

Slabé miesta vakcín: dokážeme im predchádzať? – prípadová štúdia SARS-CoV-2

Michaela Hýblová, Patrik Krumpolec, Klaudia Babišová, Gabriel Minárik
MEDIREX GROUP ACADEMY, Bratislava

Objav antibiotík Alexandrom Flemingom a zavedenie vakcinácie patria nepochybne k najväčším míľnikom v medicíne v moderných dejinách ľudstva. Aj v minulosti sa ľudstvu podarilo vyrovnáť sa s obrovskými pandémiami moru, pravých kiahní a cholery, ale za cenu vymretia tretiny Európy. V súčasnosti čelíme viac ako dva roky globálnej pandémie koronavírusu SARS-CoV-2 s bezprecedentným rozsahom v novodobých dejinách, ktorý si vyžiadal viac ako 6 miliónov úmrtí a ekonomické škody v biliónoch dolárov. Na rozdiel od minulosti však vďaka vedecko-technickému pokroku a znalostiam v biologických vedách čelíme aj úplne iným výzvam. Jednou z nich sú nežiaduce účinky vakcinácie vyplývajúce z charakteru vakcín a individuálnych špecifik našej imunity, ktoré zároveň odrádza od očkovania nezanedbateľnú časť verejnosti, čo spomaľuje proces získavania kolektívnej imunity. Pochopenie procesov ako náš imunitný systém reaguje na vírus alebo prečo a za akých okolností reaguje neadekvátne pri prirodzenej infekcii alebo očkovaní môže pomôcť individualizovať podávanie vakcín rôznym skupinám ľudí alebo tiež nasmerovať vývoj nových vakcín optimálnym smerom. Okrem bežných reakcií tela na vakcínu, ktoré sú očakávateľné a v podstate benigne, existujú všeobecne zriedkavé nežiaduce prejavy, ktoré môžu po očkovaní nastať.

Kľúčové slová: mRNA vakcíny, COVID-19, zosilnenie vírusovej infekcie závislé od protilátok – ADE, vakcínou indukovaná trombotická trombocytopenia – VITT

Vaccine vulnerabilities: can we prevent them? - SARS-CoV-2 case study

The discovery of antibiotics by Alexander Fleming and the introduction of vaccination are undoubtedly among the most remarkable medical milestones in modern human history. In the past, humankind has managed to cope with vast pandemics of plague, smallpox and cholera, however, at the cost of the extinction of a third of Europe. We have now been facing a global SARS-CoV-2 coronavirus pandemic for more than two years, unprecedentedly in modern history, resulting in more than 6 million deaths and trillions of dollars in economic damage. However, unlike in the past, we also face different challenges, thanks to scientific and technological advances and knowledge in the life sciences. One of these is the adverse effects of vaccination arising from the nature of vaccines and the individual specificities of our immunity, which also discourages a significant proportion of the public from being vaccinated, slowing down the process of acquiring collective immunity. Understanding how our immune system responds to a virus or why and under what circumstances it responds inadequately during natural infection or vaccination can help to individualise the administration of vaccines to different groups of people or steer the development of new vaccines in an optimal direction. In addition to the body's normal reactions to a vaccine, which are expected and essentially benign, there are generally rare adverse reactions that can occur after vaccination.

Keywords: mRNA vaccines; COVID 19, antibody-dependent enhancement-ADE, vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia-VITT

NewsLab, 2022; roč. 13 (1): 42 – 46

V súčasnosti v odbornej, ale aj laickej verejnosti rezonujú informácie o aktuálne známych typoch vakcín, pričom ako prvé sa stali dostupnými tie na báze mRNA (Pfizer BioNTech, Moderna), v súčasnosti sú už dostupné aj adenovírusové (AstraZeneca, Sputnik, Johnson Johnson), inaktivované (Sinopharm) alebo peptidové vakcíny (Sinovac). Existujú pomerne presné dáta o ich efektívnej ochrane, u mnohých z nich presahujúc viac ako 90 % (proti pôvodnému wuchanskému kmeňu SARS-CoV-2), čo je výrazne viac ako minimálnych 50 %, aby vakcína mohla byť registrovaná regulačnými autoritami ako EMA (European Medicines Agency) v Európe

