



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μελέτη κινητικής αντισωμάτων κατά του SARS-Cov-2 σε
εμβολιασμένο πληθυσμό:**

Αναδρομική μελέτη και παρατηρήσεις.

POST GRADUATE THESIS

**Study of antibody kinetics against SARS-Cov-2 in vaccinated population:
Retrospective study and observations.**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Βασίλειος Γιαννούλης
Vasileios Giannoulis

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Σωτήριος Φόρτης
Sotirios Fortis

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Study of antibody kinetics against SARS-Cov-2 in vaccinated population:
Retrospective study and observations.**

Vasileios Giannoulis
dml20025
giavasilio@gmail.com

FIRST SUPERVISOR
SOTIRIOS FORTIS

SECOND SUPERVISOR
HARA GEORGATZAKOU

THIRD SUPERVISOR
ANASTASIOS KRIEMBARDIS

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 10/2/2023

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

2^{ος} Εξεταστής Χαρά Γεωργατζάκου

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Βασίλειος Γιαννούλης του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 20025 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

Βασίλειος Γιαννούλης

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα μου κύριο Σωτήριο Φόρτη για την πρόθυμη και γεμάτη ευγένεια υποστήριξη του, τόσο στην εύρεση του θέματος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας όσο και καθ' όλη την διάρκεια διενέργειας της μελέτης. Να ευχαριστήσω επίσης θερμά την προϊσταμένη παραϊατρικού προσωπικού του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών και δική μου προϊσταμένη Κα Παύλου Ευθυμία για την αμέριστη βοήθεια, στήριξη και εμπιστοσύνη που μου χάρισε από την έναρξη του κύκλου σπουδών μου στο παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα, έως την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Χρήστο Καμπόλη Ιατρό Πνευμονολόγο –Φυματιολόγο και Επιμελητή Α΄ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου για την βοήθεια του στην συλλογή δεδομένων σχετικά με τον χρόνο νόσησης και νοσηλείας των ατόμων στη μελέτη, την στήριξή του στην επεξεργασία των δεδομένων και την βοήθειά του στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Αφιερώσεις

Στους συμφοιτητές μου που γνώρισα αυτά τα 2 χρόνια, για την αλληλοβοήθεια και τη σύμπνοια στην πορεία περάτωσης του κύκλου σπουδών μας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Με την εκδήλωση της πανδημίας που προκάλεσε ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 οι νοσοκομειακές δομές υγείας αποτέλεσαν την έσχατη γραμμή άμυνας απέναντι στην νόσο COVID-19 αντιμετωπίζοντας τα πιο σοβαρά περιστατικά. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της διάγνωσης και περίθαλψης των νοσούντων στην χώρα μας και παγκοσμίως δέχτηκαν την μεγαλύτερη πίεση της νέας πραγματικότητας που προέκυψε. Αισίως με την έγκριση και διάθεση του πρώτου εμβολίου έναντι του νέου κορωνοϊού στο τέλος του έτους 2020 μπόρεσαν να είναι ο πρώτος, κατά προτεραιότητα, πληθυσμός που εμβολιάστηκε, ισχυροποιώντας την θέση τους απέναντι στη νόσο.

Σκοπός: Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αναδρομική καταγραφή και ανάλυση της ανοσολογικής απόκρισης μετά τον εμβολιασμό σε άτομα που εργάζονται στο χώρο της Υγείας. Σκοπός της είναι να μελετήσει πως αυτή η απόκριση αντικατοπτρίζεται στην κινητική των SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων στο αίμα έναντι της πρωτεΐνης ακίδας (spike protein) του SARS-CoV-2.

Μέθοδος: Η μελέτη είναι αναδρομική, θα χρησιμοποιηθούν αποτελέσματα ελέγχου τιμών ανοσοσφαιρινών IgG, που προκλήθηκαν μετά από τον εμβολιασμό, σε δείγματα ορού που πάρθηκαν από το προσωπικό του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Η περίοδος που πραγματοποιήθηκαν οι δειγματοληψίες είναι από 15/02/2021 έως 22/06/2022. Τα δείγματα ορού έχουν παραληφθεί από άτομα που έχουν λάβει μια ή περισσότερες δόσεις από τα εμβόλια BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1-S (Oxford/AstraZeneca) και JNJ-78436735 (J&J/Janssen).

Αποτελέσματα: Βρέθηκε ότι οι τίτλοι των SARS-CoV-2 IgG έναντι της πρωτεΐνης S του ιού SARS-CoV-2 έπειτα από εμβολιασμό ακολούθησαν δυο κορυφώσεις τιμών. Η πρώτη κορύφωση παρατηρήθηκε μετά την 2^η δόση του εμβολίου σε μετρήσεις που έγιναν εντός δύο μηνών. Η δεύτερη μετά την 3^η δόση του εμβολίου - έως δυο μήνες έπειτα - όπου παρατηρήθηκαν οι μεγαλύτεροι τίτλοι στο σύνολο των μετρήσεων. Δεν βρέθηκε να υπάρχει διαφορά στην κινητική ανάμεσα στα δύο φύλα. Βρέθηκε ότι η ηλικία επηρεάζει την κινητική των αντισωμάτων. Στις νεότερες ηλικίες παρατηρήθηκε υψηλότερος τίτλος IgG σε σχέση με τους πιο ηλικιωμένους. Σε όσους νόσησαν πριν τον εμβολιασμό παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές IgG μετά την πρώτη δόση που διατηρήθηκαν υψηλές και μετά την 2^η δόση, σε σχέση με τους υπόλοιπους που είτε δεν νόσησαν είτε νόσησαν μετά

τον εμβολιασμό τους. Τέλος το 8% όσων νόσησαν πριν τον εμβολιασμό χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε νοσοκομείο ενώ σε όσους νόσησαν μετά τον εμβολιασμό νοσηλεία χρειάστηκε το 1,5 %.

Συμπεράσματα: Σε όσους νόσησαν πριν του εμβολίου έστω και η μία δόση τους παρείχε ισχυρή ανοσοποίηση ισάξια της προστασίας των δυο δόσεων σε μη νοσήσαντες. Είναι αναγκαίο να υπάρχει ο εμβολιασμός στους εργαζόμενους στο χώρο της υγείας εφόσον βοηθά στην αποφυγή σοβαρότερης νόσησης. Υπάρχει ανάγκη έρευνας της κινητικής των αντί S αντισωμάτων σε βάθος χρόνου και εκτίμηση της προστασίας που προσφέρουν απέναντι στις νέες παραλλαγές του SARS-CoV-2.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, SARS-CoV-2, mRNA, Εμβόλιο, IgG Abs

Abstract

Introduction: With the outbreak of the pandemic caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, health care systems became the last line of defense against the disease COVID-19. Those working in the field of diagnosis and care of the patients were under the greatest pressure of the new reality that has emerged in our country and worldwide. Hopefully, with the approval and availability of the first vaccine against the new coronavirus at the end of the year 2020, they were able to be the first population to be vaccinated, in priority, in order to strengthen their position in their fight against the disease.

Purpose: The main objective of the present study is the retrospective recording and analysis of the post-vaccination immune response in healthcare workers, as reflected in the kinetics of IgG neutralizing antibodies in the blood against SARS-CoV-2 spike protein.

Method: The study is retrospective and will use results of IgG immunoglobulin levels, induced after vaccination, in serum samples taken from the health care workers of the "Hippocrates" Hospital of Athens. The sampling period is from 15/02/2021 to 22/06/2022. Serum samples have been obtained from individuals who have received one or more doses of BNT162b2(Pfizer-BioNTech), mRNA-1273(Moderna), ChAdOx1-S(Oxford/AstraZeneca) and JNJ-78436735(J&J/Janssen) vaccines.

Results: We found that neutralizing IgG titers against spike protein of SARS-CoV-2 after vaccination followed two peaks of values. The first peak was observed after the 2nd dose of the vaccine in measurements taken within two months. The second after the 3rd dose of the vaccine, up to two months later, where there were observed the highest titers of all measurements. No difference in kinetics was found between the two sexes. Age was found to influence the kinetics of anti-S antibodies. Higher IgG titer was observed in the younger ages than in the older ones. In those who had COVID-19 before vaccination, higher IgG values were observed after the first dose and remained high after the 2nd dose compared to the rest individuals who either did not get sick or got sick after their vaccination. Finally, 8% of those who get infected before vaccination had to be hospitalized, while 1.5% of those who get infected after vaccination needed hospitalization.

Discussion: To those who were infected before the vaccine the first dose provided a strong immune response equal to the response of the second dose in naive participants. Vaccination seemed to be necessary for health care workers as it helps to avoid a more

severe illness. There is a need to investigate the kinetics of anti-S antibodies over time and assess the protection they provide against new variants of SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, mRNA, Vaccine, IgG Abs

Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract	ix
Κατάλογος Γραφημάτων	xiii
Κατάλογος Πινάκων.....	xiv
Κατάλογος Εικόνων	xv
Συντομογραφίες	xvi
Πρόλογος	1
1. Θεωρητικό μέρος	3
1.1 Εισαγωγή	3
1.2 Η εμφάνιση της ασθένειας COVID-19.....	3
1.2.1 Οι κορωνοϊοί.....	4
1.2.2 Δομή των κορωνοϊών	4
1.3 Επιδημιολογία	6
1.3.1 Μετάδοση.....	7
1.3.2 Νοσηρότητα του SARS-CoV-2.....	8
1.3.3 Κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά της COVID-19.....	10
1.4 Ανοσιακή απόκριση.....	12
1.4.1 Παραγωγή αντισωμάτων έπειτα από λοίμωξη COVID-19.....	12
1.4.2 Εμβόλια.....	12
2. Πειραματικό μέρος.....	22
2.1 Σκοπός.....	22
2.2 Μέθοδος.....	22
2.2.1 Συλλογή δειγμάτων	22
2.2.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων	23
3. Αποτελέσματα	24
3.1 Νόσηση στο προσωπικό του νοσοκομείου	24
3.2 Κινητική αντισωμάτων	27
3.2.1 Μέτρηση αντισωμάτων και συσχέτιση με το φύλο.....	30
3.2.2 Κινητική αντισωμάτων ανάλογα με την ηλικία.....	32

3.2.3 Κινητική αντισωμάτων ανάλογα με την περίοδο νόσησης	36
3.3 Αποτελεσματικότητα εμβολίου έναντι σοβαρής νόσησης και όφελος για τους εργαζόμενους.	42
4. Συμπεράσματα	44
Αναφορές.....	47

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1: Ποσοστό εμβολιασμού του προσωπικού με τα αντίστοιχα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2.	24
Γράφημα 2: Ποσοστό νόσησης του νοσοκομειακού προσωπικού από COVID-19.	25
Γράφημα 3: Ποσοστό νόσησης από COVID-19 του πληθυσμού που μελετήθηκε.	25
Γράφημα 4: Αριθμός ατόμων που δεν νόσησαν από COVID-19 και ατόμων που νόσησαν από COVID-19 πριν ή μετά τον εμβολιασμό και διαχωρισμός τους με βάση το φύλο.....	26
Γράφημα 5: Μέση ηλικία σε νοσήσαντες και μη νοσήσαντες από COVID-19.	27
Γράφημα 6: Επίπεδα αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία που μελετήθηκαν.	29
Γράφημα 7: Σύγκριση επιπέδων αντισωμάτων IgG στα διαφορετικά χρονικά σημεία, 2 μήνες και 6 μήνες μετά την 2 ^η και 3 ^η δόση του εμβολίου.	29
Γράφημα 8: Επίπεδα IgG αντισωμάτων σε άνδρες και γυναίκες στα έξι διαφορετικά χρονικά σημεία που μελετήθηκαν.	31
Γράφημα 9: Επίπεδα αντισωμάτων πριν τη 2 ^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη..	33
Γράφημα 10: Επίπεδα αντισωμάτων μετά τη 2 ^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη.	34
Γράφημα 11: Επίπεδα αντισωμάτων μετά τη 2 ^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη.	34
Γράφημα 12: Επίπεδα αντισωμάτων δύο μήνες μετά τη 3 ^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη..	35
Γράφημα 13: Επίπεδα αντισωμάτων έξι μήνες μετά τη 3 ^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη..	35
Γράφημα 14: Κινητική επιπέδων αντισωμάτων ανάλογα με νόσηση πριν, μετά τον εμβολιασμό ή χωρίς νόσηση στα 5 χρονικά σημεία μετρήσεων.	37
Γράφημα 15: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (πριν τη 2 ^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης.....	38
Γράφημα 16: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (δύο μήνες μετά τη 2 ^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης..	39
Γράφημα 17: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (έξι μήνες μετά τη 2 ^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης..	40
Γράφημα 18: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (εννέα μήνες μετά τη 2 ^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης..	40
Γράφημα 19: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (δύο μήνες μετά τη 3 ^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης.	41
Γράφημα 20: Αριθμός ατόμων και ποσοστά αυτών που χρειάστηκαν ή όχι νοσηλεία και κατηγοριοποίηση ανάλογα με τη χρονική στιγμή νόσησης τους (πριν ή μετά τον εμβολιασμό).	43

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Ποσοστά νόσησης από COVID-19 πριν και μετά τον εμβολιασμό.....	25
Πίνακας 2: Ποσοστό νόσησης από SARS-CoV-2 στα δύο φύλα.....	26
Πίνακας 3: Ποσοστό νόσησης με βάση την ηλικία.	27
Πίνακας 4: Κινητική αντισωμάτων στα μετρούμενα διαστήματα.....	28
Πίνακας 5: Περιγραφικός πίνακας επιπέδων IgG αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία που μελετήθηκαν και κατηγοριοποίηση με βάση το φύλο των συμμετεχόντων στη μελέτη.....	30
Πίνακας 6: Περιγραφικός πίνακας επιπέδων IgG αντισωμάτων σε 5 χρονικά σημεία με βάση την ηλικιακή κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων στη μελέτη.....	33
Πίνακας 7: Περιγραφή μετρήσεων IgG αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία με βάση της ομαδοποίησης σε νοσήσαντες πριν και μετά εμβολίου και στους μη νοσήσαντες.	41

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Δομή του SARS-CoV-2.....	6
Εικόνα 2: Έκφραση της ACE2 στους διάφορους ιστούς του σώματος.	9
Εικόνα 3: Τα είδη των εμβολίων.	14
Εικόνα 4: Ανοσιακή απόκριση στα διάφορα είδη εμβολίων για COVID-19.	14
Εικόνα 5: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των RNA εμβολίων..	16
Εικόνα 6: Όχημα μεταφοράς mRNA στο εμβόλιο της Pfizer-BioNTech BNT162b2.	17

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ACE 2	Angiotensin Converting Enzyme 2	Ένζυμο μετατροπής Αγγειοτενσίνης 2
ALT	Alanine Amino-Transferase	Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας
AST	Aspartate Aminotransferase	Αμινοτρανφεράση Ασπαρτικού Οξέως
CDC	Center of Disease Control	Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	Ασθένεια Κορωνοϊού 2019
CRP	C-Reactive Protein	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase 4	Διπεπτιδυλική Πεπτιδάση 4
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
HCoV	Human Coronaviruse	Ανθρώπινος Κορωνοϊός
IFN γ	γ -Interferon	Ιντερφερόνη - γ
Ig	Immunoglobulin	Ανοσοσφαιρίνη
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη
LDH	Lactate Dehydrogenase	Γαλακτική Αφυδρογονάση
LNPs	Lipid Nano Particles	Νανოსωματίδια λιπιδίων
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome - Coronavirus	Κορωνοϊός Αναπνευστικού Συνδρόμου Μέσης Ανατολής
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	Αγγελιοφόρο Ριβονουκλεϊκό Οξύ
nAbs	Neutralizing Antibodies	Εξουδετερωτικά Αντισώματα
PEG	Poly-Ethylene Glycol	Πολυαιθυλενογλυκόλη
RBD	Receptor Binding Domain	Περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου Τύπου 2
ssRNA	Single-Stranded Ribonucleic Acid	Μονόκλωνο Ριβονουκλεϊκό Οξύ

TMPRSS2	Transmembrane Protease Serine Type 2	Διαμεμβρανική Πρωτεάση Σερίνης Τύπου 2
TNF	Tumor Necrosis Factor	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων
VLPs	Virus-Like Particles	Ιόμορφα Σωματίδια
WBCs	White Blood Cells	Λευκά Αιμοσφαίρια
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Πρόλογος

Στη παρούσα διπλωματική εργασία έγινε ανάλυση των επιπέδων των IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 σε εμβολιασμένο υγειονομικό προσωπικό έπειτα από τον εμβολιασμό τους με τα εμβόλια BNT162b2 της Pfizer-BioNTech, mRNA-1273 της Moderna, ChAdOx1-S της Oxford/AstraZeneca και JNJ-78436735 της J&J/Janssen. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε έξι χρονικά σημεία με το πρώτο σημείο μέτρησης να είναι πριν τη δεύτερη δόση και τα υπόλοιπα πέντε μετά την 2^η και 3^η δόση του εμβολίου σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα. Στόχος ήταν η μελέτη των επιπέδων των αντισωμάτων με τη πάροδο του χρόνου και πιθανές διαφορές τους σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και την πιθανή νόσηση που προηγήθηκε του εμβολιασμού. Μελετήθηκε επίσης, εάν ο εμβολιασμός λειτούργησε ως παράγοντας μείωσης της πιθανότητας σοβαρής κλινικής εξέλιξης στους ασθενείς από COVID-19.

Στο πρώτο κεφάλαιο, περιγράφεται η εμφάνιση της νέας νόσου COVID-19 και του ιού SARS-CoV-2 που την προκάλεσε. Αναφέρονται τα είδη, η δομή και η επιδημιολογία των κορωνοϊών που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Παρέχονται πληροφορίες για τον τρόπο μετάδοσης, την συμπτωματολογία και την κλινική εικόνα που εμφανίζει ο ασθενής που νοσεί από COVID-19. Παρουσιάζονται επίσης η ανοσιακή απόκριση του οργανισμού έπειτα από λοίμωξη COVID-19 και τα είδη εμβολίων που αναπτύχθηκαν στην προσπάθεια ανακοπής της πανδημίας. Γίνεται εκτενής αναφορά στα νέες τεχνολογίας mRNA εμβόλια που ανέπτυξαν οι δυο εταιρίες Pfizer και Moderna και παρουσιάζεται η πορεία των δοκιμών που υποβλήθηκαν έως την έγκριση της κυκλοφορίας τους.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, παρουσιάζονται ο σκοπός και η μέθοδος συλλογής και ανάλυσης των δειγμάτων της μελέτης. Στο τρίτο κεφάλαιο, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και η ανάλυση των επιπέδων των αντί-S IgG αντισωμάτων που προήλθαν μετά τον εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2. Η ανάλυσή και σύγκριση των τιμών γίνεται σε συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία και μεταξύ των ατόμων που νόσησαν πριν τον εμβολιασμό, μετά τον εμβολιασμό και αυτών που δεν νόσησαν. Γίνεται επίσης αναφορά στο ποσοστό νόσησης ανάμεσα στα δυο φύλα και παρουσιάζονται οι διαφορές συχνότητας νόσησης ανάλογα με την ηλικία των ατόμων. Στο τέλος του κεφαλαίου εξετάζεται το όφελος που υπήρξε από τον εμβολιασμό στο σύνολο των συμμετεχόντων.

Κλείνοντας, στο τέταρτο και τελευταίο κεφάλαιο γίνεται μια συνοπτική ανακεφαλαίωση των αποτελεσμάτων με παρουσίαση των συμπερασμάτων που εξάγονται από αυτά.

