didina ir pagrindinio audinių dermės komplekso (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) molekulių raišką antigeną pateikiančių ląstelių (APL) paviršiuje. Epitelio ląstelės, išskirdamos neutrofilų chemotaksi aktyvinantį IL-8 bei kitus citokinus, skatina fagocituojančių ląstelių veikimą. Aktyvinti neutrofilai (fagocituojančios ląstelės), priplūsta į infekcijos židinių,



**1 pav. Imunitetinės sistemos atsakas į SARS-CoV-2 virusą. SARS-CoV-2 infekcija sukelia nespecifinio imuniteto reakciją, aktyvina dendritines ląsteles, sukelia specifinį T ir B limfocitų atsaką, susidaro atminties ląstelės [13]**

Th – T limfocitai pagalbininkai (angl. *T helper cells*); Treg – T reguliacinių limfocitų subpopuliacija Tc – citotoksiniai T limfocitai; Tfh – T folikuliniai helperiai; DL – dendritinė ląstelė; SARS-CoV-2 – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*).

fagocituoja ir naikina komplemento sistemos opsonizuotas koronavirusų daleles. SARS-CoV-2 viruso infekcija ypatinga tuo, kad pažeidžia IFN gamybą ir išskyrimą. Dėl to slopinama fagocitozė, mažėja IFN stimuliuojamasis poveikis kitoms imuninės sistemos ląstelėms, slopinamas uždegimas.

Viruso daleles, pateiktas su MHC molekulėmis, per *Toll* baltymo receptorius (angl. *toll like receptor*, TLR) atpažįsta APL ir, nukeliavus į limfinius organus, pateikia specifinio imuniteto ląstelėms. Taip inicijuojamas specifinis efektorinis imuninės sistemos atsakas. Priklausomai nuo antigeno prigimties ir imuninio atsako, APL antigeną pateikia kartu su MHC I ar II tipo molekulėmis, taip sukeliama T limfocitų pagalbininkų arba citotoksinių T limfocitų atsakas. APL per IL-12 aktyvina ir NK ląsteles. Aktyvuoti citotoksiniai T limfocitai naikina viruso infekuotas ląsteles, sukeldami jų apoptozę, taip pat sudaro atminties citotoksinių T limfocitų populiaciją. Pirmo ir antro tipo T limfocitai pagalbininkai lemia efektorines specifinio ląstelinio ir humoralinio imuniteto funkcijas: aktyvina makrofagų fagocitozę ir B limfocitus, plazminių ląstelių susidarymą, antikūnų gamybą, atminties B limfocitų populiacijos susidarymą [15]. Koronavirusas sukelia įvairių limfocitų subpopuliacijų kiekybinius pokyčius dėl tiesioginio viruso poveikio ląstelėms, uždegimo tarpininkų poveikio, limfocitų persiskirtymo kraujotakoje ir uždegimo židinyje. Limfopenija yra susijusi su sunkesne COVID-19 eiga ir blogesniais baigtimis [16].

Humoralinis imuninės sistemos atsakas į SARS-CoV-2 virusą susijęs su M klasės imunoglobulinų (IgM) gamyba ankstyvajame ir G klasės imunoglobulinų (IgG) gamyba vėlyvesniame infekcijos etape. Prasidėjus koronaviruso sukeltai infekcijai, B limfocitai gamina antikūnus prieš stipriomis imunogeninėmis savybėmis pasižymintį N baltymą, tuo tarpu antikūnus prieš S baltymą galima nustatyti praėjus tik 4–8 dienoms nuo simptomų pradžios. Reikia pabrėžti, kad

A klasės imunoglobulinai (IgA), IgM, IgG prieš viruso N ir S baltymus gali būti randami skirtingu laiku nuo ligos pradžios. IgM ir IgA klasės antikūnus galima nustatyti jau penktą dieną nuo simptomų pradžios, o IgG klasės – tik po 14 dienų. IgM klasės antikūnų kiekis ima mažėti praėjus 3 mėn., tuo tarpu IgG nustatomas dar ilgą laiką pasveikus [17].

## VAKINOS NUO COVID-19

Vakcinos stimuliuoja imuninę sistemą apsaugoti nuo pakartotinės infekcijos arba ligos. Tai patvirtinta priemonė, gebanti išnaikinti arba kontroliuoti gyvybei pavojingas užkrečiamąsias ligas, ir kasmet išsaugo 2–3 milijonus gyvybių visame pasaulyje. Tai viena ekonomiškai veiksmingiausių sveikatos investicijų. Šiuo metu pasaulyje vakcinų pagalba galima kontroliuoti 28 užkrečiamąsias ligas. Likviduoti raupai, poliomielitas, sumažėjo sergamumas tymais, difterija, stablige, virusiniu hepatitu B, raudonuke.