alebo FDA (Food and Drug Administration) v USA. Od vypuknutia pandémie v závere roka 2019 sme sa dočkali objavenia nových variantov vírusu – alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), delta (B.1.617.2) až po súčasnú pandémiu najinfekčnejšieho variantu SARS-CoV-2 omikron (BA.1 a BA.2). Vakcíny, ktoré sa začali pôvodne vyvíjať, vychádzali z genetickej informácie pôvodného kmeňa, ktorý sa rozšíril do sveta z čínskeho Wu-chanu. Medzitým sme mali na konci roku 2020 dominantne rozšírený „anglický“ variant alfa, o pol roka sme stáli pred pandémiou delta variantu, ktorý sa rozšíril z Indie a posledných pár mesiacov suverénne dominuje najinfekčnejší

1 omikron. Obrovský selekčný tlak, dlhodobá cirkulácia medzi
2 neočkovanými ľuďmi, ale aj dlhý čas, počas ktorého interaguje
3 s našim imunitným systémom, spôsobuje, že sa môžu ob-
4 javovať nové infekčnejšie varianty a sila týchto vakcín bude
5 „slabnúť“. Už aj dnes existujú dáta, že prvé úspešné vakcíny
6 Pfizer BioNTech účinkujú na nový variant omikron už len na
7 70 %⁽¹⁾. Z dlhodobého hľadiska sa preto nevyhneme výraznej
8 aktualizácii vakcín alebo aj kompletnému prekopeniu stra-
9 tégie, na čo má samotná vakcína cieľiť. Často a dlhodobo je
10 práve skloňovaná a možno až preceňovaná tvorba protilátok
11 proti SARS-CoV-2 ako hlavný cieľ vakcinácie proti kovidu, a to
12 napriek všeobecne známemu faktu, že dominantné posta-
13 venie pri boji s akoukoľvek vírusovou infekciou má správne
14 fungujúca bunková imunita. Tvorba protilátok je nepochybné
15 dôležitá pri eliminácii akéhokoľvek infekčného ochorenia,
16 ale efektívnosť získanej imunity by sa mala viac zameriavať na
17 posilnenie bunkovej imunity ako protilátkovej, ktorá je „zraniteľnejšia“
18 práve pri rýchlo sa meniacich heterológnych RNA vírusoch.
19 Molekulárna detekcia protilátok je pomerne jednoduchý proces,
20 pretože protilátky sa viažu priamo na antigény. Naproti tomu
21 T-bunky rozpoznávajú a viažu sa na procesované antigény,
22 ktoré sú vystavené na povrchu buniek známych ako bunky
23 prezentujúce antigén (APC) prostredníctvom molekúl hlavného
24 histokompatibilného komplexu (MHC). Vzhľadom na vysokú inter-
25 aj intradruhovou variabilitu molekúl peptid-MHC je meranie
26 reakcie epitopovo špecifických T-buniek veľmi náročné.
27