1. Θεωρητικό μέρος

1.1 Εισαγωγή

Με την εμφάνιση του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 στο τέλος του 2019 (1) και της πανδημίας που προκάλεσε, υπήρξε η ανάγκη άμεσης και αποτελεσματικής καταπολέμησης του. Στην πρώτη γραμμή αυτής της προσπάθειας υπήρξε η δημιουργία ενός αποτελεσματικού εμβολίου καθώς και η κατανόηση της ανοσολογικής απόκρισης που θα προκαλούσε. Η γλυκοπρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 υπεύθυνη για την προσκόλληση του ιού στα ανθρώπινα κύτταρα υπήρξε ο κύριος στόχος μελέτης για την δημιουργία εμβολίου λόγω της υψηλής ανοσογονικότητάς της (2, 3). Εμβόλια ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης, αδρανοποιημένου ιού, ιικού φορέα DNA και εμβόλια βασισμένα σε mRNA αναπτύχθηκαν (4), με αυτά του mRNA να διαφαίνονται ως η πιο πολλά υποσχόμενη λύση. Είχαν τη δυνατότητα να παραχθούν άμεσα, σε μαζικές ποσότητες, χωρίς την ανάγκη κυτταροκαλλιέργειας και με δυνατότητες γρήγορης αναβάθμισης σε περίπτωση μετάλλαξης του στελέχους του ιού (5, 6).

Η έκταση της πανδημίας και η έλλειψη αποτελεσματικών αντικών φαρμάκων οδήγησε σε έκτακτη αδειοδότηση των νέων εμβολίων σε σύντομο χρονικό διάστημα από την ολοκλήρωση της 3^{ης} φάσης δοκιμών (6-9). Τον Δεκέμβριο του 2020 ξεκίνησε να διατίθενται τα πρώτα εμβόλια mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) και mRNA-1273 (Moderna) στην χώρα μας κατά του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2. Οι πρώτοι που έλαβαν το εμβόλιο ήταν οι εργαζόμενοι στις δομές υγείας. Η χορήγηση έγινε σε δύο δόσεις με απόσταση 21 ημερών για το mRNA BNT162b2 και 28 ημερών για το mRNA-1273. Η ανοσολογική απόκριση με σημαντική αύξηση στα επίπεδα των αντισωμάτων IgG και IgA παρατηρείται έξι ημέρες μετά τη δεύτερη δόση (10-12) με τα επίπεδα τους να παραμένουν υψηλά μέσα στους επόμενους τρεις μήνες (13).

1.2 Η εμφάνιση της ασθένειας COVID-19

Στα τέλη του Δεκεμβρίου του 2019, στην πόλη Wuhan, της επαρχίας Hubei στην νοτιοανατολική Κίνα εμφανίστηκε άτυπη πνευμονία άγνωστης αιτιολογίας σε ομάδα ασθενών. Η συγκεκριμένη ομάδα είχε επιδημιολογικά σχετιστεί με την αγορά θαλασσινών και άλλων άγριων ζώων, της πόλης (1). Το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (Center of Disease Control, CDC) της Κίνας έπειτα από επιδημιολογική έρευνα που πραγματοποίησε, ανα-

κοίνωσε στις 9 Ιανουαρίου του 2020, ότι αιτία αυτών των κρουσμάτων είναι ένα νέο στέλεχος κορωνοϊού. Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας στις 11 Φεβρουαρίου του 2020 ονόμασε την νέα αυτή ασθένεια ως COVID-19 και τον νέο κορωνοϊό που την προκαλεί SARS-CoV-2 από τα αρχικά Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Στις 11 Μαρτίου του ίδιου έτους, ανακηρύχθηκε ως πανδημία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)(14).

1.2.1 Οι κορωνοϊοί

Ο πρώτος κορωνοϊός που προσβάλλει τον άνθρωπο ανακαλύφθηκε την δεκαετία του 1960 (15). Οι ανθρώπινοι κορωνοϊοί ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae, στην τάξη των Nidovirales και είναι μονόκλωνοι, RNA ιοί, θετικής πολικότητας με φάκελο. Η διάμετρός τους κυμαίνεται από 65 έως 125 νανόμετρα. Το γονιδίωμα τους αποτελείται από 26 έως 32 χιλιάδες βάσεις και αυτό τους καθιστά τους ιούς με το μεγαλύτερο γονιδίωμα στο γένος των RNA ιών (16). Ταξινομούνται σε τέσσερα γένη, τους Άλφα, Βήτα, Γάμμα και Δέλτα κορωνοϊούς. Στην πλειονότητα τους οι Άλφα και Βήτα κορωνοϊοί προέρχονται από τις νυχτερίδες και τα τρωκτικά σύμφωνα με εξελικτική ανάλυση του γονιδιώματός τους, ενώ η πλειοψηφία των Δέλτα και Γάμμα από είδη πτηνών. Οι κορωνοϊοί έχουν ξεπεράσει τα όρια των διαφόρων ειδών αρκετές φορές και ορισμένοι έχουν αναδειχθεί ως σημαντικά παθογόνα (17). Μέχρι το 2019 γνωστοί παθογόνοι κορωνοϊοί για τον άνθρωπο ήταν οι εξής: Ο HCoV-NL63 και ο HCoV-229E που ανήκουν στους Άλφα, ο HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV και MERS-CoV που ανήκουν στο γένος Βήτα με τους δυο τελευταίους, να μπορούν δυνητικά, να προκαλέσουν σοβαρή νόσο (17). Ο νέος SARS-CoV-2 είναι ο 7^{ος} κορωνοϊός που μπορεί να επιμολύνει τον άνθρωπο και ανήκει και αυτός στο Βήτα γένος.

Έλαβαν το όνομά τους από την εικόνα τους στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, καθώς μοιάζουν να περιβάλλονται από μία κορώνα. Η όψη αυτή δημιουργείται από τις προεξέχουσες γλυκοπρωτεΐνες S ή ακίδες (spike proteins), διαμεμβρανικές πρωτεΐνες απαραίτητες για την προσκόλληση και είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή (18).

1.2.2 Δομή των κορωνοϊών

Ο ιός έχει 4 κύριες πρωτεΐνες:

- Την μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη M:

Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη τύπου III και είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη του ιικού φακέλου. Είναι η πρωτεΐνη με την μεγαλύτερη αφθονία στο ιικό σωματίο. Δίνει το σχήμα του φακέλου και παρουσιάζει υψηλή υδροφοβικότητα (19).

- Την πρωτεΐνη φακέλου E:

Είναι η μικρότερη από τις κύριες δομικές πρωτεΐνες και η γνώση μας δεν είναι ακόμα πλήρης για τον ρόλο της. Η πρωτεΐνη E εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες μέσα στο κύτταρο-ξενιστή κατά τη διάρκεια του κύκλου αναπαραγωγής του ιού, αλλά μόνο μια μικρή ποσότητα της ενσωματώνεται στη μεμβράνη του ιού. Ανασυνδυασμένοι ιοί, οι οποίοι δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη E, παρουσιάζουν αδυναμία πολλαπλασιασμού και ωρίμανσης και σημαντικά μειωμένους τίτλους νέων ιικών σωματίων (20).

- Την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου N:

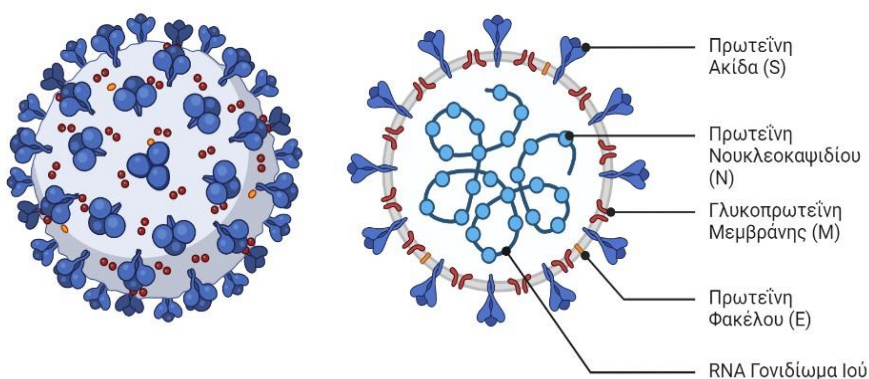
Ο πρωταρχικός ρόλος της πρωτεΐνης N είναι η συναρμολόγηση του ιού μέσω αλληλεπιδράσεων του ιικού γονιδιώματος και της μεμβρανικής πρωτεΐνης M και η συσκευασία του ιικού γονιδιώματος σε ένα μακρύ ελικοειδές σύμπλεγμα ριβονουκλεοκαψιδίων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει ρυθμιστικό ρόλο στον κύκλο ζωής του ιού μέσω της εμπλοκής της στους κυτταρικούς μηχανισμούς του κυττάρου ξενιστή, όπως την απόπτωση, την αναστολή της ιντερφερόνης και την παρεμβολή του RNA. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ανοσογόνο και διαγνωστικό αντιγόνο (21).

- Την πρωτεΐνη ακίδα S:

Η πρωτεΐνη ακίδα είναι μια τύπου I τριμερής διαμεμβρανική πρωτεΐνη με το μεγαλύτερο τμήμα της να είναι εκτός του ιού. Διατάσσεται ακτινοειδώς στην επιφάνεια του φακέλου και δίνει την χαρακτηριστική όψη στέμματος στο μικροσκόπιο. Είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση και την είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή. Διευκολύνει επίσης τη σύντηξη μολυσμένων και μη μολυσμένων κυττάρων για να σχηματιστούν πολυπύρρηνα γιγαντιαία κύτταρα, μια στρατηγική που βοηθά την μεταφορά του ιού μεταξύ των κυττάρων-ξενιστών και εμποδίζει τα αντισώματα εξουδετέρωσης να φτάσουν τον ιό και να τον δεσμεύσουν. Το τμήμα της πρωτεΐνης ακίδας που βρίσκεται εκτός του φακέλου του ιού διαιρείται σε δυο τμήματα, τα S1 και S2. Η μεγάλη περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD) βρίσκεται στον S1 τομέα, ενώ το στέλεχος της ακίδας αποτελεί τον S2. Ο S1 τομέας είναι υπεύθυνος για την αναγνώριση και σύνδεση του ιού στο κύτταρο ξενιστή, ενώ ο S2 για την σύντηξη του με την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή (22, 23). Συγκεκριμένα στον SARS-CoV-2 και SARS-CoV η S πρωτεΐνη χρησιμοποιεί σαν υποδοχέα το ενζυμο μετατρο-

πής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), ενώ στον MERS-CoV το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4 (DPP4) . Η ACE2 βρίσκεται στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα στους πνεύμονες και σε κύτταρα του λεπτού εντέρου, των νεφρών και της καρδιάς εξηγώντας τον τροπισμό του ιού σε αυτά τα συστήματα (24). Η πρωτεΐνη S αποτελεί τον πρώτο στόχο για τα εξουδετερωτικά αντισώματα και για τα εμβόλια.

Δομή SARS-CoV-2



Εικόνα 1: Δομή του SARS-CoV-2. Αυτή η εικόνα δημιουργήθηκε στο www.biorender.com

Η οργάνωση του γονιδιώματος είναι ίδια σε όλους τους γνωστούς έως τώρα κορωνοϊούς με τα γονίδια για την κωδικοποίηση των πρωτεϊνών να έχουν την ακολουθία κωδικοποίησης: ακίδας (S), φακέλου (E), μεμβράνης (M), και τέλος νουκλεοκαψιδίου (N) (25). Το γενετικό υλικό του SARS-CoV-2 είναι ομόλογο κατά 96,2% με τον κορωνοϊό BatCoV RaTG13, στέλεχος που συναντάται σε νυκτερίδες. Φυλογενετικά παρουσιάζει 79% ομοιότητα με το γονιδίωμα του SARS-CoV, και λιγότερη με του MERS-CoV με ποσοστό 51,8% (26).

1.3 Επιδημιολογία

Το έτος 2003 κάτοικοι της επαρχίας Guangdong στην Κίνα μολύνθηκαν από έναν ιό που τους προκάλεσε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο – SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Έπειτα από την ταυτοποίηση του συγκεκριμένου ιού ως υποομάδας των Βήτα-κορωνοϊών του δόθηκε η ονομασία SARS-CoV. Αρκετοί από τους μολυσμένους ασθε-

νείς εμφάνισαν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) ως αποτέλεσμα διάχυτης κυψελιδικής βλάβης και πνευμονίας. Επιμολύνθηκαν περισσότερα από 8000 άτομα, κυρίως στην ηπειρωτική Κίνα και στο Hong Kong, κοστίζοντας το θάνατο σε 813 ανθρώπους παγκοσμίως (10% των περιπτώσεων) (27). Δέκα χρόνια αργότερα, το 2012 στην Σαουδική Αραβία εμφανίστηκαν κρούσματα ενός Βήτα-κορωνοϊού με συμπτώματα πνευμονίας ακολουθούμενης από ARDS και νεφρική ανεπάρκεια. Ο νέος αυτός κορωνοϊός που ανιχνεύτηκε ονομάστηκε κορωνοϊός αναπνευστικού συνδρόμου Μέσης Ανατολής (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV) και μέχρι το 2020 είχε επιμολύνει περίπου 2400 άτομα, προκαλώντας τον θάνατο σε περισσότερα από τα 850 (35% των περιπτώσεων) (28).

Ο ιός SARS-CoV-2 από την αρχή της εμφάνισης του θεωρήθηκε ως ζωνοσογόνος. Προερχόμενος από νυχτερίδες και με συνεχή πολλαπλή μετάδοση μεταξύ διαφόρων ειδών κατέληξε στην επιμόλυνση του ανθρώπου μέσω του πανγκολίνου. Έτσι ως κύρια αρχική οδός μετάδοσης φάνηκε να είναι η επαφή με τα ζώα-ξενιστές ή η κατανάλωσή τους, μετά από επίσκεψη στην ιχθυαγορά της Wuhan (1).

1.3.1 Μετάδοση

Ο SARS-CoV-2 φάνηκε εξ αρχής να είναι εξαιρετικά μεταδοτικός με ρυθμό μετάδοσης R_0 , από 2 έως 3 συγκριτικά με την εποχική γρίπη με R_0 στο 1-2. Το R_0 είναι ένας αριθμός που δηλώνει τον ρυθμό με τον οποίο μια ασθένεια μεταδίδεται, ενώ όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός R_0 , τόσο πιο μολυσματική θεωρείται η ασθένεια. Αυτό σημαίνει ότι ένα μολυσμένο άτομο θα μπορούσε να μεταδώσει τον ιό σε άλλα 3 άτομα (29). Εν μέρη λόγω της υψηλής μεταδοτικότητας και της έλλειψης μέσων για γρήγορη ανίχνευση του ιού, υπήρξε ραγδαία αύξηση των μολύνσεων στην αρχή της πανδημίας.

Μια τιμή R_0 πάνω από το όριο του 1 υποδηλώνει ότι η λοίμωξη μπορεί να μεταδοθεί συνεχώς από το ένα άτομο στο άλλο. Οι μηχανισμοί μετάδοσης του ιού παίζουν ρόλο στην ταχεία εξάπλωση του SARS-CoV-2. Είναι σημαντικό να υπάρχει κατανόηση της δυναμικής της μετάδοσης μολυσματικών λοιμώξεων επειδή παρέχει πληροφορίες για την επιδημιολογική εξάπλωση, την εφαρμογή μέτρων ελέγχου της επιδημίας και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Σε έρευνα που έγινε εξετάστηκαν μέλη μιας οικογένειας που είχαν επισκεφθεί πρόσφατα τη Wuhan και τον τρόπο που διέδωσαν τον ιό (17). Δεν είχαν καταναλώσει

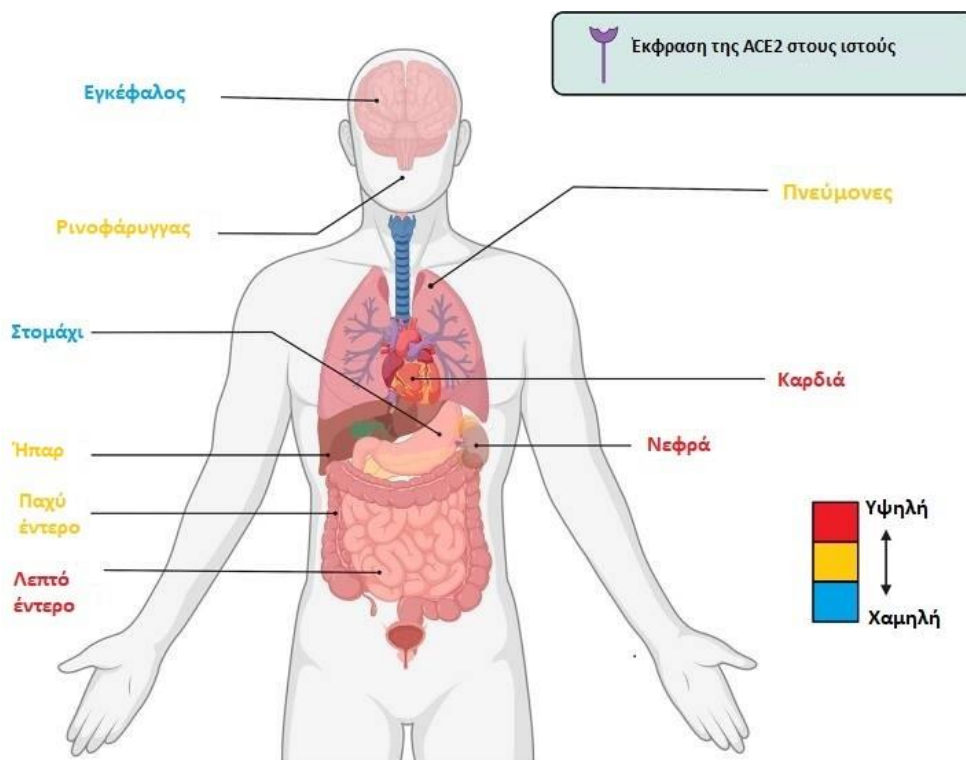
ποτέ κρέας προερχόμενο από κυνήγι, δεν είχαν πάει στην αγορά ή είχαν έρθει σε επαφή με ζώα πριν και καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού τους, ενώ έμεναν στο ίδιο ξενοδοχείο. Αυτή ήταν η πρώτη ένδειξη ότι ο ιός θα μπορούσε να εξαπλωθεί μόνο μέσω ανθρώπινης επαφής, απουσία της άμεσης επαφής με ζωνοσογόνων. Όλο και περισσότερα στοιχεία που υποστήριζαν τη διαρκή μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο, ακολούθησαν αυτά τα αρχικά ευρήματα.

Ο SARS-CoV-2 εξαπλώνεται κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού και χρησιμοποιεί τον ACE2 υποδοχέα όμοια με τον SARS-CoV. Όπως γίνεται στην πλειονότητα των αναπνευστικών λοιμωδών νοσημάτων, οι κύριοι τρόποι μετάδοσης είναι τα σταγονίδια, οι αναπνευστικές εκκρίσεις και η άμεση επαφή (30). Σε έρευνα που έγινε για το χρόνο ανίχνευσης του ιού σε αερολύματα βρέθηκε να είναι ανιχνεύσιμος έως και 3 ώρες μετά, στον αέρα κλειστού χώρου (31). Ένας ακόμα τρόπος μετάδοσης φάνηκε να είναι η επαφή με επιμολυσμένες επιφάνειες και στην συνέχεια με το άγγιγμα μέσα από το στόμα, την μύτη ή τα μάτια, ο ιός να εισέλθει στον άνθρωπο. Έχει ανιχνευθεί RNA του ιού σε επιφάνειες όπως κινητά, πόμολα και αντικείμενα που χρησιμοποιούσαν ασθενείς με COVID-19. Ο χρόνος που μπορεί να επιβιώσει ο ιός ποικίλει ανάλογα με το υλικό της επιφάνειας που τον βρίσκουμε, μπορεί να είναι κάποιες ώρες σε υλικά όπως ο χαλκός ή μέρες σε άλλα υλικά όπως το πλαστικό (31). Ιικά σωματίδια έχουν βρεθεί στο αίμα και τα κόπρανα, υποδηλώνοντας έναν αριθμό διαφορετικών οδών μετάδοσης.