Daugelis pasaulio mokslininkų aktyviai kuria skiepus nuo COVID-19, įgalinančius sustabdyti mirtiną SARS-CoV-2 viruso sukeltą pandemiją. Iki klinikiniai bei įvairių fazių klinikiniai tyrimai šiuo metu atliekami daugiau nei su 200 vakcinų – kandidatų. Tai gyvos (susilpnintos arba inaktyvintos) viruso, subvienetų, virusų pernešėjų arba vektorių, deoksiribonukleino (DNR) arba RNR vakcinų. Kuriamų vakcinų nuo COVID-19 tipai, mechanizmai ir pavyzdžiai pateikiami 1 lentelėje.

Informacinės arba matricinės RNR (mRNR) vakcinos nuo COVID-19 buvo sąlyginai patvirtintos Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA) ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKKT) 2020 m. pabaigoje. Jos pirmosios buvo pradėtos naudoti mūsų šalyje. Šių vakcinų sudėtis – tai viengrandė mRNR (informacinė) su kepurintu (angl. *capped*) 5' galu, pagaminta taikant neląstelinį *in vitro* nurašymą (transkripciją) nuo atitinkamų DNR šablonų, koduojančių SARS-CoV-2 viruso smaigalio (S) baltymą.

# Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Vakcinų nuo COVID-19 tipai, mechanizmai ir pavyzdžiai [18]

Vakcinos tipas	Imunogenas	Privalumai	Trūkumai	Vakcinos pavyzdys	SARS-CoV 2 vakcinos
Gyva susilpninta vakcina	Ligos nesukeliantis gyvas virusas	Sukelia tokį patį ląstelinį ir humoralinį imuninį atsaką, kaip infekcija	Nerekomeduojama nėščiosioms ir esant imunosupresijai	MMR (tymai, raudonukė ir epideminis parotitas) vakcina	–
Gyva inaktyvinta vakcina	Inaktyvuotas negyvas virusas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stabili, nesukelia ligos</li> <li>Dominuoja humoralinis imuninis atsakas</li> </ul>	Gali būti mažai imunogeniška	Inaktyvuota poliomieliito vakcina, pasiutligės, hepatito A	Gyva inaktyvinta vakcina (Sinovac ir Sinopharm) i/r., III klinikinių tyrimų fazė
Subvienetų vakcina	Baltymas išgautas iš patogeno	Stabili, nesukelia ligos	Gali būti mažai imunogeniška	Hepatitis B	Rekombinantinis S baltymas (Sanofi+GlaxoSmithKline) i/r., II klinikinių tyrimų fazė Smaigalio receptorinis domenas (RBD) (Kinijos Mokslų Akademija Mikrobiologijos institutas) i/r., II klinikinių tyrimų fazė
Besireplikuojančių ir nesireplikuojančių virusinių vektorių vakcina	Patogeninių virusų genai yra įterpiami į virusinį vektorių	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natūralios infekcijos mimikrija</li> <li>Sukelia stiprų imuninį atsaką</li> <li>Nesukelia ligos</li> </ul>	Buvusi ekspozicija vektoriniu virusu gali sumažinti imunogeniškumą	Ebola	<ul style="list-style-type: none"> <li>Smaigalio baltymas ChAdOx vektoriuje (AstraZeneca) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> <li>Smaigalio baltymas Ad26 vektoriuje (Janssen) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> <li>Smaigalio baltymas Ad5 vektoriuje (Cansino) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> <li>Smaigalio baltymas Ad26 &amp; 5 vektoriuje (Gamaleya institutas) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> </ul>
Nukleorūgščių vakcina	DNR ar RNR koduojanti viruso baltymą	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stiprus ląstelinis imunitetas</li> <li>Lengva modifikuoti</li> <li>Nesukelia ligos</li> </ul>	Nukleorūgštys citoplazmoje yra nestabilios ir suardomos RNazės	COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>Smaigalio baltymo mRNR (Moderna) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> <li>Smaigalio baltymo mRNR (Pfizer) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> <li>Smaigalio baltymo mRNR (Curevac) i/r., III klinikinių tyrimų fazė</li> </ul>