29 Infekcia bunky vírusom SARS-CoV-2

30 Vírusová infekcia sa začína prichytením vírusovej častice
31 k cytoplazmatickej membráne bunky. Vírusový povrchový
32 proteín S (spike) SARS-CoV-2 vírusu sa viaže na špecifický
33 ACE2 (enzým 2 konvertujúci angiotenzín) receptor. Expresia
34 a distribúcia ACE2 receptorov v tkanivách následne ovplyvňujú
35 vírusový tropizmus a jeho patogenitu. Hostiteľská membránová
36 serínová proteáza (TMPRSS2) pomáha fúzii nukleokapsidu
37 vírusu s membránou bunky, jeho vstupu do bunky a následnému
38 obnaženiu genomickej RNA. ACE2 a TMPRSS2 sú exprimované
39 hlavne v dýchacom trakte. Genóm vírusu tvorí výrazne dlhá
40 genomická RNA pozitívnej polarita, ktorá je ohraničená 5'-
41 a 3'-neprekľadanými oblasťami s *cis* transaktívujúcimi
42 elementmi dôležitými pre replikáciu. Na 5'-konci sa nachádzajú
43 dva dlhé otvorené čítacie rámce ORF 1 a, b (*open reading frame*),
44 ktoré predstavujú dve tretiny genómu. Tieto ORFs kódujú
45 15-16 neštruktúrnych proteínov. Tie sú po vstupe do bunky
46 priamo prekladané na hostiteľských ribozómoch z vírusovej
47 genomickej RNA. Vznikajú neštruktúrne proteíny, ktoré formujú
48 replikačný a transkripčný komplex (RTC), obsahujúci všetky
49 enzýmy potrebné na replikáciu, úpravu (*processing*), modifikáciu
50 (*modifying*), opravu (*proofreading*) RNA a inhibíciu včasnej
51 hostiteľskej imunitnej reakcie (interferón). RNA replikácia je
52 inicializovaná syntézou RNA vlákna negatívnej polarita, ktorý
53 je matricou pre genomickú ssRNA pozitívnej polarita. Súčasne
54 s produkciou vlákna pozitívnej polarita prebieha diskontinuálna
55 transkripcia z 3'-konca, kde z otvorených čítacích rámcov
56 vznikajú subgenomické mRNA pre štruktúrne proteíny a proteíny
57 s rôznymi doplnkovými funkciami, ktoré dokážu modifikovať
58 hostiteľskú imunitnú odpoveď a determinujú tak vírusovú
59 patogenitu. Funkcie viacerých z týchto doplnkových proteínov

61 nie sú dosiaľ známe v dôsledku chýbajúcej homológie s inými
62 proteínmi známymi pri iných koronavírusoch. Genomická ssRNA
63 pozitívnej polarita je na konci replikačného cyklu za pomoci
64 Golgiho komplexu a endoplazmatického retikula vbalovaná
65 do vírusových partikul, ktoré sa exocytózou dostávajú von z
66 bunky. Viaceré z týchto procesov predstavujú potenciálne
67 terapeutické ciele na zabránenie množenia vírusu.

68 V prvých fázach v boji proti infekcii nastupujú mechanizmy
69 vrodenej imunity. Bunka infikovaná vírusom produkuje
70 interferón gama ako prozápalový cytokín, ktorý atrahuje do
71 miesta infekcie fagocytujúce bunky (makrofágy, dendritické
72 bunky). Počas evolúcie si vírusy vyvinuli mechanizmy, ako túto
73 odpoveď účinne spomaľovať⁽²⁾.
74