1.3.2 Νοσηρότητα του SARS-CoV-2

Η περίοδος επώασης του ιού διαρκεί συνήθως 3 με 14 ημέρες και ο ιός μπορεί να βρίσκεται στο ρινοφάρυγγα για κάποιες μέρες πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα. Ασθενείς με SARS-CoV-2 παρουσιάζουν συμπτώματα που ποικίλουν από ήπια έως σοβαρά, ενώ αρκετοί μπορεί να έχουν μολυνθεί και να μην εκδηλώνουν κανένα σύμπτωμα ως ασυμπτωματικοί φορείς. Άτομα που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα μπορεί να έχουν ιικό φορτίο παρόμοιο με συμπτωματικούς ασθενείς και να είναι το ίδιο μεταδοτικοί (32). Ποσοστό 80% των ασθενών εμφανίζουν πυρετό με συχνό ακόλουθο σύμπτωμα τον μη παραγωγικό βήχα, και σχεδόν στο 50% παρατηρείται δύσπνοια και πόνος στους μύες (33). Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι η διάρροια, ο εμετός, ο πόνος στην κοιλιακή χώρα, η απώλεια όσφρησης και σε κάποιες περιπτώσεις η απώλεια γεύσης (34). Σε ποσοστό περίπου 15% αναπτύσσεται σοβαρή νόσος συνοδευόμενη από πνευμονία με έντονη δύ-

σπνοια, υποξία και εικόνα θολής υάλου στην ακτινογραφία (1, 35). Ηλικιωμένοι και άτομα με υποκείμενα νοσήματα όπως διαβήτη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή καρδιαγγειακά νοσήματα μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), μεταβολική οξέωση, προβλήματα στην πήξη του αίματος και σηπτικό σοκ, καταλήγοντας σε πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων και τελικά σε θάνατο (36). Αν και η κύρια βλάβη συμβαίνει στους πνεύμονες, η παρουσία του υποδοχέα ACE2 και σε άλλα όργανα επιτρέπει στον SARS-CoV-2 να δημιουργεί βλάβες σε αυτά, όπως στα νεφρά, στο ήπαρ και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να υπάρχει στενή επιτήρηση στους βαριά ασθενείς (37). Συχνότερα εμφανίζονται βλάβες στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως μυοκαρδίτιδα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρομβωτικά επεισόδια και καρδιακή ανεπάρκεια (38). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα εντεροκύτταρα στο λεπτό έντερο εκφράζουν επίσης την πρωτεΐνη ACE2.



Εικόνα 2: Έκφραση της ACE2 στους διάφορους ιστούς του σώματος.
Προσαρμοσμένη από (39).

Οι ασθενείς με COVID-19 έχουν συνήθως χαμηλότερο αριθμό λεμφοκυττάρων και ηωσινόφιλων, χαμηλότερες μέσες τιμές αιμοσφαιρίνης, παρουσιάζουν θρομβοπενία και υψηλές τιμές ορού στις CRP, LDH, AST και ALT (40, 41).

1.3.3 Κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά της COVID-19

Κατά τη διάρκεια της επώασης ο ιός προσβάλλει κυρίως τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα στους πνεύμονες δημιουργώντας αναπνευστικά συμπτώματα. Οι κορωνοϊοί εισβάλλουν στο κύτταρο-ξενιστή, είτε με ενδοκυττάρωση, είτε με σύντηξη του φακέλου του ιού με την μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή. Έχοντας όμοια παθογένεια με τον SARS-CoV, ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στο κύτταρο-ξενιστή αφού συνδεθεί η S-πρωτεΐνη με τον υποδοχέα ACE2. Αποτέλεσμα της σύνδεσης αυτής είναι να αλλάξει η διαμόρφωση της S-γλυκοπρωτεΐνης και να οδηγηθεί σε πρωτεολυτική πέψη μέσω της διαμεμβρανικής πρωτεάσης σερίνης τύπου II (type II transmembrane serine protease, TMPRSS2), να επέλθει σύντηξη της μεμβράνης του κυττάρου με τον ιικό φάκελο και τελικά να γίνει ενδοκυττάρωση του ιού (42).

Μετά την είσοδο του στο κύτταρο το ιικό σωματίο χάνει το περίβλημά του και εκθέτει, ελεύθερο πλέον, το γονιδίωμα του στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή. Το RNA γονιδίωμα του ιού προσκολλάται στα ριβοσώματα του κυττάρου και μεταφράζεται σε πρωτεΐνες RNA πολυμεράσης. Οι πολυμεράσες δημιουργούν μονόκλωνο αρνητικής φοράς RNA έχοντας διαβάσει τον θετικό κλώνο. Το αρνητικής φοράς RNA λειτουργεί σαν καλούπι για να παραχθούν περαιτέρω θετικής φοράς κλώνοι RNA. Τα ριβοσώματα του ξενιστή στο ενδοπλασματικό δίκτυο διαβάζουν τους κλώνους του RNA και παράγουν τα δομικά συστατικά του ιού. Από το ενδοπλασματικό δίκτυο στη συνέχεια, αυτά τα δομικά συστατικά μεταφέρονται στη συσκευή Golgi. Το ιικό RNA συσκευάζεται σε νουκλεοκαψίδια εντός της συσκευής Golgi και έτσι δημιουργούνται νέα ιικά σωματίδια. Μέσω εκκριτικών κυστιδίων τα νέα αυτά ιικά σωματίδια εξωκυτταρώνονται από το κύτταρο-ξενιστή. Η βλάβη στα κυψελιδικά κύτταρα και η φλεγμονώδης απόκριση στους ιστούς προκαλούνται λόγω της αναπαραγωγής του ιού σε αυτούς.

Η ενδοκυττάρωση του ιού προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση ενεργοποιώντας T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν τις κυτοκίνες IL-2, IL-12 και ιντερφερόνη-γ (IFN-γ). Επιπρόσθετα από τα μολυσμένα κυψελιδικά κύτταρα απελευθερώνονται ενδοκυττάρια ουσίες, κυρίως ιντερφερόνες και κυτοκίνες. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση και

άλλων φλεγμονωδών μορίων προκαλώντας με τη σειρά τους μια καταιγίδα κυτοκινών, αποτελώντας κύρια αιτία για την πολυοργανική ανεπάρκεια που εμφανίζεται μετά από τις εκτεταμένες βλάβες σε ιστούς και άλλα όργανα (43). Η συγκέντρωση ανοσορυθμιστικών παραγόντων είναι υψηλότερη σε ασθενείς με COVID-19. Όπως στον SARS-CoV και στον MERS-CoV, το ίδιο σημαντικά υψηλές τιμές της IL-6, της IFN-γ και της χημειοκίνης IP-10 βρέθηκαν έπειτα από λοίμωξη με SARS-CoV-2 (44, 45). Έχοντας παρακρινικό ρόλο οι ιντερφερόνες προετοιμάζουν τα γειτονικά κύτταρα για την αντιμετώπιση ιογενών μολύνσεων. Η απελευθέρωση τους από τα μολυσμένα κυψελιδικά κύτταρα ενεργοποιούν τα κυψελιδικά μακροφάγα. Αυτά με τη σειρά τους αποκρίνονται με την έκλυση χημειοκινών και κυτοκινών (46).

Οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά πρώιμο ξηρό βήχα, επειδή η φλεγμονή λαμβάνει χώρα στο πνευμονικό παρέγχυμα διεγείροντας νευρικές απολήξεις που ευθύνονται για την έναρξη αντανακλαστικού βήχα. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor, TNF) και η ιντερλευκίνη-1β αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και την έκφραση μορίων προσκόλλησης και προσελκύουν πρόσθετα ανοσοκύτταρα, όπως μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Διάφορες χημειοκίνες προκαλούν την συνάθροιση των μονοκυττάρων ενώ για τον χημειοτακτισμό των ουδετερόφιλων κύριο ρόλο έχει η IL-8 (47). Αφού συνδεθούν με πρωτεΐνες στην επιφάνεια των ιστών εισέρχονται στο σημείο της μόλυνσης. Το αποτέλεσμα της αύξησης της διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων είναι η συσσώρευση υγρού στο διάμεσο χώρο και τις κυψελίδες, προκαλώντας με τη σειρά τους πνευμονικό οίδημα. Η υποξία, η μειωμένη οξυγόνωση και η δύσπνοια είναι τα πιθανά επακόλουθα (48). Λόγω της φαγοκυττάρωσης των ιών από τα ουδετερόφιλα υπάρχει επιδείνωση της κατάστασης στην περιοχή καθώς απελευθερώνονται χημικά προϊόντα που είναι βλαπτικά για τους γύρω ιστούς (47). Λευκοτριένια, προσταγλανδίνες και άλλα παράγωγα του μεταβολικού καταρράκτη του αραχιδονικού οξέως απελευθερώνονται από κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκά αιμοσφαίρια. Τα λευκοτριένια προκαλούν βρογχόσπασμο με αποτέλεσμα την έλλειψη οξυγόνωσης και την υποξία. Χημειούποδοχείς του εγκεφάλου διεγείρονται λόγω του ελαττωμένου οξυγόνου στο αίμα προκαλώντας αύξηση στο ρυθμό της εισπνοής σε μια προσπάθεια να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα το οξυγόνο στο αίμα, ενώ παράλληλα παρατηρείται αύξηση του καρδιακού ρυθμού για ταχύτερη κυκλοφορία και μεταφο-

ρά του οξυγόνου στους ιστούς. Γι' αυτό το λόγο είναι σύνηθες, νοσούντες λόγω της υποξίας, να παρουσιάζουν ταχυπαλμία και γρήγορη αναπνοή.

Μετά την απελευθέρωση ιντερφερονών ένα άλλο χαρακτηριστικό της COVID-19 είναι η εκδήλωση λεμφοπενίας. Συνήθως σοβαρότερα περιστατικά πνευμονίας με COVID-19 έχουν αυξημένη λεμφοπενία (49, 50). Αυτά τα περιστατικά θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή διότι ο κίνδυνος αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι υψηλός. Κύρια αιτία θνησιμότητας από τον SARS-CoV-2 θεωρείται η εμφάνιση ARDS. Παράγοντες εμφάνισης του είναι η συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, η βλάβη του κυψελιδικού ιστού και η υποξία (51, 52).

1.4 Ανοσιακή απόκριση

1.4.1 Παραγωγή αντισωμάτων έπειτα από λοίμωξη COVID-19

Σε λοίμωξη από SARS-CoV-2 εντοπίζεται ισχυρή ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Η χυμική ανοσολογική απάντηση αποτελεί το ισχυρότερο όπλο του οργανισμού στην καταπολέμηση του ιού και αποτελεί τη μνήμη του, προστατεύοντας από μία πιθανή επαναλοίμωξη. Σε διάστημα λίγων ημερών μετά την μόλυνση ανιχνεύονται αντισώματα IgG έναντι του ιού, καθώς και IgM και IgA (53, 54). Τα αντισώματα εμφανίζονται 7 με 14 ημέρες μετά την εκδήλωση της COVID-19. Ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης ακίδας S και αντισώματα έναντι της N πρωτεΐνης (55). Η πιο ανοσογόνος περιοχή της πρωτεΐνης S, ο τομέας σύνδεσης του ιού με τον υποδοχέα του (RBD) είναι ο στόχος των IgG αντισωμάτων, ανακόπτοντας έτσι την σύνδεση του με τον υποδοχέα ACE2 του κυττάρου (53).

1.4.2 Εμβόλια

Η ανάγκη εύρεσης ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς εμβολίου οδήγησε σε μια άνευ προηγουμένου διεθνή προσπάθεια. Οι φαρμακευτικές εταιρίες και οι ερευνητές έπρεπε γρήγορα να αναπτύξουν εμβόλια είτε με υπάρχουσες ή καινοτόμες τεχνολογίες, μιας και η εξάπλωση του νέου κορωνοϊού ήταν ραγδαία και με σοβαρές επιπλοκές στην υγεία των ασθενών. Μέσα στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της πανδημίας περισσότερα από 158 εμβόλια ήταν σε φάση ανάπτυξης, με την πλειοψηφία τους να βρίσκονται σε

στάδια κλινικών δοκιμών (56). Στην ταχύτητα ανάπτυξής τους βοήθησε η μελέτη χρόνων που προηγήθηκε πάνω στους ιούς SARS-CoV και MERS-CoV (56).

1.4.2.1 Είδη εμβολίων

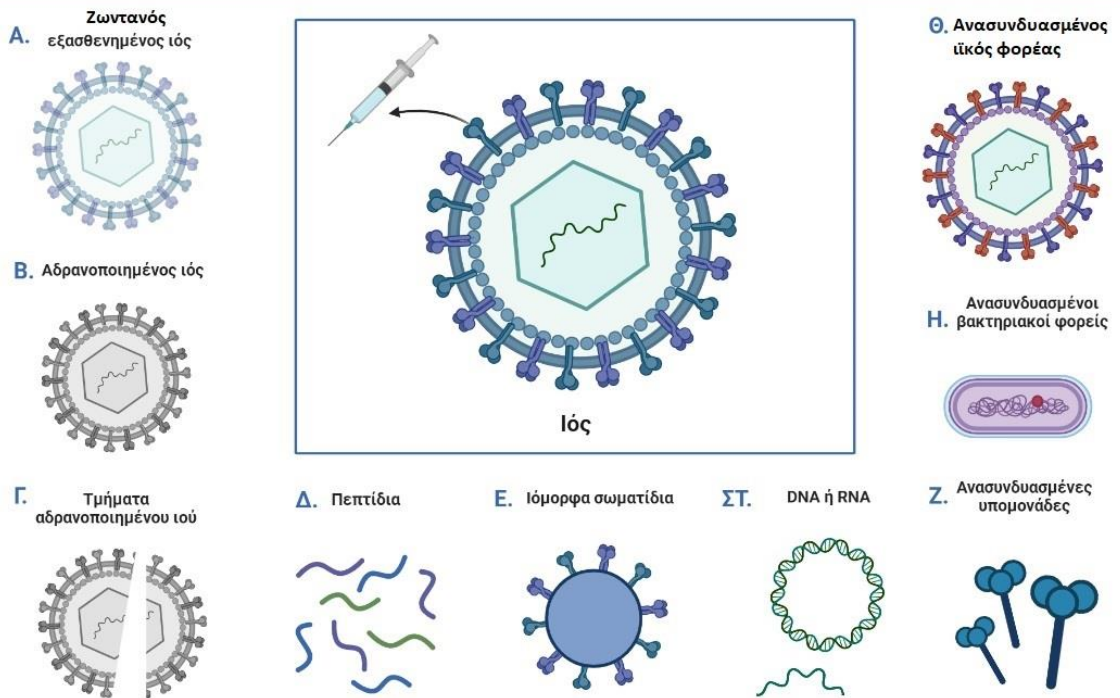
Οι μελέτες για νέο εμβόλιο έναντι του νέου κορωνοϊού περιελάμβαναν συμβατικά εμβόλια αλλά και εμβόλια νέας γενιάς. Εμβόλια παλαιότερης γενιάς που χρησιμοποιούν ολόκληρο τον ιό ζωντανό, εξασθενημένο ή αδρανοποιημένο είναι εμβόλια που χρησιμοποιούνται πολλά χρόνια και έχουν δοκιμασμένη μέθοδο ανάπτυξης.

Στα εμβόλια με εξασθενημένους ιούς προκαλείται ασθενέστερη λοίμωξη η οποία μιμείται την αληθινή επιτυχάνοντας την παραγωγή μιας ισχυρής απάντησης του ανοσοποιητικού με μακροχρόνια διάρκεια ανοσολογικής μνήμης. Τα πιθανά ζητήματα ασφαλείας λόγω της υψηλής αντιδραστικότητας αυτών των εμβολίων είναι το κυριότερο μειονέκτημά τους. Μπορούν να επιφέρουν μόλυνση σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή να προκληθεί έξαρση της ασθένειας λόγω επαναφοράς του εξασθενημένου στελέχους σε μολυσματικό παθογόνο.

Με τα εμβόλια που στηρίζονται σε αδρανοποιημένους ιούς δημιουργείται ηπιότερη ανοσιακή απόκριση και ίσως να χρειαστεί παραπάνω από μία δόση για να επιτευχθεί διαρκής ανοσία αλλά είναι ασφαλέστερα στο σύνολό τους (57). Τα συγκεκριμένα εμβόλια χρησιμοποιούν μικροοργανισμούς που μέσω θερμότητας, ακτινοβολίας ή χημικών ενώσεων έχουν αδρανοποιηθεί. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η καταστροφή των νουκλεϊκών οξέων, αλλά όχι των ιικών αντιγόνων (57).

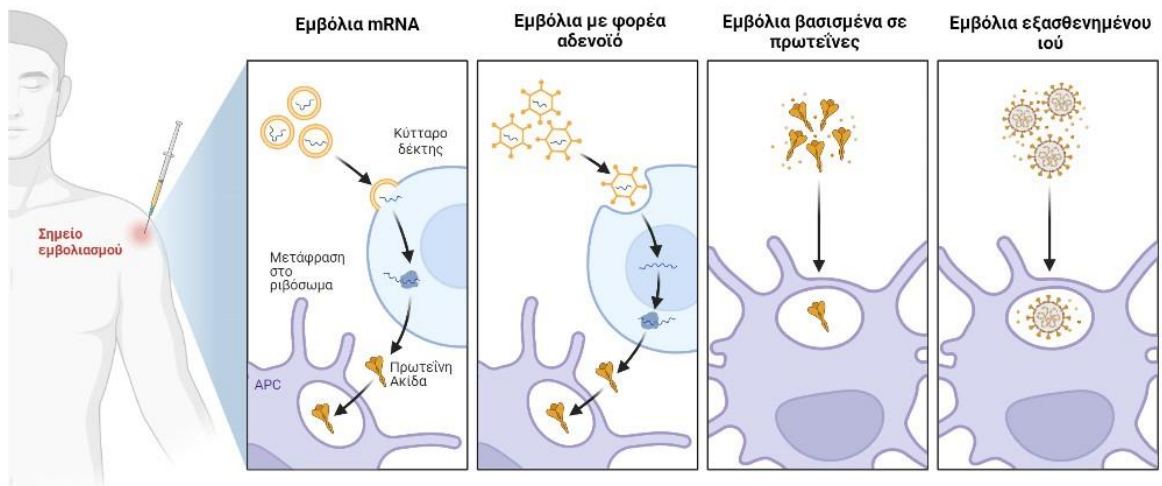
Περισσότερο ασφαλή είναι τα εμβόλια νέας γενιάς, εφόσον δεν απαιτείται να χορηγηθεί το παθογόνο αυτούσιο αλλά μόνο το αντιγόνο του. Οι κύριες ομάδες εμβολίων νέας γενιάς είναι τα ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης πλασμιδιακού DNA, ιικών φορέων DNA, mRNA εμβόλια και αυτά που χρησιμοποιούν ιόμορφα σωματίδια (Virus-like particles, VLPs) (4, 30). Ως κύριο αντιγόνο για την ανάπτυξη τους, λόγω της υψηλής ανοσογονικότητας της, χρησιμοποιήθηκε η γλυκοπρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 (58).