mRNR vakcinos yra saugios: nepatenka į branduolį ir negali įsiterpti į šeiminingo genomą, nesukelia COVID-19 ir yra apsaugotos nuo biologinės kontaminacijos [19]. mRNR vakcinos yra veiksmingos: sukelia humoralinį ir ląstelinį imuninės sistemos atsaką. Šio tipo vakcinos gali būti greitai pagaminamos, atsižvelgiant į poreikius pandemijos laikotarpiu. Tačiau mRNR vakcina yra nestabili *in vivo* ir *in vitro*, ją greitai suskaldo fermentai RNazės. Ji taip pat labai jautri temperatūros pokyčiams. Modifikuotų nukleozidų nereplikuojanti mRNR yra įterpta į lipidines nanodaleles, taip ji patenka į ląsteles šeimininges, kad sukeltų laikiną SARS-CoV-2 S antigeno raišką. Nukleotidų modifikacija apsaugo nuo nespecifinio imuniteto ir uždegimo aktyvinimo.

Publikuoti Pfizer ir BioNTech bei Moderna gamintojų III fazės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatai. Juose dalyvavo atitinkamai daugiau nei 43 tūkstančiai [20] ir 30 tūkstančių [21] asmenų. Apsauga nuo COVID-19 bei sunkių jos formų ir vakcinų efektyvumas buvo atitinkamai – 95 ir 94,1 proc. O sunkūs sisteminiai nepageidaujami poveikiai nebuvo dažni, tai yra jų nebuvo daugiau nei kontrolinėse grupėse.

Viruso vektorių vakcina nuo COVID-19 (gamintojas „AstraZeneca“) sąlyginai patvirtinta EMA bei VVKT. Ji imta naudoti mūsų šalyje 2021 m. pirmaisiais mėnesiais. Janssen viruso vektorių vakcina nuo COVID-19 tai pat jau baigia kaupti reikalingus III fazės klinikinių tyrimų duomenis. Šią vakciną sudaro vienas rekombinantinis, negalintis replikuotis šimpanzės adenoviruso vektorius, koduojantis SARS-CoV-2 S glikoproteiną. Paskiepijus SARS-CoV-2 glikoproteinas S (nemodifikuota seka) organizme stimuliuoja neutralizuojančių antikūnų gamybą ir ląstelinį imuninį atsaką [22]. III fazės klinikiniame tyrime su daugiau nei 20 000 tiriamųjų įrodytas vakcinos efektyvumas (62 iki 90 proc. po antrosios vakcinos dozės) ir pakankamas saugumas leido naudoti šią vakciną suaugusiems asmenims.

Apibendrinus, galima teigti, kad savalaikiai plintančio koronaviruso genomo sekoskaitos tyrimai ir iššūkis pasaulio šalims suvaldyti infekcijos plitimą sudarė palankias sąlygas vakcinų kūrimo procesui. Imuninio atsako į SARS-CoV-2 virusą tyrimai ir nustatyti ląstelinio bei humoralinio atsako savitumai leido suprasti skiepijimo vertę, apsaugant nuo COVID-19. Sukurtos arba patobulintos ir šiuo metu

naudojamos naujos vakcinų gamybos technologijos. Klinikinių tyrimų su mRNR ir virusų vektorių vakcinų rezultatai rodo pakankamą jų efektyvumą ir saugumą, apsaugant suaugusiuosius nuo COVID-19 bei sunkių ligos formų. Be abejonės, liko ir nemažai neatsakytų klausimų. Besitęsianti stebėseną ir tyrimai, tikimasi, greitai laiku pateiks atsakymus į klausimus apie povakcininio imuniteto ilgalaikiškumą, pakartotinės revakcinacijos tvarką virusui keičiantis, apie vakcinacijos efektyvumą ir saugumą tarp įvairių amžiaus grupių asmenų ir sergančiųjų įvairiomis, taip pat ir imuninės sistemos ligomis.

## LITERATŪRA

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
2. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (Based on data as of the 31 December 2003).
3. Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou M, Lin W, et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105950.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
5. Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, et al. SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. *Front Immunol.* 2020;11:569760.
6. WHO. COVID-19 Disease Outbreak News. SARS-CoV-2 Variant– United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/> accessed January 2021.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.e8.
8. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81.
11. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547.
12. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):e14–8.
13. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):581–2.
14. Le Bon A, Tough DF. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol.* 2002;14(4):432–6.
15. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489–501.e15.
16. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762–9.
17. Tan YJ, Goh PY, Fielding BC, Shen S, Chou CF, Fu JL, et al. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11(2):362–71.
18. Rodríguez-Coira J, Sokolowska M. SARS-CoV-2 candidate vaccines – composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy.* 2020.
19. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261–79.
20. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–15.
21. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403–16.
22. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99–111.