75 Zosilnenie vírusovej infekcie závislé od protilátok – 76 ADE (*antibody dependent enhancement*)

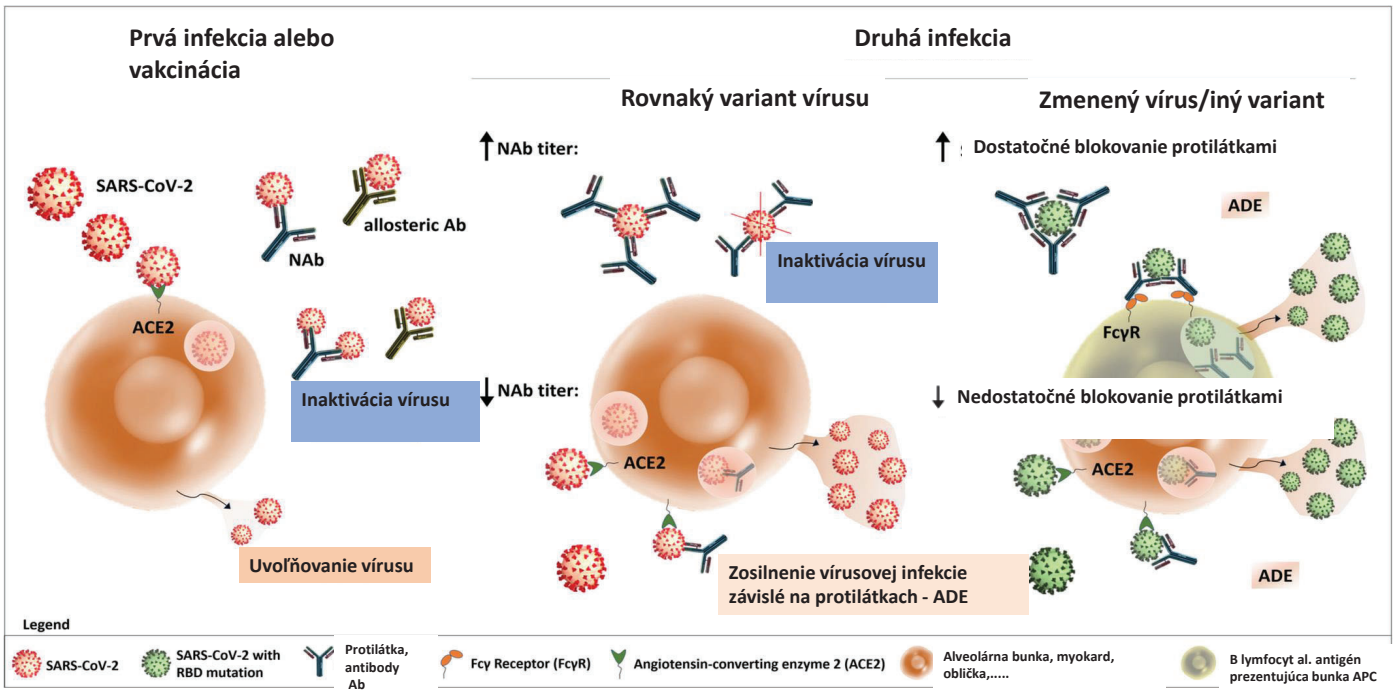
77 Na začiatku pandémie sa rozprúdila vedecká debata o naj-
78 lepšom spôsobe výroby vakcín proti COVID-19, aby sa zais-
79 tila ich účinnosť a bezpečnosť. Niektoré z týchto diskusií sa
80 zameriavali na zriedkavý fenomén, známy ako zosilnenie ví-
81 rusovej infekcie sprostredkovanou protilátkami – ADE (*anti-
82 body dependent enhancement*). ADE je potenciálne smrteľný
83 imunitný jav, ktorý bol pozorovaný pri niektorých vírusových
84 infekciách a vakcínach. Po infekcii človeka jedným sérotypom
85 vírusu štandardne vznikajú protilátky neutralizujúce vírus
86 (viažu sa na vírus a zabraňujú jeho preniknutiu do bunky),
87 ale pri opakovanej infekcii iným sérotypom tohto vírusu však
88 dochádza k vzniku protilátok, ktoré nemusia byť neutralizačné
89 alebo sa nachádzajú v suboptimálnom množstve. Aj keď
90 ADE môže vznikať rôznymi spôsobmi, asi najznámejšou je
91 cesta „trójskeho koňa“. K tomu dochádza vtedy, keď vznikajú
92 protilátky generované infekciou alebo očkovaním v minulosti,
93 ktoré však nedokážu neutralizovať vírus a po opätovnej ex-
94 pozícii patogénov ho nedokážu neutralizovať. Namiesto toho
95 pôsobia ako brána tým, že umožňujú vírusu získať vstup
96 a replikovať sa v bunkách, ktoré bežne neinfikuje (makrofágy,
97 dendritické bunky). Tieto bunky namiesto toho, aby vírusy eli-
98 minovali, načo primárne slúžia, naopak, pohltia vírus, ten sa
99 v nich začne množiť a navyše sa krvou roznáša ďalej do tela.
100 To prispieva k rýchlemu šíreniu infekcie a nežiaducim imu-
101 nitným reakciám, čo ďalej zhoršuje priebeh ochorenia. ADE
102 sa môže vyskytnúť aj vtedy, ak sú neutralizačné protilátky
103 len v nízkych hladinách, ktoré nechránia pred infekciou. Na-
104 miesto toho môžu vytvárať imunitné komplexy s vírusovými
105 časticami, čo následne vedie k zhoršeniu ochorenia⁽³⁾.
106

107 Klasický príklad ADE v štýle trójskeho koňa je vírus spôso-
108 bujúci horúčku dengue (RNA flavivírus). Tento vírus existuje
109 v štyroch sérotypoch. Tie sú od seba dostatočne odlišné, tak-
110 že predchádzajúca infekcia jedným z nich nedáva vznik pro-
111 tilátkam neutralizujúcim vírus, ktoré by dostatočne chránili
112 pred iným sérotypom.