Είδη εμβολίων



Εικόνα 3: Τα είδη των εμβολίων. Η εικόνα δημιουργήθηκε στο www.biorender.com

Ανοσιακή απόκριση σε εμβολιασμό για COVID-19



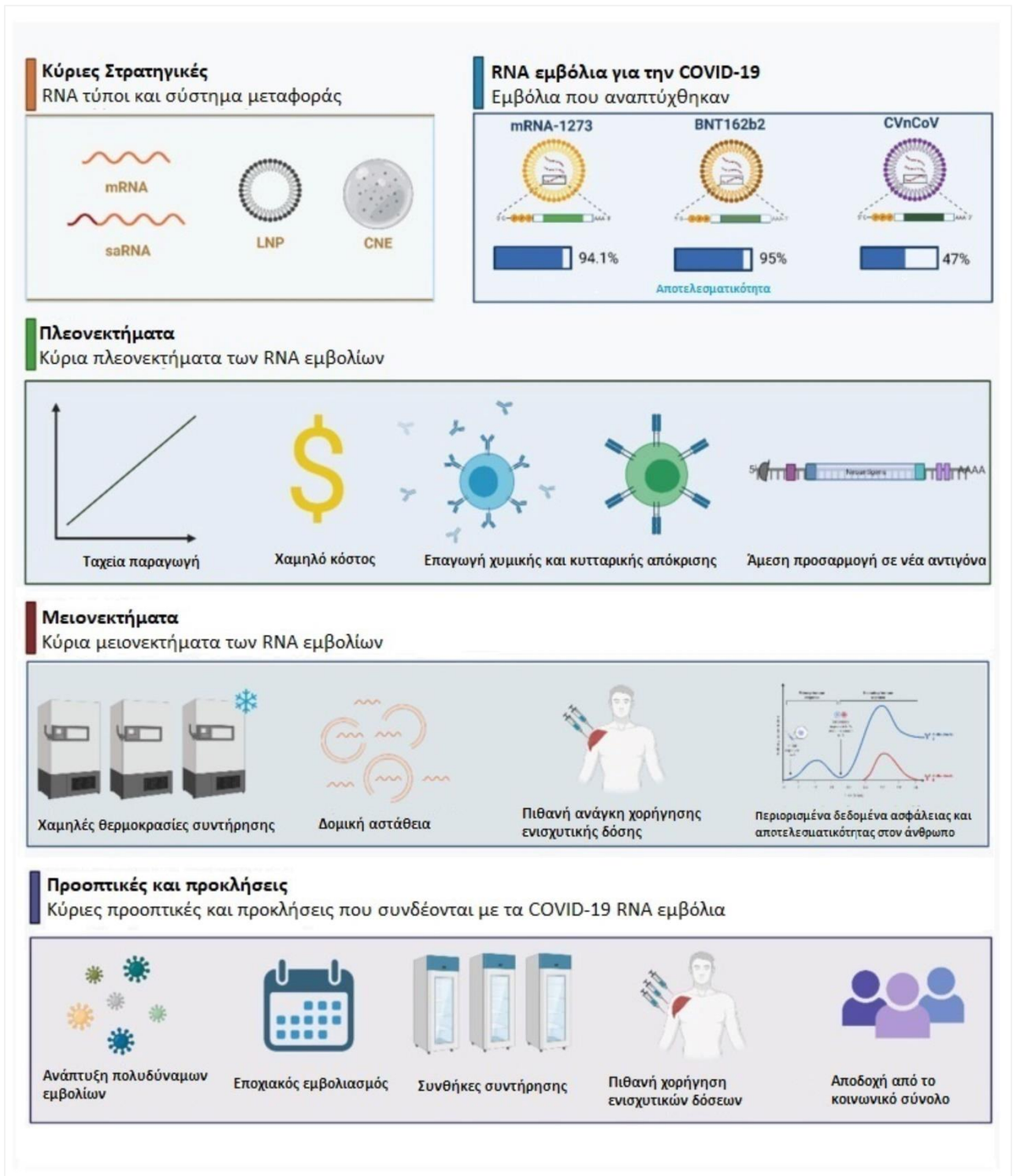
Εικόνα 4: Ανοσιακή απόκριση στα διάφορα είδη εμβολίων για COVID-19. Αυτή η εικόνα δημιουργήθηκε στο www.biorender.com

1.4.2.2 Τι είναι το εμβόλιο mRNA

Η γνώση μας στην μοριακή βιολογία, σύμφωνα με την οποία το αγγελιοφόρο RNA (mRNA) είναι το ενδιάμεσο βήμα μεταξύ της μεταγραφής του DNA και της δημιουργίας της αντίστοιχης πρωτεΐνης του, αποτέλεσε αιτία της έρευνας για εμβόλια βασισμένα σε mRNA. Αντί να χορηγείται πρωτεΐνη (αντιγόνο) ως εξωτερικό αντικείμενο, η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την μεταφορά γενετικών πληροφοριών απευθείας στο κύτταρο, ώστε αυτό να εκφράσει την πρωτεΐνη-αντιγόνο μόνο του, παράγοντάς την ενδογενώς. Τα mRNA εμβόλια δεν χρειάζονται καλλιέργεια κυττάρων για να παραχθούν. Τα μόρια RNA παράγονται με *in vitro* μεταγραφή χωρίς την παρουσία κυττάρων, έτσι ζητήματα ασφάλειας και ποιότητας που υπάρχουν σε καλλιέργειες, εδώ απουσιάζουν εξασφαλίζοντας ταχύτερη και οικονομικότερη παραγωγή. Εφόσον είναι γνωστή η αλληλουχία γονιδίων του αντιγόνου ένα νέο εμβόλιο μπορεί να παραχθεί μαζικά μέσα σε διάστημα ημερών, γεγονός που το καθιστά ιδανικό όπλο άμεσης αντιμετώπισης νέων παθογόνων (59).

Πλεονέκτημα αποτελεί και η κατευθυνόμενη ανοσοποίηση η οποία ενεργοποιείται αποκλειστικά προς τα αντιγόνα που κωδικοποιούνται, εφόσον τα νέα αυτά εμβόλια δεν περιλαμβάνουν ζωντανό ή αδρανοποιημένο ιό και δεν παρέχουν άλλα τμήματα του ιού στον οργανισμό προς ανοσοποίηση (60). Επιπρόσθετα, τα εμβόλια mRNA δεν χρειάζεται να περάσουν την πυρηνική μεμβράνη του κυττάρου αποφεύγοντας έτσι την ενσωμάτωση της αλληλουχίας στο γενετικό υλικό του κυττάρου-ξενιστή (59).

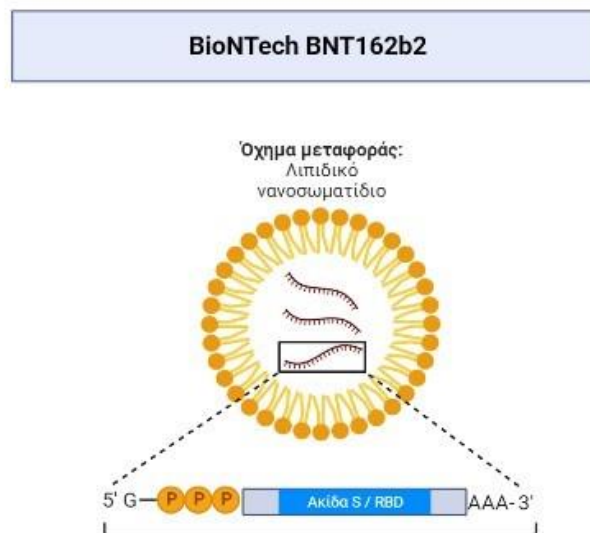
Η ανίχνευση του αντιγόνου και της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων που θα μεταφραστούν σε πρωτεΐνη-αντιγόνο είναι απαραίτητα βήματα για την παραγωγή mRNA εμβολίων. Απαραίτητη είναι και η σταθεροποίηση του RNA και η ενίσχυση της πρόσληψής του από τα κύτταρα. Η χορήγηση καθαρού mRNA καταλήγει σε αποικοδόμησή του από ριβονουκλεάσες μην επιτρέποντας έτσι την κωδικοποίησή του, καθώς και το μεγάλο μέγεθός του αποτελεί εμπόδιο για την είσοδο εντός του κυττάρου, μέσω της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (61).



Εικόνα 5: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των RNA εμβολίων. Προσαρμοσμένη από (62).

Χρειάστηκαν αρκετές μελέτες ώστε να βρεθούν φορείς του mRNA που θα επέτρεπαν την αποτελεσματική χορήγησή του, διατηρώντας την δομή του και την λειτουργικότητα του μέχρι να καταφέρει να εκφραστεί από τους κυτταρικούς μηχανισμούς. Οι φορείς θα έπρεπε να επιτρέπουν την εισόδου του μορίου RNA στο κύτταρο, να εμποδί-

ζουν την καταστροφή του και να ενισχύουν την έκφρασή τους από το κύτταρο. Τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας και με τη χρήση νέων υλικών όπως των θετικά φορτισμένων λιπιδικών νανοσωματιδίων (lipid nanoparticles, LNPs) έγινε εφικτό να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο, αφού με την ενθυλάκωση του mRNA σε αυτά τα σωματίδια, μπόρεσε να προκληθεί ισχυρή ανοσολογική απόκριση (63, 64).



Εικόνα 6: Όχημα μεταφοράς mRNA στο εμβόλιο της Pfizer-BioNTech BNT162b2. Αυτή η εικόνα δημιουργήθηκε στο www.biorender.com

1.4.2.3 Εμβόλια mRNA έναντι του SARS-CoV-2

1.4.2.3.1 Το εμβόλιο BNT162b2 της Pfizer-BioNTech

Το Δεκέμβριο του 2020 έπειτα από μόλις 7 μήνες από την έναρξη της κλινικής φάσης I/II του εμβολίου mRNA που δοκίμαζε η εταιρία Pfizer έναντι της COVID-19, ο FDA ενέκρινε εκτάκτως την διάθεση του εμβολίου στο κοινό. Ήταν η γρηγορότερη ανάπτυξη και έγκριση εμβολίου που είχε πραγματοποιηθεί ποτέ (65).

Η πρώτη φάση δοκιμών ξεκίνησε από την Pfizer τον Μάιο του 2020 με συμμετοχή 45 εθελοντών. Τα άτομα αυτά χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες των 12 ατόμων. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε δόση των 30 μg δύο φορές, με απόσταση 21 ημερών. Στην δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε δόση 10 μg δύο φορές, με απόσταση 21 ημερών και στην τελευταία ομάδα δόθηκε μια δόση των 100 μg. Στα υπόλοιπα 9 άτομα δόθηκε δόση placebo.

Σε 38 άτομα τα οποία είχαν νοσήσει πριν, έγινε λήψη δείγματος ορού εφόσον είχε παρέλθει διάστημα δεκατεσσάρων ημερών από την διάγνωση ώστε να συγκριθεί η ποσότητα αντισωμάτων τους σε σχέση με τα αντισώματα των ατόμων που συμμετείχαν στην δοκιμή. Μετρήθηκαν αντί-S αντισώματα IgG έναντι της περιοχής δέσμευσης υποδοχέα (RBD), η οποία βρίσκεται στην πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2. Αυτή η περιοχή είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση και είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή και η ικανότητα των συγκεκριμένων αντισωμάτων να εμποδίζουν την είσοδο τα κάνει ιδανικά για ορολογικούς ελέγχους. Οι μετρήσεις της πρώτης και δεύτερης ομάδας έγιναν 14 ημέρες μετά την δεύτερη δόση και οι συγκεντρώσεις των αντί-S IgG αντισωμάτων ήταν μεταξύ 5.800 και 16.000 U ml⁻¹. Οι μετρήσεις στους ορούς των 38 αναρρωσάντων έγιναν 14 ημέρες μετά την επιβεβαίωση ασθένειας με PCR και η συγκεντρώσεις τους ήταν 602 U ml⁻¹. Η τρίτη ομάδα είχε συγκέντρωση IgG αντισωμάτων 1260 U ml⁻¹ και η μέτρηση έγινε 35 ημέρες μετά την μοναδική δόση των 100 μg (65).

Μετά από τα αισιόδοξα αποτελέσματα η Pfizer προχώρησε στην φάση III των δοκιμών ώστε να ελεγχθεί σε μεγαλύτερο πλήθος η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του εμβολίου. Η δοκιμή έγινε σε 43.448 άτομα άνω των δεκαέξι ετών. Οι μισοί έλαβαν δύο δόσεις των 30 μg σε διάστημα 21 ημερών, ενώ οι άλλοι μισοί έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα δείγματα για την εξέταση των συγκεντρώσεων των IgG λήφθηκαν 7 ημέρες μετά την δεύτερη δόση. Η δοκιμή ολοκληρώθηκε με επιτυχή αποτελέσματα στα μέσα του Νοεμβρίου του 2020 (66).

1.4.2.3.2 Αποτελεσματικότητα του BNT162b2

Η αποτελεσματικότητα έφτασε το 95% σε ποσοστό αποφυγής μόλυνσης αξιολογώντας τυχόν λοιμώξεις με το πέρας μιας έως δύο εβδομάδων μετά την δεύτερη δόση. Από την ομάδα που έλαβε το εμβόλιο μετά από μια εβδομάδα από την δεύτερη δόση υπήρξαν μόνο 8 μολύνσεις ενώ από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο υπήρξαν 162 μολύνσεις από COVID-19 (66).

Σε μια μεγαλύτερης κλίμακας έρευνα σε συνεργασία με το κράτος του Ισραήλ έγινε ανάλυση σε πληθυσμό περίπου 6,5 εκατομμυρίων ατόμων, άνω των 16 ετών. Η περίοδος που πραγματοποιήθηκε η μελέτη ήταν από τις 24/1 έως τις 3/4 του 2021. Το 72% των ατόμων είχαν λάβει τις 2 δόσεις του εμβολίου μέχρι τις 3/4/2021. Το εμβόλιο βρέθηκε ικανό να αποτρέψει την σοβαρή λοίμωξη και νοσηλεία σε ποσοστό 97% και να α-

ποτρέπει τον θάνατο σε ποσοστό 96,7%. Οι θάνατοι στις ηλικίες 16 με 44 ετών ήταν μηδενικοί ενώ η θνησιμότητα περιορίστηκε σε 0,1 ανά 100.000 άτομα την ημέρα (67). Στις 30/7/2021 στο Ισραήλ άρχισε η χορήγηση και μιας τρίτης δόσης του εμβολίου, ως αναμνηστική. Έπειτα από μελέτη της ανοσογονικότητας της ενισχυτικής αυτής δόσης, βρέθηκε ότι μειώνεται η πιθανότητα λοίμωξης με συντελεστή 11,3 ενώ μειώνει την πιθανότητα σοβαρής λοίμωξης με συντελεστή 19,5 (68).

1.4.2.3.3 Παρενέργειες του BNT162b2

Η περίοδος μελέτης της ασφάλειας του εμβολίου διήρκησε έως και 14 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης. Η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν πόνος στο σημείο της ένεσης. Ο πόνος μπορούσε να διαρκέσει μία εβδομάδα και αναφέρθηκε σε ποσοστό άνω του 80% των συμμετεχόντων και στις δυο δόσεις. Τα νεότερα άτομα ανέφεραν πιο συχνά πόνο από ότι μεγαλύτεροι σε ηλικία εμβολιασθέντες. Ο πονοκέφαλος και η κόπωση ήταν οι επόμενες συχνότερες αντιδράσεις σε ποσοστό άνω του 50% των ατόμων και εδώ με μεγαλύτερη συχνότητα σε νεότερα άτομα. Πυρετός εκδηλώθηκε στο 16% των ατόμων. Αξίζει να αναφέρουμε ότι σε ποσοστό 24-25% αναφέρθηκε πονοκέφαλος και κούραση σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (7). Ελάχιστες περιπτώσεις αναφυλαξίας αναφέρθηκαν, αποδιδόμενες σύμφωνα με διάφορες μελέτες, στις πολυαιθυλενογλυκόλες (PEG) που περιέχονται ως ανοσοενισχυτικό συστατικό στη σύνθεση του εμβολίου (69, 70). Στις σπάνιες παρενέργειες αναφέρονται η μυοκαρδίτιδα (με συχνότητα 3,5 συμβάντα στο ένα εκατομμύριο δόσεις) και η παράλυση Bell, χωρίς όμως να έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της σε σύγκριση με άλλα εγκεκριμένα ιικά εμβόλια (71-73).

1.4.2.3.4 Διάθεση και συντήρηση του BNT162b2

Το εμβόλιο BNT162b2 χορηγείται σε 2 δόσεις των 0,3 mL, διαστήματος 21 ημερών. Η ένεση γίνεται ενδομυϊκά στον δελτοειδή εφόσον αποψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Η συντήρηση του εμβολίου απαιτεί θερμοκρασίες -60°C έως -80°C βαθμών Κελσίου με χρόνο ζωής έως έξι μήνες και έως δυο εβδομάδες σε θερμοκρασία -25°C. Σε θερμοκρασία ψυγείου μπορεί να διατηρηθεί έως 5 ημέρες ενώ σε θερμοκρασία περιβάλλοντος μέχρι 2 ώρες. Κάθε φιαλίδιο περιέχει πέντε δόσεις εμβολίου (74).

1.4.2.3.5 Το εμβόλιο mRNA-1273 της Moderna

Η αμερικάνικη φαρμακευτική εταιρία Moderna ξεκίνησε την ανάπτυξη του δικού της mRNA εμβολίου έναντι του SARS-CoV-2 στις 13/1/2020. Η πρώτη φάση κλινικών δοκιμών ξεκίνησε στις 16/3 και μαζί με την δεύτερη φάση δοκιμών διήρκησαν μέχρι τα τέλη του Ιουλίου του ίδιου έτους.

Η Φάση III ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2020 και τελείωσε στις 16 Νοεμβρίου με την συμμετοχή 30.240 ατόμων. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν μεγαλύτεροι των 18 ετών και κατηγοριοποιήθηκαν σε δυο ομάδες. Στην πρώτη έγιναν δυο δόσεις με διάστημα 28 ημερών του εμβολίου ενώ στην δεύτερη έγιναν δυο δόσεις εικονικού φαρμάκου. Η δόση του εμβολίου περιείχε 100 µg του mRNA-1273 σε όγκο 0,5 ml (8).

1.4.2.3.6 Αποτελεσματικότητα του mRNA-1273

Το εμβόλιο της Moderna βρέθηκε να έχει 94,1% αποτελεσματικότητα στην αποφυγή λοίμωξης με συμπτώματα από SARS-CoV-2. Στο σύνολο των 192 ατόμων που νόσησαν μετά την δεύτερη δόση, τα 185 άτομα υπάγονταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ενώ 11 ήταν στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο. Η συμμετέχοντες ηλικίας κάτω των 65 ετών έδειξε να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στο εμβόλιο με τους άνω των 65 ετών να έχουν ελαφρά μικρότερο ποσοστό αποτελεσματικότητας στο 86,4% (8).

Στην Φάση III συμμετείχαν ομάδες ατόμων με συνοσηρότητες με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από COVID-19, όπως παχύσαρκοι, καρδιοπαθείς, άτομα με πνευμονοπάθεια και ηπατοπάθεια (8, 75).

1.4.2.3.7 Παρενέργειες του mRNA-1273

Ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου αναφέρθηκαν 15 ώρες μετά τη χορήγηση και η διάρκεια τους δεν ξεπερνούσε τις 48 ώρες μετά τον εμβολιασμό. Οι παρενέργειες εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στα άτομα που έκαναν το mRNA-1273 παρά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Εμφανίστηκε πόνος, ερύθημα και λεμφαδενοπάθεια ως ήπια τοπικά συμπτώματα ενώ κάποια από τα άτομα της ομάδας που έλαβε το κανονικό εμβόλιο ανέπτυξε και πιο μέτριας έντασης συμπτώματα όπως πυρετό, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ρίγη και κόπωση. Το ποσοστό των μέτριων συμπτωμάτων αυξήθηκε στο 38,1% μετά την δεύτερη δόση έναντι του 16,5% μετά την πρώτη δόση στην ομάδα του mRNA-1273 (8, 76).

1.4.2.3.8 Διάθεση και συντήρηση του mRNA-1273

Το εμβόλιο χορηγείται σε δύο δόσεις των 0,5 ml σε διάστημα 28 ημερών και η ένεση γίνεται ενδομυϊκά στον δελτοειδή μυ. Η διατήρηση του εμβολίου γίνεται σε κατάψυξη στους -25°C έως -15°C μέχρι την ημερομηνία λήξης του ενώ μπορεί να διατηρηθεί για ένα μήνα σε θερμοκρασία ψυγείου 2°C έως 8°C. Σε θερμοκρασία δωματίου διατηρείται έως 12 ώρες. Τα φιαλίδια περιέχουν δέκα δόσεις του εμβολίου και χορηγούνται χωρίς αραίωση (77).