113 V roku 2016 bola vyvinutá vakcína proti horúčke dengue
114 na ochranu pred všetkými štyrmi sérotypmi, ktorá bola poda-
115aná 800 000 deťom na Filipínach. Medzi deťmi, ktoré boli oč-
116kované a neskôr vystavené horúčke dengue divokého typu,
117viacero zomrelo, pravdepodobne na závažné následky ADE⁽⁴⁾.
118

119 V 60. rokoch minulého storočia sa ADE objavil v súvislosti
120 s inaktivovanými vakcínami proti respiračnému syncytiálnemu
vírusu RSV (RNA pneumovírus), pri ktorom sa u detí, ktoré
dostali očkovaciu látku vyvinulo závažnejšie ochore-

Obrázok 1. Potenciálne cesty ADE (prevzaté z anglického originálu Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. Cytometry A. 2020 Jul;97(7):662-667. doi: 10.1002/cyto.a.24047. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32506725; PMCID: PMC7300451.)



nie RSV, keď sa neskôr v komunite stretli s divým kmeňom vírusu. Zomrelo niekoľko detí. Vakcína bola spojená s tvorbou imunokomplexov, ktoré spôsobovali obštrukciu pľúc a zhoršili priebeh ochorenia, čo do značnej miery zastavilo vývoj vakcíny proti RSV. Podobne sa prípady ADE vyskytli aj pri inaktivovanej očkovacej látke proti osýpkam⁽⁵⁾. Doteraz neboli hlásené žiadne prípady ADE v súvislosti s vakcínami proti COVID-19. Obavy sa však opäť začali objavovať s príchodom nových variantov vírusov, kde by pôvodné vakcíny nemuseli účinne pokrývať novšie varianty a, naopak, mohli by ešte potenciovat ADE. Tento mechanizmus sa spomína napríklad v súvislosti s multiorgánovým zápalovým syndrómom u detí, ktoré dostali protilátky od matky. Jednou z výnimiek môže byť aj inaktivovaná celobunková vakcína vyvinutá v Číne (Sinopharm). Táto vakcína tiež používa kamenec ako adjuvans, ktorý bol použitý vo vakcínach proti osýpkam a RSV, ktoré spôsobovali ADE v šesťdesiatych rokoch minulého storočia.

Napriek vážavosti ohľadom relatívnej novosti mRNA a adenovírusových vektorových vakcín majú tieto vakcíny v skutočnosti lepší bezpečnostný profil z hľadiska ADE ako staršie typy vakcín z minulosti.

Vakcínou indukovaná trombotická trombocytopénia (VITT) po podaní vektorovej DNA vakcíny

Imunitná trombotická trombocytopénia (VITT) je závažnou komplikáciou očkovania, ktorú nie je možné predvídať ani jej predchádzať. VITT je charakterizovaný súčasnou prítomnosťou dvoch stavov: trombózy (často na neobvyklých miestach, ako sú mozgové žily alebo splachnické žily) a trombocytopénie. Keď sa u pacienta objaví pretrvávajúca bolesť hlavy, neurologické príznaky, bolesti brucha, dysp-

noe alebo bolesti/otlaky končatín začínajúce sa 5 – 30 dní po očkovaní, musí sa zmerať počet trombocytov, hodnoty D-diméru a vykonať potrebné zobrazovacie vyšetrenie na trombózu⁽⁶⁾.

V súvislosti s podávaním vektorových vakcín (AstraZeneca, Johnson & Johnson) sa objavilo niekoľko prípadov život ohrozujúcich trombembolytických a trombocytopenických príhod väčšinou u mladých žien s mediánom veku 36 rokov (21 – 49) jeden až dva týždne po vakcinácii, čo výrazne prispelo k zníženiu „popularity“ tejto vakcíny a dokonca až k zastaveniu jej podávania vo viacerých krajinách, Slovensko nevyvímajúc. Detailným štúdiom možnej príčiny sa zistilo, že patofyziologický mechanizmus by mohol byť podobný ako pri heparínom indukovanej trombocytopénii (HIT-heparin induced thrombocytopenia). Voľná záporne nabitá DNA vo vakcíne sa viaže na trombocyty, čo môže aktivovať protilátky proti doštičkovému faktoru 4 (PF-4). Takéto protilátky časť ľudí najskôr má (ľudia po operácii srdca, liečba heparínom z rôznych dôvodov), výsledkom čoho môže dôjsť k aktivácii trombocytov a k spusteniu koagulačnej kaskády vedúcej k trombotickej trombocytopénii indukovanej vakcínou analogicky ako pri trombocytopénii indukovanej heparínom (HIT). Komerčné testy ELISA, ktoré detegujú prítomnosť protilátok PF-4 sú široko dostupné a mohli by pomôcť v identifikácii pacientov, pre ktorých nie je tento typ vakcíny vhodný. Z nedávnej správy v časopise Journals of the American College of Cardiology (JACC) vyplýva, že trombóza mozgových žíl sa vyskytla u 3,6 na milión ľudí po vakcíne AstraZeneca a u 0,9 na milión ľudí po vakcíne Johnson & Johnson. Na porovnanie, výskyt trombózy mozgových žíl sa odhaduje na 207 prípadov na milión pacientov hospitalizovaných po očkovacej látke proti COVID-19 a 2,4 prípadu na milión pacientov v cel-

kovej populácii. Treba však zdôrazniť, že riziko úmrtia a závažných následkov po COVID-19 (vrátane trombózy) oveľa prevyšuje malé riziko VITT⁽⁷⁾.

Postvakcinačná myokarditída a perikarditída

Niekoľko štúdií zaznamenalo vyšší výskyt myokarditídy (MK) a perikarditídy (PK) po podaní mRNA vakcín (Moderna) alebo BNT162b2 (Pfizer BioNTech) u mladých mužov. Myokarditída a perikarditída sú zápalové ochorenia srdca. Prejavujú sa najmä dýchavičnosťou, bolesťou na hrudníku a prudkým tlkotom srdca, ktorý môže byť nepravidelný. V jednej rozsiahlej štúdií zaznamenali 411 prípadov MK a PK z 15 148 369 ľudí vo veku od 18 do 64 rokov. Medzi mladými mužmi vo veku 18 – 24 rokov bola incidencia komplikácií MK a PK po druhej dávke 1,71 (Pfizer BioNTech) a 2,17 (Moderna) na 100 000 ľudí v danej vekovej skupine, čiže mierne v neprospech vakcíny Moderna, ale nie štatisticky významne. Tieto negatívne prejavy sa dostavili približne týždeň po druhej vakcinácii a nasledovalo ochorenie väčšinou s benigným priebehom a krátkou hospitalizáciou⁽⁸⁾. Iná menšia štúdia potvrdzuje rovnaké závery v prípade podania mRNA vakcín, ale s nezanedbateľným trendom vyššieho výskytu MK a PK u mužov a žien aj vo vyšších vekových skupinách⁽⁹⁾. Na základe týchto vedeckých poznatkov odporučila EMA zaradiť myokarditídu a perikarditídu na zoznam negatívnych vedľajších prejavov po podaní mRNA vakcín. Podľa údajov na stránkach ŠÚKL (Štátny ústav pre kontrolu liečiv) bolo niekoľko prípadov postvakcinčného zápalového ochorenia srdca hlásených aj na Slovensku.

Reaktivácia vírusu kiahní (Varicella zoster, VZV)