2. Πειραματικό μέρος

2.1 Σκοπός

Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη ελέγχθηκαν τα επίπεδα αντισωμάτων που ανέπτυξε το εμβολιασμένο προσωπικό του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Σκοπός ήταν να ελεγχθεί εάν υπάρχει διαφορά στην ανοσολογική απόκριση μεταξύ των δυο φύλων, εάν διαφέρει η κινητική των αντί-S αντισωμάτων ανάλογα με την ηλικία και εάν παρατηρείται μεγαλύτερη ανοσολογική απάντηση στα άτομα που νόσησαν πριν τον εμβολιασμό. Τέλος ελέγχθηκε το όφελος στους εργαζομένους του νοσοκομείου στην παροχή προστασίας έναντι εκδήλωσης σοβαρής νόσησης και νοσηλείας μετά τον εμβολιασμό τους.

2.2 Μέθοδος

Η μελέτη είναι αναδρομική και έγινε σε δείγματα ορού που λήφθηκαν από εμβολιασμένο προσωπικό του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Ο εμβολιασμός στα ελληνικά νοσοκομεία και στις δομές υγείας ξεκίνησε στις αρχές του 2021. Ο εμβολιασμός του προσωπικού στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών ξεκίνησε 4 Ιανουαρίου του 2021 με το εμβόλιο Pfizer-BioNTech BNT162b2. Αργότερα ήταν διαθέσιμο το εμβόλιο mRNA-1273 της Moderna με τον πρώτο εμβολιασμό σε άτομο του προσωπικού που συμμετέχει στην έρευνα να γίνεται στις 20 Φεβρουαρίου 2021. Και στα δύο mRNA εμβόλια πραγματοποιήθηκαν δύο δόσεις με διάστημα 21 ημερών και 28 ημερών αντίστοιχα. Στα μέσα του Φεβρουαρίου του 2021 ξεκίνησε η διάθεση και ο εμβολιασμός με το εμβόλιο ChAdOx1-S της Oxford/AstraZeneca σε δύο δόσεις με διάστημα χορήγησης τους 2 μήνες. Τέλος το μονοδοσικό εμβόλιο JNJ-78436735 της J&J/Janssen άρχισε να χρησιμοποιείται στις αρχές του Μαΐου του 2021.

2.2.1 Συλλογή δειγμάτων

Έγινε συλλογή φλεβικού αίματος σε σωληνάρια BD Vacutainer και το αίμα φυγοκεντρήθηκε στις 2500 rpm για διάστημα δέκα λεπτών ώστε να διαχωριστεί ο ορός. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση αντισωμάτων IgG έναντι του S-RBD του ιού SARS-CoV-2. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο ηλεκτρονικός αναλυτής Alinity, της Abbott Laboratories. Η δοκιμασία ήταν ποσοτική και έγινε με χημειοφωταύγεια μικροσωματιδίων. Η συγκεκριμένη ανάλυση χρησιμοποιεί μαγνητικά μικροσωματίδια που στην επιφάνειά τους βρίσκονται

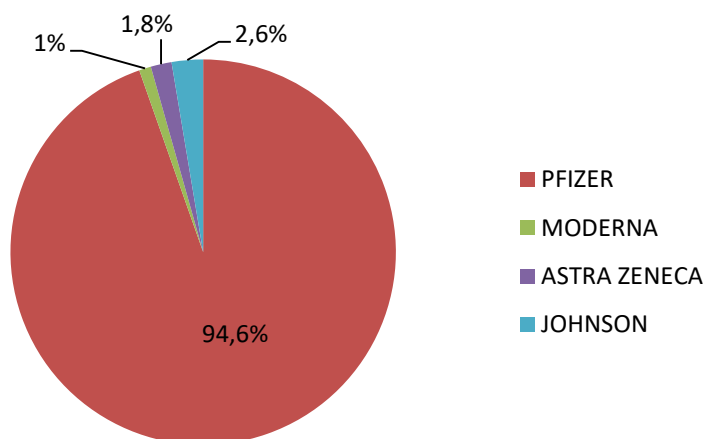
προσκολλημένα αντιγόνα SARS-CoV-2. Μετά την προσθήκη του ορού προς εξέταση τα αντισώματα IgG συνδέονται με τα αντιγόνα των μικροσωματιδίων και στη συνέχεια προστίθενται μονοκλωνικά αντισώματα IgG στα οποία έχει γίνει επισήμανση με εστέρα ακρινιδίου έναντι των ανθρώπινων IgG (78). Μετρώντας την χημειοφωταύγεια του δείγματος σε σύγκριση με του βαθμονομητή γίνεται η ποσοτική μέτρηση των αντισωμάτων. Η μέτρηση έγινε σε μονάδες AU/ml και για να θεωρηθεί θετικός ο έλεγχος ώστε να συμπεριληφθεί στην μελέτη οι τιμές των αντισωμάτων έπρεπε να είναι πάνω από 50 AU/ml. Η συλλογή δειγμάτων εμβολιασμένου προσωπικού διήρκησε από 15/02/2021 έως 22/06/2022.

2.2.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων

Η καταγραφή και ομαδοποίηση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα Microsoft Excel. Έγινε σύγκριση μετρήσεων ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα (≤ 37 , 38-58, ≥ 59 έτη) το φύλο, την νόσηση ή όχι, την νόσηση πριν ή μετά τον εμβολιασμό, και την ανάγκη νοσηλείας πριν και μετά τον εμβολιασμό. Για την στατιστική ανάλυση, εύρεση μέσου όρου, διάμεσης τιμής, τυπικής απόκλισης, σύγκριση μεταξύ ομάδων μετρήσεων και μελέτη στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics 29.0 ενώ για την δημιουργία των γραφημάτων το GraphPad Prism 8.3 και Microsoft Excel.

3. Αποτελέσματα

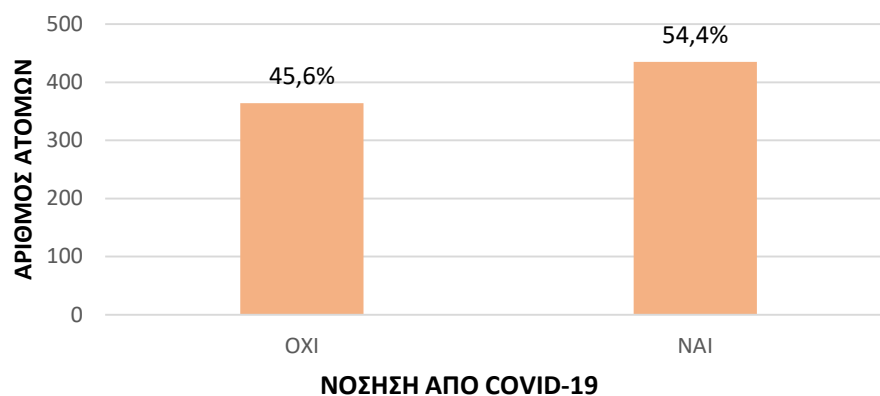
Για την πραγματοποίηση της μελέτης έγινε ανάλυση σε δείγματα 799 ατόμων με μέση ηλικία τα 48 έτη. Τα 261 άτομα ήταν άνδρες (32,7%) και τα 538 γυναίκες (67,3%). Ο εμβολιασμός διενεργήθηκε από τις 04/01/2021 (πρώτη δόση) έως 31/03/2022 (τρίτη δόση). Το 94,6% (756 άτομα) των εμβολιασμών έγινε με το Pfizer-BioNTech BNT162b2, το 1% (8 άτομα) με το mRNA-1273 της Moderna, το 1,8% (14 άτομα) με το ChAdOx1-S της Oxford/AstraZeneca και το 2,6% (21 άτομα) με το JNJ-78436735 της J&J/Janssen (Γράφημα 1).



Γράφημα 1: Ποσοστό εμβολιασμού του προσωπικού με τα αντίστοιχα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2.

3.1 Νόσηση στο προσωπικό του νοσοκομείου

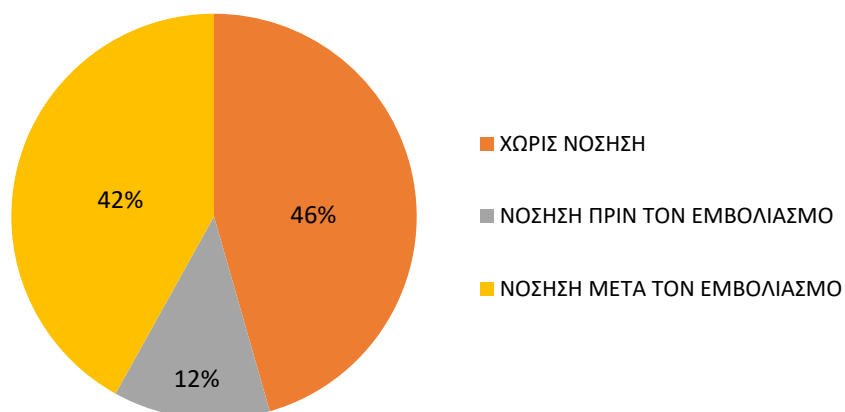
Τα άτομα που νόσησαν από COVID-19 ήταν 435 (54,4 %) ενώ 364 (45,6 %) δεν νόσησαν (Γράφημα 2). Από τα άτομα που νόσησαν από COVID-19, τα 100 (12,5%) μολύνθηκαν πριν λάβουν την πρώτη δόση του εμβολίου και τα 335 (41,9%) μετά τον εμβολιασμό τους (Πίνακας 1, Γράφημα 3).



Γράφημα 2: Ποσοστό νόσησης του νοσοκομειακού προσωπικού από COVID-19.

Πίνακας 1: Ποσοστά νόσησης από COVID-19 πριν και μετά τον εμβολιασμό.

Νόσηση από COVID-19	N	Ποσοστό %	Αθροιστικό ποσοστό %
ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΗΣΗ	364	45,6	45,6
ΝΟΣΗΣΗ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	100	12,5	58,1
ΝΟΣΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	335	41,9	100,0
ΣΥΝΟΛΟ	799	100,0	

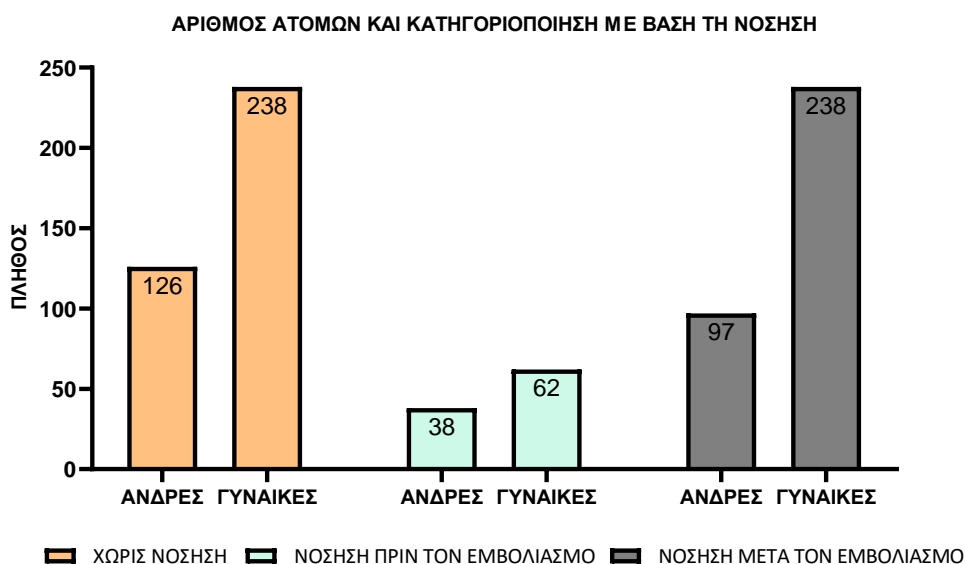


Γράφημα 3: Ποσοστό νόσησης από COVID-19 του πληθυσμού που μελετήθηκε. Παρουσιάζεται σε διάγραμμα πίτας το ποσοστό εκείνων που δεν νόσησαν από COVID-19 και τα ποσοστά εκείνων που νόσησαν πριν και μετά τον εμβολιασμό.

Από αυτούς που δεν μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2, το 65,4% ήταν γυναίκες ενώ το 34,6% ήταν άνδρες. Η πλειονότητα, με ποσοστό 62,9%, ανήκαν στην μέση ηλικιακή ομάδα 38-58 ετών, το 22,8% στους άνω των 59 ετών, ενώ το 14,3% ήταν κάτω των 37 ετών. Στο σύνολο των ατόμων που μολύνθηκαν πριν τον εμβολιασμό, το 62% ήταν γυναίκες και το 38% άνδρες. Το 54% ήταν ηλικίας 38-58 ετών, το 34% κάτω των 37 ετών και το 12% άνω των 59 ετών. Τέλος, στην ομάδα που ανήκαν όσοι είχαν μολυνθεί μετά τον εμβολιασμό, οι γυναίκες αποτελούσαν το 71% και οι άνδρες το 29% (Πίνακας 2, Γράφημα 4).

Πίνακας 2: Ποσοστό νόσησης από SARS-CoV-2 στα δύο φύλα.

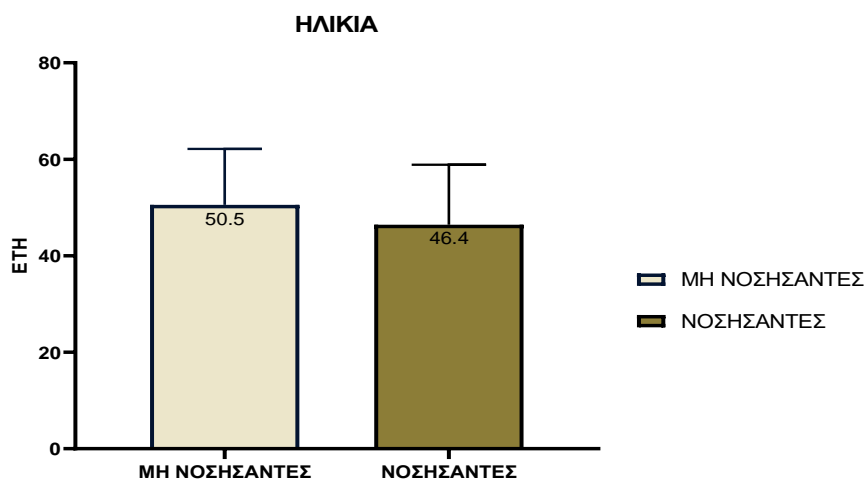
Νόσηση από COVID-19		N	Ποσοστό %	Αθροιστικό ποσοστό %
ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΗΣΗ	ΑΝΔΡΕΣ	126	34,6	34,6
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	238	65,4	100,0
	ΣΥΝΟΛΟ	364	100,0	
ΝΟΣΗΣΗ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	ΑΝΔΡΕΣ	38	38,0	38,0
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	62	62,0	100,0
	ΣΥΝΟΛΟ	100	100,0	
ΝΟΣΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	ΑΝΔΡΕΣ	97	29,0	29,0
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	238	71,0	100,0
	ΣΥΝΟΛΟ	335	100,0	



Γράφημα 4: Αριθμός ατόμων που δεν νόσησαν από COVID-19 και ατόμων που νόσησαν από COVID-19 πριν ή μετά τον εμβολιασμό και διαχωρισμός τους με βάση το φύλο.

Η μέση ηλικία νόσησης ήταν τα 46,4 έτη, ενώ στους μη νοσήσαντες ήταν τα 50,5 έτη (Γράφημα 5). Όσον αφορά στις ηλικίες των νοσησάντων, πριν τον εμβολιασμό το 34,0% ήταν κάτω των 37 ετών, το 54,0% μεταξύ 38-58 ετών και το 12,0% άνω των 59 ε-

τών. Αντίστοιχα, στους νοσήσαντες μετά τον εμβολιασμό, το 22,1% ήταν κάτω των 37 ετών, το 61,8% μεταξύ 38-58 ετών και άνω των 59 ετών ήταν το 16,1% (Πίνακας 3). Παρατηρήθηκε ότι ο πληθυσμός με ηλικία έως τα 58 έτη ήταν αυτός που μολύνθηκε από SARS-CoV-2 σε μεγαλύτερα ποσοστά.



Γράφημα 5: Μέση ηλικία σε νοσήσαντες και μη νοσήσαντες από COVID-19.

Πίνακας 3: Ποσοστό νόσησης με βάση την ηλικία.

Νόσηση από COVID-19		N	Ποσοστό %	Αθροιστικό ποσοστό %
ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΗΣΗ	≤ 37	52	14,3	14,3
	38 - 58	229	62,9	77,2
	≥ 59	83	22,8	100,0
	Σύνολο	364	100,0	
ΝΟΣΗΣΗ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	≤ 37	34	34,0	34,0
	38 - 58	54	54,0	88,0
	≥ 59	12	12,0	100,0
	Σύνολο	100	100,0	
ΝΟΣΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	≤ 37	74	22,1	22,1
	38 - 58	207	61,8	83,9
	≥ 59	54	16,1	100,0
	Σύνολο	335	100,0	

3.2 Κινητική αντισωμάτων

Η μέτρηση των IgG αντισωμάτων έγινε σε 6 χρονικά σημεία, πριν και μετά τη δεύτερη και τρίτη δόση του εμβολίου. Το πρώτο χρονικό σημείο ήταν πριν την δεύτερη δόση του εμβολίου, το δεύτερο χρονικό σημείο 2 μήνες μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου, το τρί-

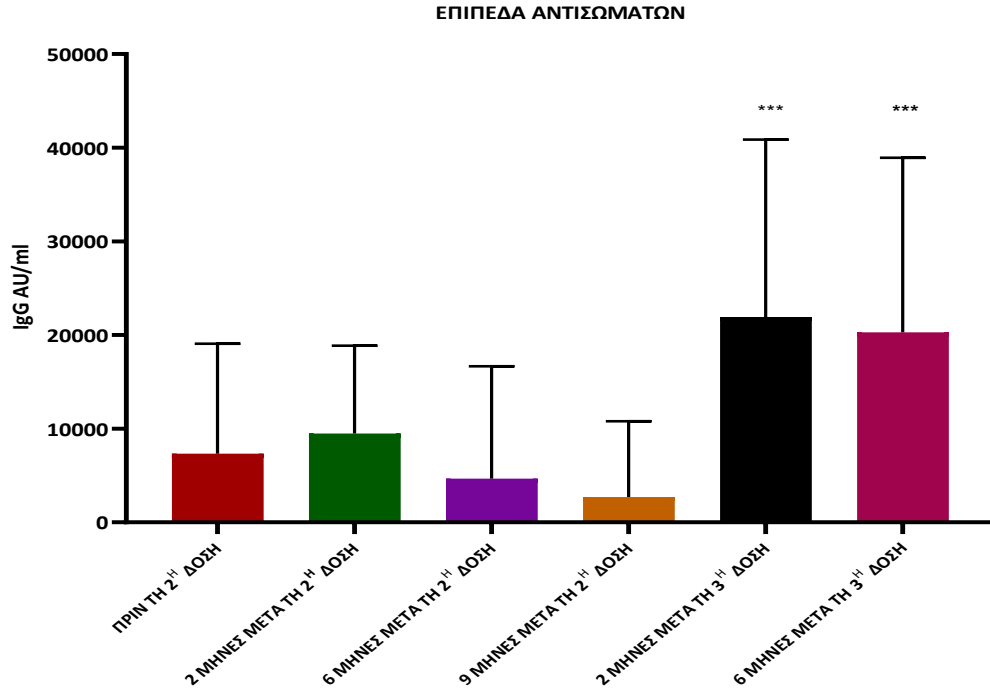
το χρονικό σημείο 6 μήνες μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου, το τέταρτο χρονικό σημείο πριν την τρίτη δόση ή 9 μήνες μετά την δεύτερη δόση, το πέμπτο χρονικό σημείο 2 μήνες μετά την τρίτη δόση εμβολίου και το έκτο χρονικό σημείο 6 μήνες μετά την τρίτη δόση του εμβολίου.

Παρατηρήθηκε μια σταδιακή αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων με κορύφωση στους δυο μήνες μετά την 2^η δόση (μέση τιμή 9483,72 AU/ml, τυπική απόκλιση 9384,27 AU/ml) ακολουθούμενη από μείωση μέχρι την πραγματοποίηση της 3^{ης} δόσης, όπου οι τίτλοι έφτασαν στην υψηλότερη τιμή τους (μέση τιμή 21912,23 AU/ml, τυπική απόκλιση 18956,34 AU/ml), όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 και στο Γράφημα 6. Οι υψηλοί τίτλοι διατηρήθηκαν και στο τελευταίο χρονικό σημείο που μελετήθηκε, 6 μήνες μετά την 3^η δόση εμβολίου, με μέση τιμή επιπέδων αντισωμάτων 20286,67 AU/ml .