Z viacerých krajín boli hlásené sporadické prípady (okolo 100) reaktivácie vírusu Varicella zoster (DNA alfa herpesvírus) približne týždeň po podaní rôznych vakcín proti ochoreniu COVID-19. Približne 13 % z tejto skupiny tvorili pacienti s autoimunitným ochorením, najčastejšie s reumatoidnou artritídou, 10 % boli pacienti užívajúci imunosupresívnu liečbu (prednizón, JAK inhibítory), hypertenzia bola najčastejšia komorbidity u 18 % pacientov a zvyšok skupiny predstavovala imunokompetentná väčšina. Dve tretiny pacientov dostali vakcínu na báze mRNA (Pfizer BioNTech, Moderna) ani jeden prípad nebol opísaný v súvislosti s jednodávkovou vakcínou Janssen od firmy Johnson. Počas trvania klinických štúdií sa neobjavil ani jediný prípad reaktivácie latentného VZV. U viac ako polovice pacientov došlo k reaktivácii po prvej dávke vakcíny. Herpes zoster ako kožné bolestivé ochorenie s bolestivým výsevom vodnatých vyrážok na koži je spôsobené reaktiváciou neurotrofného vírusu VZV (Varicella zoster virus VZV, ľudský herpesvírus 3, HHV3), ktorý pretrváva v latentnej forme v dorzálnych nervových gangliách po prekonaní primoinfekcie varicellou, ľudovo ovčím kiahňami. K reaktivácii obyčajne dochádza, keď zlyhajú imunologické mechanizmy, hlavne bunková imunita kontrolujúca vírusovú latenciu. Hlavnými rizikovými faktormi je starnutie imunitného systému s pokročilým vekom, imunosupresívna liečba, imunokompromitujúce ochorenie, napr. HIV alebo automimunitné ochorenie. Očkovanie sa doteraz nepovažovalo za potenciujúci faktor, hoci extrémne zriedkavé prípady boli opísané aj pri podaní vakcín proti chrípke, besnote a hepatitíde A. Bunková imunita hrá dôležitú úlohu v prevencii reaktivácie VZV.

Pokles bunkami sprostredkovanej imunity s vekom alebo s poklesom VZV špecifických T-buniek narúša imunitný dohľad a zvyšuje riziko reaktivácie.

Závažný priebeh ochorenia COVID-19, ale aj iného vírusového ochorenia je často spojený s výrazným poklesom T-lymfocytov alebo jednoducho „vyhorením“ T-buniek, špecificky CD4+ a CD8+, čo vedie k stavu označovanému ako lymfopénia, čo môže potenciálne viesť k reaktivácii vírusu⁽¹⁰⁾.

Na druhej strane stimulácia imunitného systému vakcínou by mala, naopak, viesť k silnej T-bunkovej odpovedi, ktorá pretrváva dlhý čas. Pre tento paradox sa objavila presvedčivá hypotéza, ktorá naznačuje, že CD8+ bunky špecifické pre VZV nie sú dočasne schopné kontrolovať latentný VZV po masívnom presune naivných CD8+ buniek v rámci očkovania proti SARS-CoV-2. Ďalším potenciálne vysvetľujúcim mechanizmom môže byť aktivácia vrodenej imunity cez *toll like* receptory (TLR), ktorá sa často podieľa na procese reaktivácie herpetických vírusov ako udržiavacieho mechanizmu v hostiteľovi. Najmä narušenie expresie TLR medzi očkovanými jedincami bolo spojené s výraznou indukciou tvorby interferónu typu I (IFN) a prozápalových cytokínov, ktoré aj keď podporujú T-bunkovú aktiváciu a iniciujú odpoveď pamätových B-buniek na vylučovanie protilátok, môžu zároveň negatívne modulovať expresiu antigénu, pričom potenciálne prispievať k reaktivácii VZV⁽¹¹⁾.

Postvakcinačný Guillainov-Barrého syndróm

V súvislosti s očkovaním vektorovou (AstraZeneca) aj mRNA (vakcínou Pfizer BioNTech) proti kovidu sa začali objavovať sporadické prípady rozvoja Guillainovho-Barrého syndrómu (GBS) v krátkom čase po vakcinácii. GBS je akútna periférna neuropatia spôsobená autoimunitnou odpoveďou jedinca po predchádzajúcej infekcii gastrointestinálneho alebo respiračného traktu. Ochorenie je zriedkavé a objavuje sa približne u 1 až 2 ľudí na 100 000, pričom dve tretiny majú históriu infekčného ochorenia. Doposiaľ bolo ochorenie opísané v súvislosti s infekciou *Campylobacter jejuni*, EBV, CMV, *Mycobacterium pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, vírusom hepatitídy E a zika vírusom⁽¹²⁾. Podľa najnovších informácií sa môže vyvinúť GBS aj u pacientov po prekonaní ochorenia COVID-19, prekvapujúco relatívne častejšie u mužov s miernym priebehom bez známkov pneumónie, dokonca asymptomatických pacientov. K dnešnému dňu bolo opísaných niekoľko desiatok prípadov GBS v súvislosti s očkovaním. Elektrodiagnostická klasifikácia GBS po COVID-19 bola vo väčšine prípadov demyelinizačného typu nasledovaná axonálnym typom GBS⁽¹³⁾.