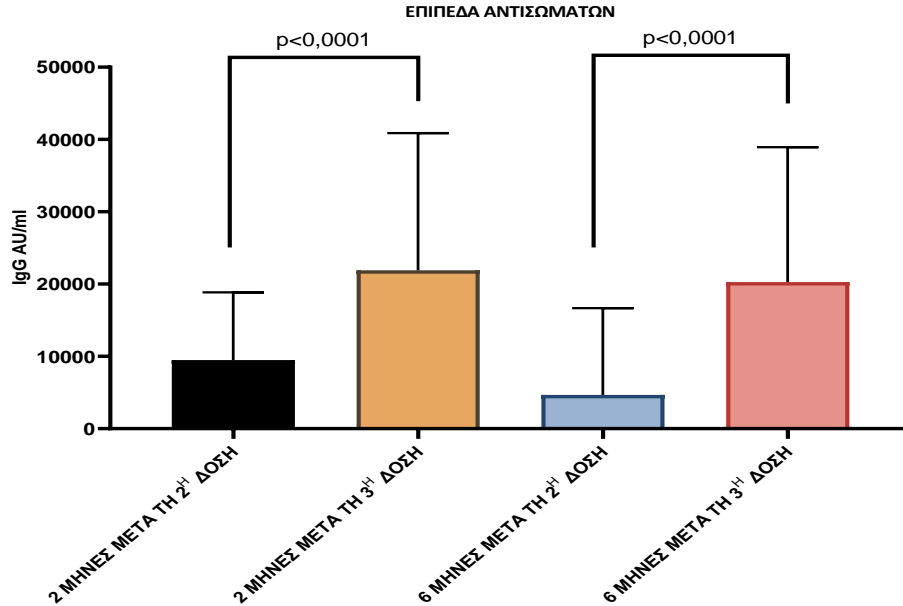
Τα επίπεδα των αντισωμάτων ανάμεσα στα δυο χρονικά σημεία «2 μήνες μετά την 2^η δόση» και «2 μήνες μετά την 3^η δόση» και στα χρονικά σημεία «6 μήνες μετά την 2^η δόση» και «6 μήνες μετά την 3^η δόση» διέφεραν στατιστικά σημαντικά. Και στις δυο περιπτώσεις η στατιστική σημαντικότητα ήταν πολύ ισχυρή ($p < 0,0001$) (Γράφημα 7).

Πίνακας 4: Κινητική αντισωμάτων στα μετρούμενα διαστήματα.

		ABs ΠΡΙΝ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 2 ΜΗ- ΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 6 ΜΗ- ΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 9 ΜΗ- ΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 2 ΜΗ- ΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 6 ΜΗ- ΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ
N		55	677	241	71	164	43
Μέση τιμή		7334,09	9483,72	4663,95	2698,88	21912,23	20286,66
Διάμεσος		1209,80	6934,40	1370,30	560,10	17203,40	14225,60
Τυπική απόκλιση		11738,67	9384,27	11998,80	8092,37	18956,34	18649,74
Εκατοστημόρια	25	393,70	2601,25	664,05	273,40	8607,82	5894,90
	75	12195,00	13091,45	2864,15	1000,10	27423,12	28137,20



Γράφημα 6: Επίπεδα αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία που μελετήθηκαν. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. *** $p < 0,001$, στατιστική σημαντικότητα επιπέδων αντισωμάτων σε σχέση με τα προηγούμενα χρονικά σημεία που μελετήθηκαν.



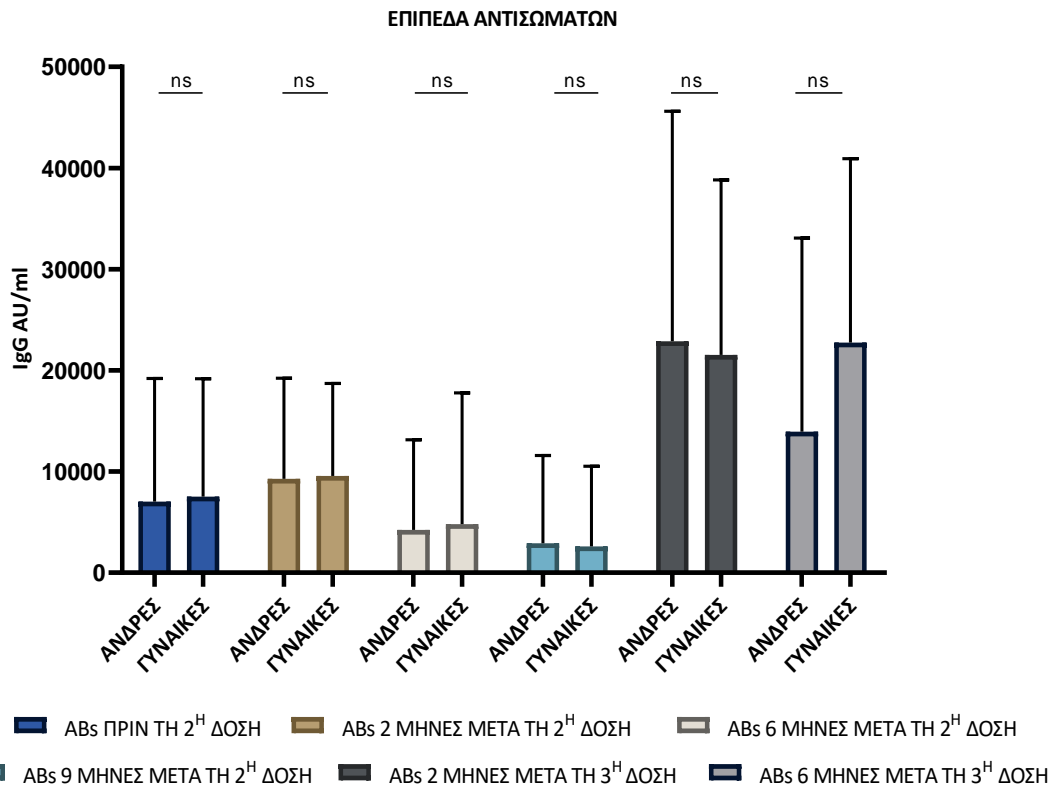
Γράφημα 7: Σύγκριση επιπέδων αντισωμάτων IgG στα διαφορετικά χρονικά σημεία, 2 μήνες και 6 μήνες μετά την 2^η και 3^η δόση του εμβολίου. Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και η τυπική απόκλιση.

3.2.1 Μέτρηση αντισωμάτων και συσχέτιση με το φύλο

Μελετήθηκαν τα επίπεδα των αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία, σε γυναίκες και άντρες της μελέτης. Μεταξύ των επιπέδων των αντισωμάτων ανάμεσα στα δυο φύλα δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης μιας κατεύθυνσης (one way ANOVA) που διενεργήθηκε (Πίνακας 5, Γράφημα 8).

Πίνακας 5: Περιγραφικός πίνακας επιπέδων IgG αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία που μελετήθηκαν και κατηγοριοποίηση με βάση το φύλο των συμμετεχόντων στη μελέτη.

ΦΥΛΟ		ABs ΠΡΙΝ ΤΗΝ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 9 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	
ΑΝΔΡΕΣ	N	20	220	64	21	47	12	
	Μέση τιμή	7020,55	9285,50	4243,94	2901,29	22880,63	13937,92	
	Διάμεσος	1031,90	6859,55	1311,20	622,20	16293,80	6021,05	
	Τυπική απόκλιση	12171,29	9936,56	8896,65	8688,41	22732,53	19151,32	
	Εκατοστημόρια	25	140,80	2369,15	473,55	280,25	8366,90	4383,92
		75	10138,47	12701,50	3379,82	1252,50	27548,60	14241,12
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	N	35	457	177	50	117	31	
	Μέση τιμή	7513,26	9579,14	4815,81	2613,87	21523,21	22744,24	
	Διάμεσος	1308,90	7141,90	1376,90	537,80	18559,40	19251,20	
	Τυπική απόκλιση	11660,95	9116,19	12957,80	7919,30	17305,51	18168,40	
	Εκατοστημόρια	25	483,00	2694,70	705,95	271,72	8729,90	9783,10
		75	12195,00	13246,60	2690,25	910,95	27659,05	28337,40



Γράφημα 8: Επίπεδα IgG αντισωμάτων σε άνδρες και γυναίκες στα έξι διαφορετικά χρονικά σημεία που μελετήθηκαν. Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και η τυπική απόκλιση. ns: όχι στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$)

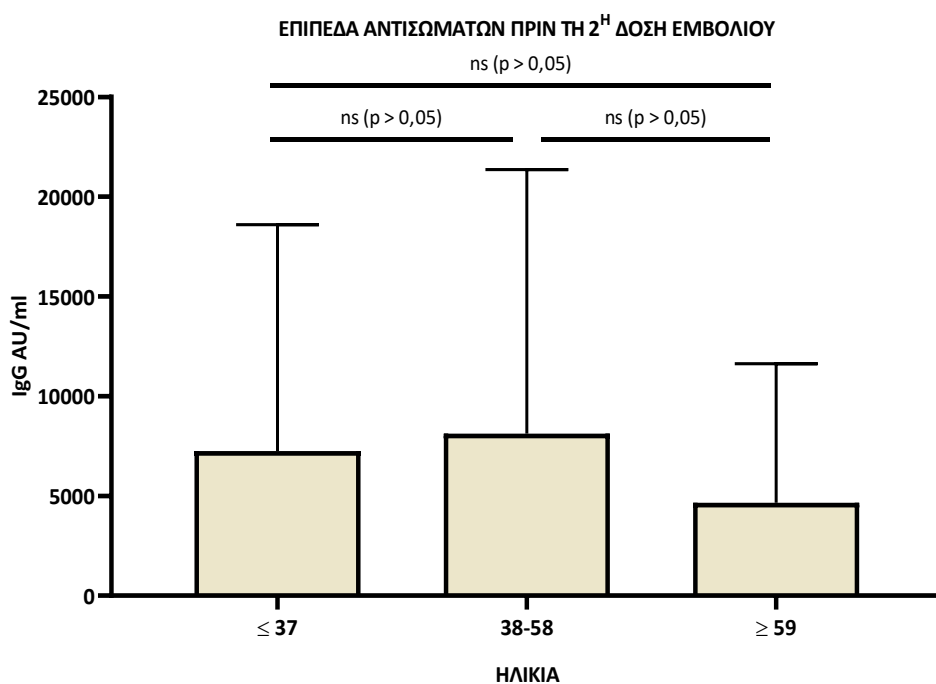
3.2.2 Κινητική αντισωμάτων ανάλογα με την ηλικία

Η σύγκριση των επιπέδων των αντισωμάτων σε σχέση με την ηλικία έγινε χωρίζοντας τους συμμετέχοντες σε τρεις ηλικιακές ομάδες, 19-37 ετών, 38-58 ετών και άνω των 59 ετών. Συγκρίνοντας τις μέσες τιμές στα επίπεδα των αντισωμάτων δύο μήνες μετά τη 2^η δόση, η ομάδα που απαρτιζόταν από νεαρότερους είχε μέση τιμή 12573,43 AU/ml, η μεσαία ηλικιακή ομάδα είχε 9399,46 AU/ml και η πιο μεγάλη σε ηλικία ομάδα 6943,88 AU/ml. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στη μέτρηση έξι μήνες μετά την 2^η δόση με μέση τιμή 6814,76 AU/ml, 4816,93 AU/ml και 2796,39 AU/ml, αντίστοιχα. Στη μέτρηση που πραγματοποιήθηκε δύο μήνες μετά την 3^η δόση, η μέση τιμή ήταν 26107,47 AU/ml για την ηλικιακή ομάδα 19-37 ετών, 22687,78 AU/ml για τους συμμετέχοντες ηλικίας 38-58 ετών και 16553,71 AU/ml για τους άνω των 59 ετών. Η εικόνα που παρουσιάζεται είναι ότι σε νεότερες ηλικίες τα επίπεδα των αντισωμάτων είναι υψηλότερα. Έπειτα από διεξαγωγή δοκιμασίας one way ANOVA και εφαρμογή της δοκιμασίας πολλαπλής σύγκρισης LSD φάνηκε ότι στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε στη μέτρηση που πραγματοποιήθηκε δύο μήνες μετά την 2^η δόση εμβολίου.

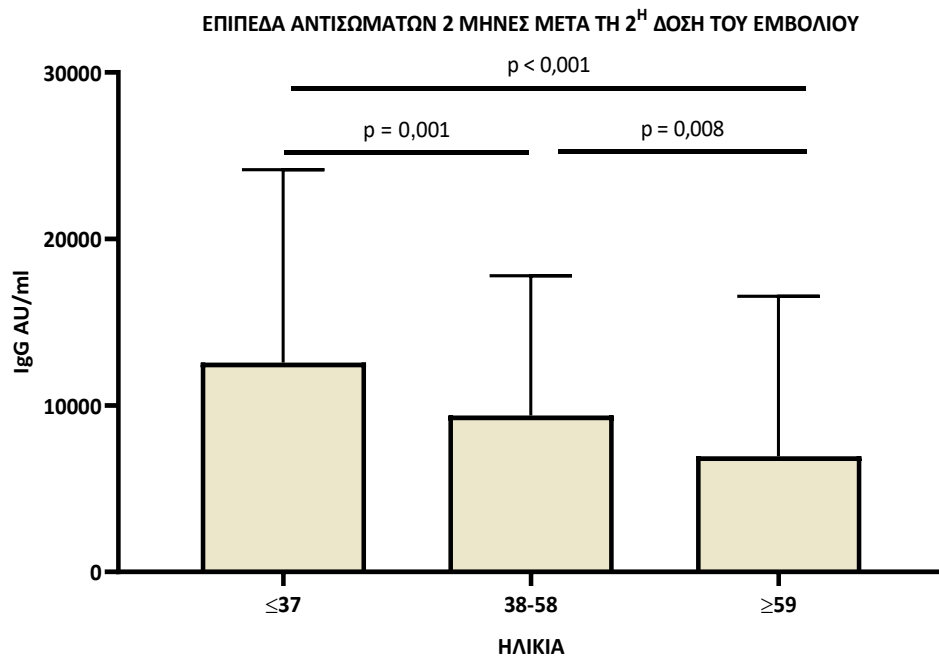
Στην ομάδα των συμμετεχόντων ηλικίας κάτω των 37 ετών τα επίπεδα των αντισωμάτων βρέθηκαν 12573,43 AU/ml (μέση τιμή) ενώ στην ομάδα των συμμετεχόντων άνω των 59 ετών η μέση τιμή αντισωμάτων ήταν 6943,88 AU/ml ($p < 0,001$). Στατιστικά σημαντική ήταν και η διαφορά στα επίπεδα αντισωμάτων μεταξύ της ηλικιακής ομάδας κάτω των 37 ετών (μέση τιμή 12573,43 AU/ml) και της ομάδας συμμετεχόντων 38-58 ετών (9399,46 AU/ml) ($p = 0,001$). Τέλος, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και στα επίπεδα των αντισωμάτων μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 38-58 ετών και άνω των 59 ετών (9399,46 AU/ml και 6943,88 AU/ml, αντίστοιχα) ($p = 0,008$). Στις νεαρότερες ηλικίες (ομάδα συμμετεχόντων ≥ 37 ετών και ομάδα συμμετεχόντων 38-58 ετών) τα επίπεδα αντισωμάτων ήταν υψηλότερα σε σχέση με την ομάδα συμμετεχόντων ηλικίας άνω των 59 ετών (Γράφημα 10). Όσον αφορά στα επίπεδα των αντισωμάτων στα υπόλοιπα χρονικά διαστήματα που εξετάστηκαν [πριν τη 2^η δόση του εμβολίου (Γράφημα 9), έξι μήνες μετά τη 2^η δόση του εμβολίου (Γράφημα 11), δύο μήνες μετά τη 3^η δόση εμβολίου (Γράφημα 12), έξι μήνες μετά τη 3^η δόση εμβολίου (Γράφημα 13)], δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$) μεταξύ των τριών ηλικιακών ομάδων των συμμετεχόντων (≤ 37 ετών, 38-58 ετών, ≥ 59 ετών).

Πίνακας 6: Περιγραφικός πίνακας επιπέδων IgG αντισωμάτων σε 5 χρονικά σημεία με βάση την ηλικιακή κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων στη μελέτη.

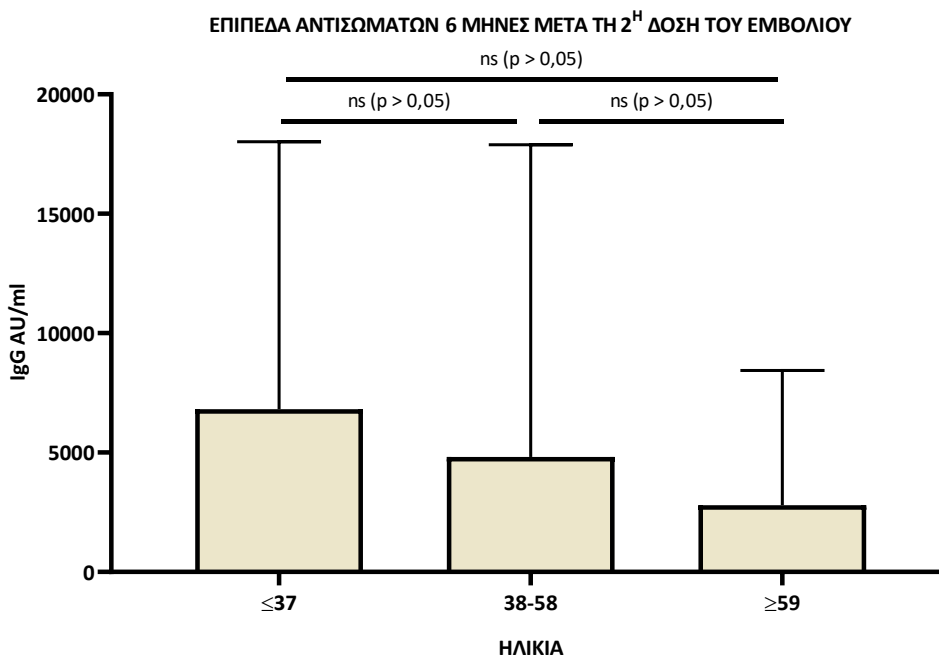
	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Τυπικό λάθος	95% Διάστημα εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή		
					Lower Bound	Upper Bound	
ABs ΠΡΙΝ ΤΗ 2^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	≤ 37	22	7251,64	11341,19	2417,95	2223,23	12280,05
	38 - 58	26	8124,81	13238,98	2596,37	2777,47	13472,16
	≥ 59	7	4656,27	6970,84	2634,73	-1790,68	11103,23
	Total	55	7334,09	11738,67	1582,84	4160,69	10507,50
ABs 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	≤ 37	117	12573,43	11579,23	1070,50	10453,16	14693,69
	38 - 58	432	9399,46	8385,61	403,45	8606,48	10192,44
	≥ 59	128	6943,88	9608,71	849,29	5263,27	8624,49
	Total	677	9483,72	9384,27	360,66	8775,55	10191,88
ABs 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	≤ 37	22	6814,76	11204,80	2388,87	1846,83	11782,70
	38 - 58	179	4816,93	13074,71	977,25	2888,44	6745,42
	≥ 59	40	2796,39	5644,00	892,39	991,35	4601,43
	Total	241	4663,95	11998,80	772,91	3141,39	6186,50
ABs 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	≤ 37	22	26107,47	24517,25	5227,09	15237,13	36977,81
	38 - 58	109	22687,78	17961,09	1720,36	19277,73	26097,84
	≥ 59	33	16553,71	17418,27	3032,13	10377,46	22729,96
	Total	164	21912,23	18956,34	1480,24	18989,30	24835,15
ABs 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	≤ 37	6	12518,86	5900,10	2408,70	6327,08	18710,64
	38 - 58	27	22746,39	20800,32	4003,02	14518,06	30974,73
	≥ 59	10	18306,09	17063,54	5395,96	6099,56	30512,61
	Total	43	20286,66	18649,74	2844,05	14547,12	26026,21



Γράφημα 9: Επίπεδα αντισωμάτων πριν τη 2^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.