Pravdepodobný patofyziologický mechanizmus je založený na molekulárnom mimikry, keď protilátky vytvorené proti infekčnému agensu začnú rozpoznávať telu vlastné štruktúry, v tomto prípade myelínový obal nervovej bunky.

Podakovanie:

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Závažné civilizačné ochorenia a COVID-19, kód ITMS: 313011AVH7, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):494-496. doi: 10.1056/NEJMc2119270. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34965358; PMCID: PMC8757569.
2. Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, Mishra GC, Srivastava RK. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *Int Rev Immunol*. 2021 Feb 27;1-36. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600. Epub ahead of print. PMID: 33641587; PMCID: PMC7919479.
3. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*. 2020 Feb 14;94(5):e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19. PMID: 31826992; PMCID: PMC7022351.
4. Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A*. 2020 Jul;97(7):662-667. doi: 10.1002/cyto.a.24047. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32506725; PMCID: PMC7300451.
5. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol*. 2018 Dec 5;9:2991. doi: 10.3389/fmicb.2018.02991. PMID: 30568643; PMCID: PMC6290032.
6. Iba T, Levy JH, Warkentin TE. Recognizing Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Crit Care Med*. 2022 Jan 1;50(1):e80-e86. doi: 10.1097/CCM.0000000000005211. PMID: 34259661; PMCID: PMC8670081.
7. Bikdeli B, Chatterjee S, Arora S, Monreal M, Jimenez D, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Elkind MSV, Piazza G. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the U.S. Population, After Adenovirus-Based SARS-CoV-2 Vaccination, and After COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 27;78(4):408-411. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.001. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116145; PMCID: PMC8186447.
8. Wong HL, Hu M, Zhou CK, Lloyd PC, Amend KL, Beachler DC, Secora A, McMahon-Walraven CN, Lu Y, Wu Y, Ogilvie RP, Reich C, Djibo DA, Wan Z, Seeger JD, Akhtar S, Jiao Y, Chillarige Y, Do R, Hornberger J, Obidi J, Forshie R, Shoaibi A, Anderson SA. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet*. 2022 Jun 11;399(10342):2191-2199. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00791-7. PMID: 35691322; PMCID: PMC9183215.
9. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun*. 2022 Jun 25;13(1):3633. doi: 10.1038/s41467-022-31401-5. PMID: 35752614; PMCID: PMC9233673.
10. van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. *Int J Infect Dis*. 2021 Oct;111:169-171. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.048. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34428545; PMCID: PMC8379763.
11. Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsonis G, Kechagias KS. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines (Basel)*. 2021 Sep 11;9(9):1013. doi: 10.3390/vaccines9091013. PMID: 34579250; PMCID: PMC8471236.
12. Rao SJ, Khurana S, Murthy G, Dawson ET, Jazebi N, Haas CJ. A case of Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021 Sep 20;11(5):597-600. doi: 10.1080/20009666.2021.1954284. PMID: 34567447; PMCID: PMC8462911.
13. Kim JE, Min YG, Shin JY, Kwon YN, Bae JS, Sung JJ, Hong YH. Guillain-Barré Syndrome and Variants Following COVID-19 Vaccination: Report of 13 Cases. *Front Neurol*. 2022 Jan 27;12:820723. doi: 10.3389/fneur.2021.820723. PMID: 35153993; PMCID: PMC8833101.

RNDr. Michaela Hýblová, PhD,
MEDIREX GROUP ACADEMY, Bratislava
 Galvaniho 17/C, 821 04 Ružinov
 e-mail: michaela.hyblova@medirex.sk