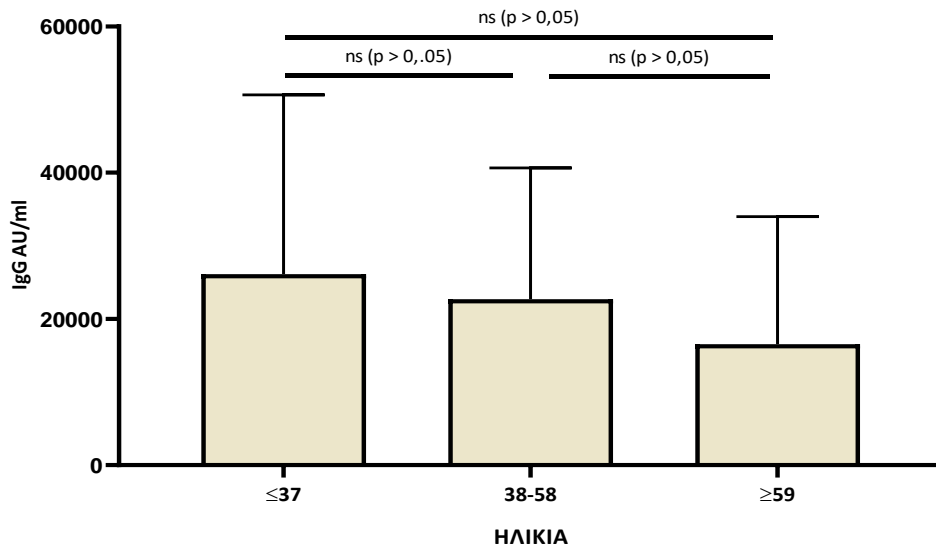


Γράφημα 10: Επίπεδα αντισωμάτων μετά τη 2^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.



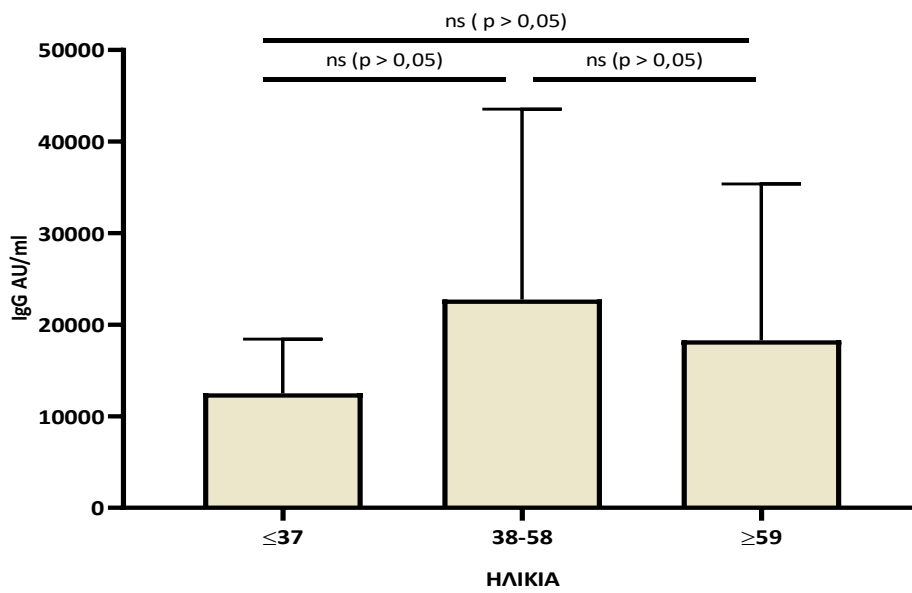
Γράφημα 11: Επίπεδα αντισωμάτων μετά τη 2^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ



Γράφημα 12: Επίπεδα αντισωμάτων δύο μήνες μετά τη 3^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

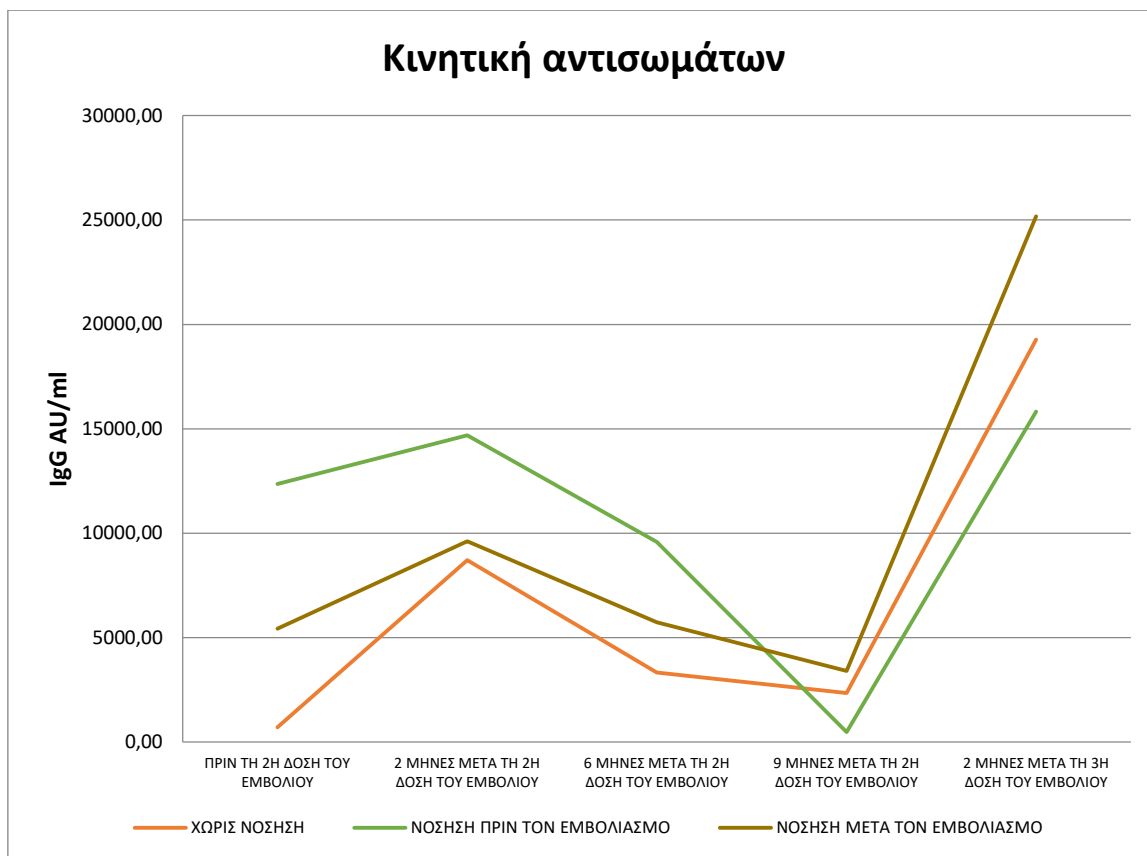


Γράφημα 13: Επίπεδα αντισωμάτων έξι μήνες μετά τη 3^η δόση εμβολίου στις τρεις ηλικιακές ομάδες των συμμετεχόντων στη μελέτη. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.

3.2.3 Κινητική αντισωμάτων ανάλογα με την περίοδο νόσησης

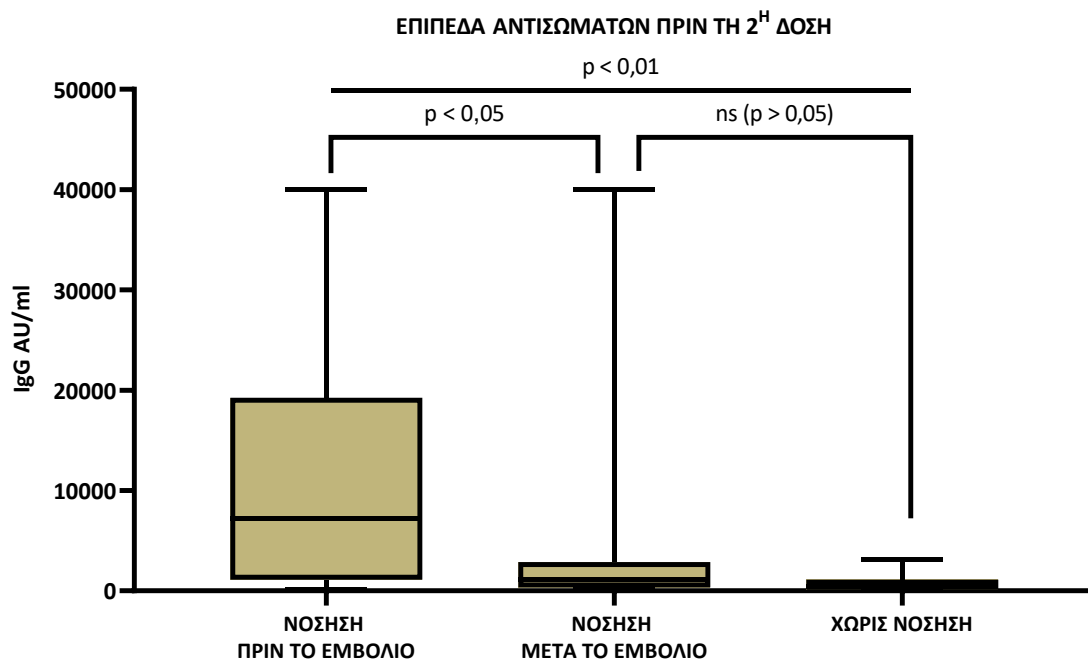
Για τον έλεγχο των επιπέδων των αντισωμάτων ανάλογα με την νόσηση ή μη νόσηση από COVID-19, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες. Στη πρώτη ομάδα ανήκαν όσοι νόσησαν πριν τον εμβολιασμό, στην δεύτερη ομάδα όσοι νόσησαν μετά τον εμβολιασμό και στην τρίτη όσοι δεν νόσησαν από COVID-19. Η σύγκριση έγινε εντός των πέντε κύριων μετρήσεων (πριν την 2^η δόση εμβολίου, 2 μήνες μετά την 2^η δόση εμβολίου, 6 μήνες μετά την 2^η δόση εμβολίου, 9 μήνες μετά την 2^η δόση εμβολίου, 2 μήνες μετά την 3^η δόση εμβολίου). Για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (ANOVA) και έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων LSD μεταξύ των τριών ομάδων σε κάθε μέτρηση.

Στο Γράφημα 14 φαίνεται ότι τα επίπεδα των αντισωμάτων παρουσίασαν σταδιακή ομοιόμορφη πτώση και στις τρεις ομάδες ξεκινώντας από την 2^η δόση έως εννέα μήνες μετά και συνέχισαν με παράλληλη αύξηση τιμών μετά την 3^η δόση. Φάνηκε ότι όσοι νόσησαν πριν τον εμβολιασμό είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων μετά την 1^η δόση σε σχέση με τους υπόλοιπους που είτε δεν νόσησαν, είτε νόσησαν μετά τον εμβολιασμό. Παρατηρήθηκε επίσης ότι όσοι νόσησαν πριν τον εμβολιασμό μετά την 1^η δόση του εμβολίου είχαν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων (12360,98 AU/ml - μέση τιμή) σε σχέση με τους μη νοσήσαντες ατόμους αυτοί είχαν κάνει και τις δυο δόσεις εμβολίου (9605,02 AU/ml – μέση τιμή). Συμπεραίνεται έτσι ότι η νόσηση λειτούργησε σαν 1^η δόση εμβολίου σε αυτούς που νόσησαν.



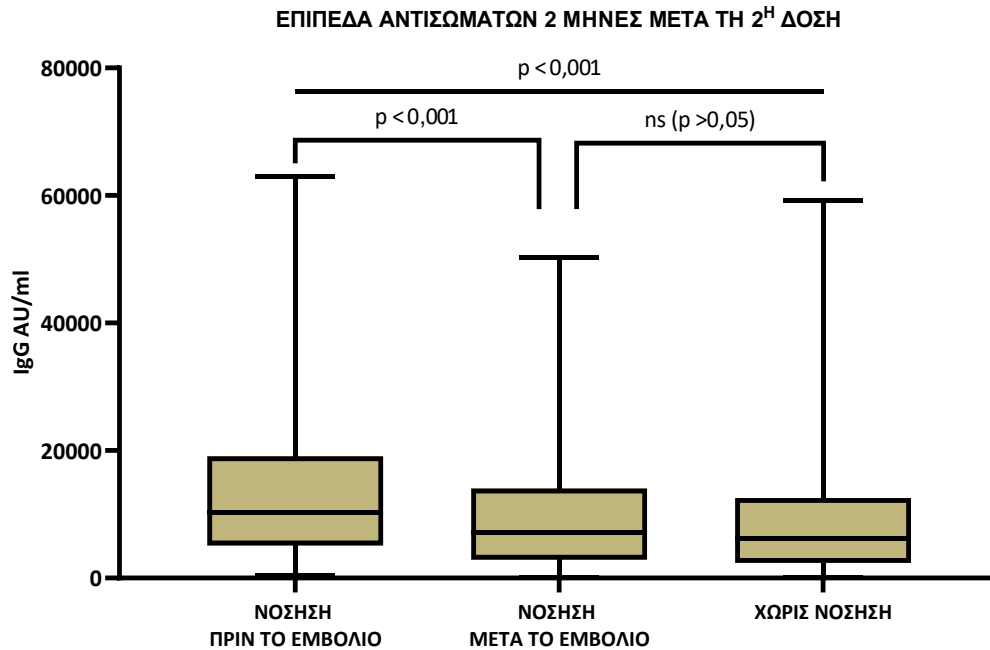
Γράφημα 14: Κινητική επιπέδων αντισωμάτων ανάλογα με νόσηση πριν, μετά τον εμβολιασμό ή χωρίς νόσηση στα 5 χρονικά σημεία μετρήσεων.

Στη πρώτη μέτρηση αντισωμάτων (πριν την δεύτερη δόση εμβολίου) όσοι νόσησαν πριν τον εμβολιασμό (1^η ομάδα) παρουσίασαν τα υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων 12360,98 AU/ml (μέση τιμή). Όσοι νόσησαν μετά τον εμβολιασμό (2^η ομάδα) είχαν μέση τιμή αντισωμάτων 5417,95 AU/ml και όσοι δεν νόσησαν (3^η ομάδα) είχαν επίπεδα αντισωμάτων 706,82 AU/ml. Η ομάδα συμμετεχόντων στη μελέτη που νόσησε πριν το εμβόλιο σε σχέση με την ομάδα που δεν νόσησε παρουσίασε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων ($p < 0,01$) ενώ σε σχέση με την ομάδα που νόσησε μετά τον εμβολιασμό, επίσης παρουσίασε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων $p < 0,05$ (Γράφημα 15).



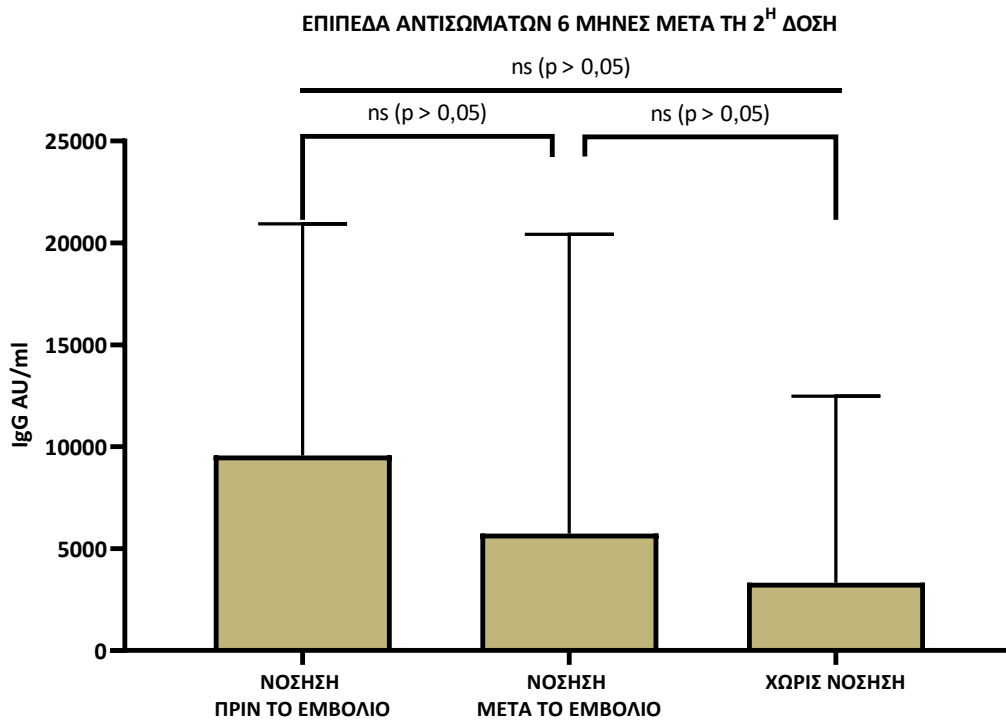
Γράφημα 15: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (πριν τη 2^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης. Παρουσιάζεται η διάμεσος και η μέγιστη και ελάχιστη τιμή.

Στην δεύτερη μέτρηση (2 μήνες μετά την 2^η δόση εμβολίου) στην 1^η ομάδα, επίσης, ήταν υψηλότερα τα επίπεδα αντισωμάτων (μέση τιμή 14686,46 AU/ml) σε σχέση με τη 2^η ομάδα (μέση τιμή 9605,02 AU/ml) και τη 3^η ομάδα (μέση τιμή 8707,63 AU/ml). Η ομάδα που νόσησε πριν τον εμβολιασμό παρουσίασε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων σε σχέση με την ομάδα που δεν νόσησε ($p < 0,001$) καθώς και σε σχέση με την ομάδα που νόσησε μετά τον εμβολιασμό ($p < 0,001$) (Γράφημα 16).

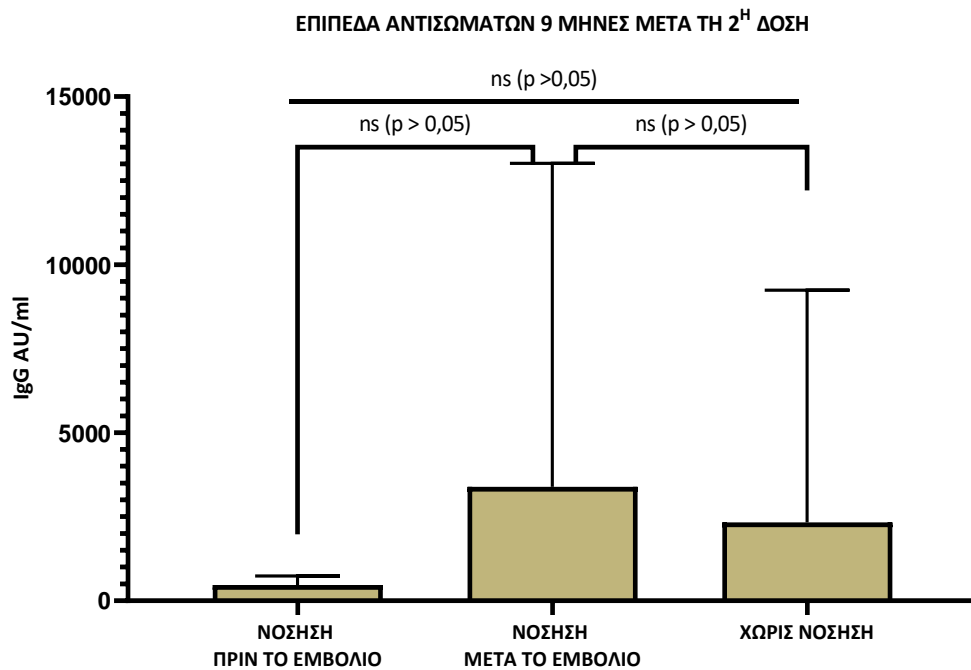


Γράφημα 16: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (δύο μήνες μετά τη 2^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης. Παρουσιάζεται η διάμεσος και η μέγιστη και ελάχιστη τιμή.

Στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στα υπόλοιπα χρονικά σημεία δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Γραφήματα 17-19). Στα ακόλουθα γραφήματα (Γραφήματα 17-19) παρουσιάζονται με ραβδογράμματα (μέση τιμή και τυπική απόκλιση) τα επίπεδα των αντισωμάτων στις ομάδες που νόσησαν πριν το εμβόλιο, μετά το εμβόλιο και στην ομάδα που δεν νόσησε [έξι μήνες μετά από τη 2^η δόση εμβολίου (Γράφημα 17), 9 μήνες μετά από τη 2^η δόση εμβολίου (Γράφημα 18) και 2 μήνες μετά από τη 3^η δόση εμβολίου (Γράφημα 19)].

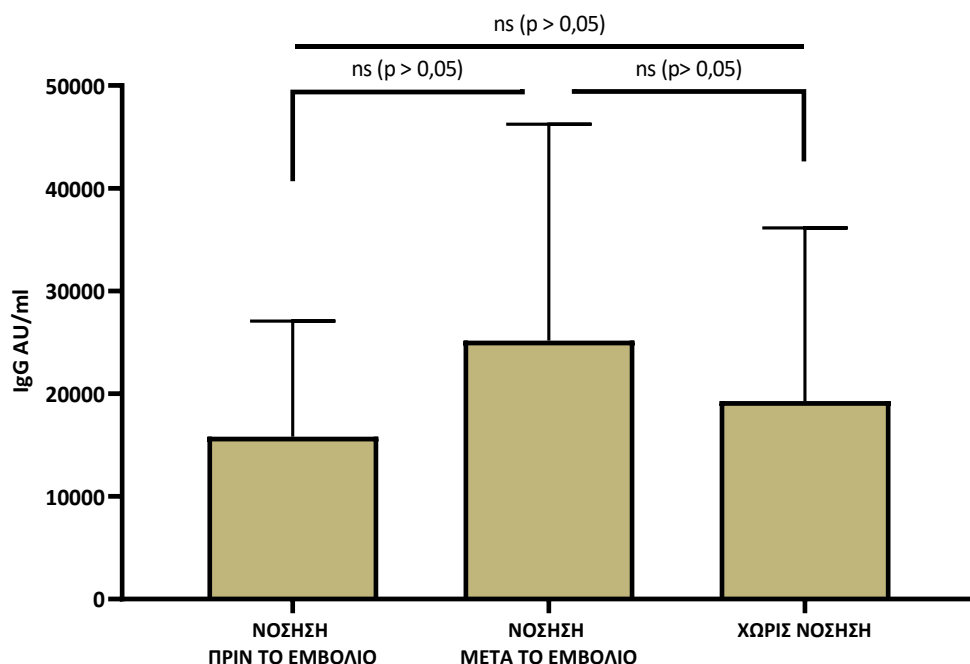


Γράφημα 17: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (έξι μήνες μετά τη 2^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.



Γράφημα 18: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (εννέα μήνες μετά τη 2^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3^Η ΔΟΣΗ



Γράφημα 19: Επίπεδα αντισωμάτων IgG (δύο μήνες μετά τη 3^η δόση του εμβολίου) ανάλογα με την χρονική στιγμή νόσησης. Παρουσιάζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση.

Στον περιγραφικό Πίνακα 7 που ακολουθεί καταγράφονται αναλυτικά οι μέσες τιμές, οι διάμεσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, η μέγιστη και ελάχιστη τιμή και το πρώτο και τρίτο τεταρτημόριο για τις τρεις ομάδες ατόμων σε κάθε ένα από τα έξι χρονικά σημεία μέτρησης των αντισωμάτων.

Πίνακας 7: Περιγραφή μετρήσεων IgG αντισωμάτων στα έξι χρονικά σημεία με βάση της ομαδοποίησης σε νοσήσαντες πριν και μετά εμβολίου και στους μη νοσήσαντες.

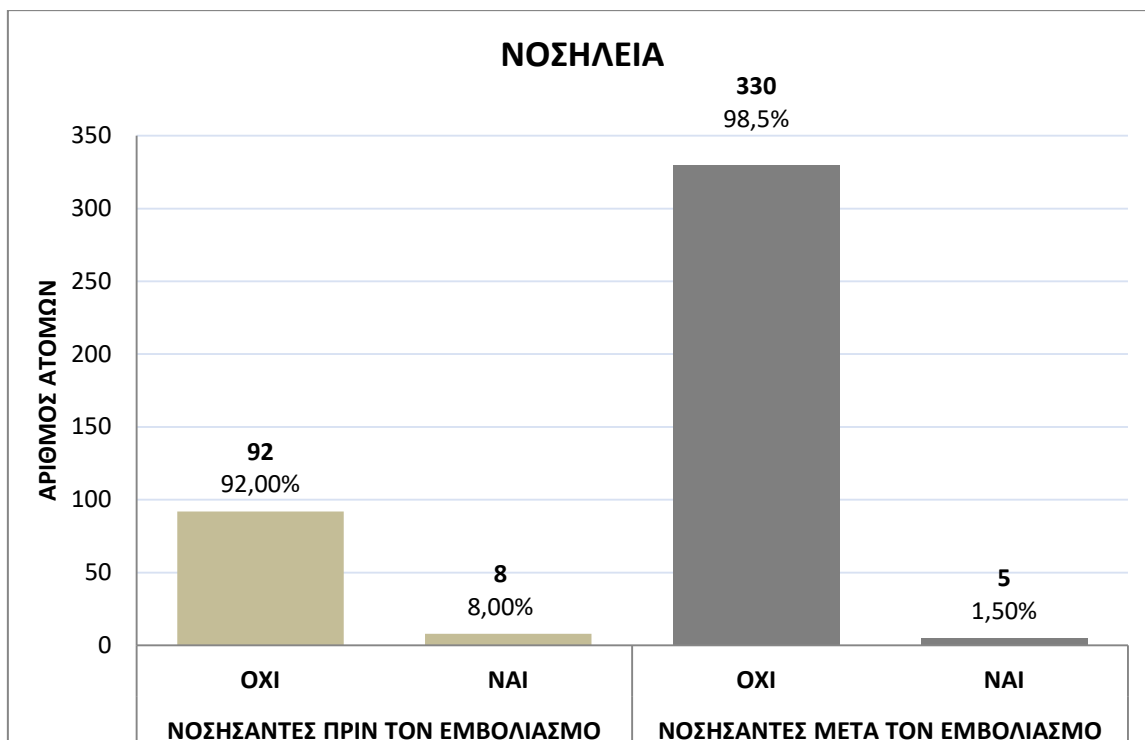
ΝΟΣΗΣΗ		ABs ΠΡΙΝ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 9 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 2 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 2 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	ABs 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ 3 ^Η ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ
ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΗΣΗ	N	13	335	126	30	78	17
	Μέση τιμή	706,81	8707,63	3324,55	2336,10	19274,96	11080,70
	Διάμεσος	483,00	6169,30	1265,70	648,65	15524,70	8881,50
	Τυπική απόκλιση	850,17	8694,42	9154,68	6906,71	16867,80	10457,64
	Ελάχιστο	58,10	72,30	67,10	26,30	491,70	1136,20
	Μέγιστο	3152,90	59198,10	80000,00	37722,30	80000,00	32761,80
	Εκατοστη-μόρια	25	100,15	2399,30	613,17	279,02	5384,55
	75	1107,45	12554,30	2690,30	1256,70	27172,17	17819,00
ΝΟΣΗΣΗ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ	N	24	43	12	6	8	4
	Μέση τιμή	12360,98	14686,46	9572,13	470,18	15827,26	12962,55
	Διάμεσος	7180,80	10221,10	5248,30	436,20	13995,15	13590,65
	Τυπική απόκλιση	13323,12	13916,10	11364,97	265,59	11233,61	5717,43
	Ελάχιστο	131,90	432,50	372,20	123,80	3521,30	5417,70

	Μέγιστο	40000,00	63001,20	34206,00	879,90	40000,00	19251,20
	Εκατοστη- μόρια	25	1120,35	5123,40	1937,05	258,80	7302,20
		75	19257,85	19101,10	12113,52	700,87	17994,80
ΝΟΣΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑ- ΣΜΟ	N	18	299	103	35	78	22
	Μέση τιμή	5417,95	9605,02	5730,61	3391,90	25173,59	28732,02
	Διάμεσος	1136,40	7141,90	1412,90	512,30	19862,85	23848,25
	Τυπική απόκλιση	11130,70	9118,88	14694,25	9624,98	21048,15	21309,32
	Ελάχιστο	119,60	54,20	97,80	73,50	1950,80	2346,20
	Μέγιστο	40000,00	50303,00	93843,30	40000,00	94875,00	75462,30
	Εκατοστη- μόρια	25	329,90	2911,30	647,00	272,40	10050,77
75		2858,62	14016,00	2975,40	833,10	30898,87	42074,72

3.3 Αποτελεσματικότητα εμβολίου έναντι σοβαρής νόσησης και όφελος για τους εργαζόμενους.

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 4.2, από το σύνολο των 799 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, νόσησαν από COVID-19 τα 435. Οι νοσήσαντες κατηγοριοποιήθηκαν σε δυο ομάδες: τη 1^η ομάδα απαρτίζουν όσοι νόσησαν για πρώτη φορά πριν λάβουν το εμβόλιο (n=100), τη 2^η ομάδα απαρτίζουν όσοι νόσησαν για πρώτη φορά μετά τον εμβολιασμό τους (n=335). Συνολικά χρειάστηκαν νοσηλεία με εισαγωγή σε νοσοκομείο 13 άτομα. Από την 1^η ομάδα νοσηλεύθηκαν 8 άτομα, ποσοστό 8%, με έναν εξ αυτών των ασθενών να διασωληνώθηκε. Από την 2^η ομάδα χρειάστηκαν νοσηλεία 5 άτομα, ποσοστό 1,5%. Το ποσοστό διασωλήνωσης στους νοσηλευόμενους της 1^{ης} ομάδας ήταν 12,5% ενώ στους νοσηλευόμενους της 2^{ης} ομάδας μηδενικό.

Στο Γράφημα 20 φαίνεται ότι ο εμβολιασμός έπαιξε σημαντικό ρόλο στην δραστητική μείωση του κινδύνου εισαγωγής σε νοσοκομείο κατά τη νόσηση και στην αποφυγή απειλητικής για τη ζωή εξέλιξης της νόσου. Από τα δεδομένα μας, αν και το δείγμα ήταν περιορισμένο μπορούμε να υπολογίσουμε ότι όσοι δεν είχαν εμβολιαστεί, είχαν περίπου πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν.



Γράφημα 20: Αριθμός ατόμων και ποσοστά αυτών που χρειάστηκαν ή όχι νοσηλεία και κατηγοριοποίηση ανάλογα με τη χρονική στιγμή νόσησης τους (πριν ή μετά τον εμβολιασμό).

4. Συμπεράσματα

Βάσει των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων στο σύνολο των ατόμων παρατηρήθηκαν στην πρώτη μέτρηση (2 μήνες) μετά την τρίτη δόση του εμβολίου. Υψηλά επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων βρέθηκαν και δύο μήνες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου.

Διαχωρίστηκαν οι συμμετέχοντες σε τρεις ηλικιακές ομάδες (≤ 37 ετών, 38-58 ετών, ≥ 59 ετών). Συγκρίνοντας τα επίπεδα των SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων στις τρεις ηλικιακές ομάδες φάνηκε ότι οι νεότεροι σε ηλικία εμφάνισαν υψηλότερους τίτλους SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων, με την ομάδα των συμμετεχόντων που είχαν ηλικία μικρότερη από 37 έτη να εμφανίζει τα υψηλότερα επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων (p value $<0,01$) στη μέτρηση που πραγματοποιήθηκε δυο μήνες μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου. Τα επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων διατηρήθηκαν υψηλά στην συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα και στις επόμενες μετρήσεις που έλαβαν χώρα στα υπόλοιπα χρονικά σημεία της μελέτης. Άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν τη διαφορά στα επίπεδα των SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων όσον αφορά στην ηλικία, με τους νεότερους να παρουσιάζουν υψηλότερη ανοσοποίηση (79, 80). Ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες της μελέτης δεν διαπιστώθηκε κάποια διαφορά στην κινητική των SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων, ανεξαρτήτως ηλικιακής ομάδας παρόλο που σε άλλες μελέτες βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα έκφρασης αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 βάσει του φύλου, με τις γυναίκες να έχουν υψηλότερους τίτλους, γεγονός που έχει παρατηρηθεί και στον ιό της γρίπης (22, 81, 82).

Αναλύθηκαν τα επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων ανάμεσα σε όσους είχαν νοσήσει από COVID-19 ή όχι πριν τον εμβολιασμό. Διαπιστώθηκε ότι όσοι είχαν νοσήσει πριν τον εμβολιασμό είχαν πολλαπλάσια αντισώματα (μέση τιμή 123610,68 AU/ml) μετά την πρώτη δόση σε αντίθεση με τους μη νοσήσαντες (μέση τιμή 706,81 AU/ml), μία αναμενόμενη διαπίστωση εφόσον η πρώτη δόση εμβολίου για τους όσους νόσησαν, ουσιαστικά αντιπροσωπεύει την επανέκθεση στον ιό. Σε παρόμοια επίπεδα έφτασαν τα επίπεδα των SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων στους μη νοσήσαντες μετά την δεύτερη δόση (μέση τιμή 8707,63 AU/ml). Φάνηκε επίσης ότι η ελάττωση των επιπέδων των SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων στην επόμενη μέτρηση, έξι μήνες μετά την 2^η δόση, δεν ακολούθησε την ίδια πτωτική τάση και στις δύο ομάδες συμμετεχόντων στη μελέτη. Όσοι νόσησαν πριν

το εμβόλιο διατήρησαν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων (μέση τιμή 9572,13 AU/ml) σε σχέση με τους μη νοσήσαντες (μέση τιμή 3324,55 AU/ml). Τα επίπεδα των αντισωμάτων φάνηκε να μειώνονται αρκετά και στις δύο αυτές ομάδες, εννέα μήνες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου, (μέση τιμή αντισωμάτων 470,18 AU/ml στην ομάδα που είχε νοσήσει από COVID-19 και 2336,10 AU/ml στην ομάδα που δεν είχε νοσήσει), με τα υψηλότερα επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων να εμφανίζονται στην ομάδα των μη νοσήσαντων. Δύο μήνες μετά τη 3^η δόση εμβολίου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των αντισωμάτων στους νοσήσαντες (μέση τιμή 15827,26 AU/ml) και μη νοσήσαντες από COVID-19 (μέση τιμή 19274,96 AU/ml AU/ml). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν να συμφωνούν με αποτελέσματα παρόμοιων ερευνών (80, 83-85).

Η μέση ηλικία των ατόμων που νόσησαν από COVID-19 ήταν 46,5 έτη ενώ η ηλικίας των μη νοσήσαντων ήταν τα 50,5 έτη. Ίσως μια πιθανή εξήγηση για αυτό να αποτελεί η πιο έντονη κοινωνική ζωή των νεαρότερων ατόμων και το μειωμένο αίσθημα φόβου απέναντι στην νόσηση σε νεότερες ηλικίες. Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα σχετικά με την πιθανότητα νόσησης.

Τέλος, το εμβόλιο φάνηκε να προσφέρει ισχυρή προστασία απέναντι σε σοβαρή νόσηση εξαιτίας της COVID-19 στους συμμετέχοντες της μελέτης, καθώς μόνο 1,5% χρειάστηκε νοσηλεία από τους εμβολιασμένους νοσήσαντες σε αντίθεση με την ομάδα που νόσησε πριν το εμβόλιο, και το 8% αυτών χρειάστηκε νοσηλεία. Ενώ, από την τελευταία ομάδα το 1% χρειάστηκε να διασωληνωθεί.

Ερωτήματα που δεν απαντήθηκαν στην παρούσα εργασία είναι εάν ο εμβολιασμός βοήθησε και σε ποιο ποσοστό την αποφυγή μόλυνσης ή εκδήλωσης νόσου COVID-19. Χρειάζεται να ερευνηθεί περισσότερο εάν τα επίπεδα των IgG αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 μετά τον εμβολιασμό συσχετίζονται με την αποφυγή λοίμωξης ή επαναλοίμωξης από τον ιό ή εάν υπάρχει κάποιο κατώφλι στις τιμές των αντισωμάτων επάνω από το οποίο παρέχεται ανοσία έναντι του SARS-CoV-2. Επίσης περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να εξακριβωθεί ο βαθμός προστασίας των εμβολίων απέναντι στις νέες παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 που προκύπτουν από την υψηλή μεταλλαξιμότητα του (86).

Νέες μετρήσεις και επανέλεγχος των IgG αντισωμάτων μετά την ενισχυτική δόση (3^η δόση) είναι απαραίτητο να γίνουν σε βάθος χρόνου ώστε να δοθεί απάντηση για τον χρόνο χορήγησης νέας 2^{ης} ενισχυτικής δόσης (4^η δόση). Επίσης, είναι ανάγκη να ελε-

χθεί η διάρκεια και η ένταση σε βάθος χρόνου, της κυτταρικής ανοσίας που προσφέρει ο εμβολιασμός και οι τιμές των εξουδετερωτικών αντισωμάτων (nAbs) που παράγονται και ο χρόνος που παρέχουν επαρκή προστασία απέναντι στον ιό.

Τέλος, ένα ερώτημα που τίθεται, ξεφεύγοντας από τα πλαίσια της παρούσας εργασίας, είναι εάν η ύπαρξη συνοσηροτήτων στους συμμετέχοντες θα επηρέαζε την απόκρισή τους στην παραγωγή SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων και εάν ο μεγάλος δείκτης μάζας σώματος ή το κάπνισμα λειτουργούν αρνητικά στην ανοσοποίηση του εμβολιαζόμενου έναντι του SARS-CoV-2.

Κλείνοντας αυτή τη μελέτη είναι ανάγκη να επισημάνουμε την προσφορά των εμβολίων στην προάσπιση της υγείας και τον καθοριστικό τους ρόλο στην μείωση και εξάλειψη θανατηφόρων ασθενειών έπειτα από την συλλογική ανοσία που προκάλεσαν στην παγκόσμια κοινότητα.

Αναφορές

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. Awad N, Mohamed RH, Ghoneim NI, Elmehrath AO, El-Badri N. Immunoinformatics approach of epitope prediction for SARS-CoV-2. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022;20(1):60.
3. Ashik AI, Hasan M, Tasnim AT, Chowdhury MB, Hossain T, Ahmed S. An immunoinformatics study on the spike protein of SARS-CoV-2 revealing potential epitopes as vaccine candidates. *Heliyon.* 2020;6(9):e04865.
4. Conte C, Sogni F, Affanni P, Veronesi L, Argentiero A, Esposito S. Vaccines against Coronaviruses: The State of the Art. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2).
5. Iavarone C, O'Hagan D T, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(9):871-81.
6. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Publisher Correction: Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2021;590(7844):E26.
7. 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.
8. 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.
9. Patel R, Kaki M, Potluri VS, Kahar P, Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2002083.
10. Markewitz R, Juhl D, Pauli D, Gorg S, Junker R, Rupp J, et al. Kinetics of the Antibody Response to Boosting With Three Different Vaccines Against SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2022;13:811020.
11. Daniel W, Nivet M, Warner J, Podolsky DK. Early Evidence of the Effect of SARS-CoV-2 Vaccine at One Medical Center. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1962-3.
12. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature.* 2021;592(7855):616-22.
13. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(1):80-2.
14. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
15. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11 Suppl):S223-7, discussion S6.
16. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
17. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
18. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011-33.

19. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol*. 2008;82(22):11318-30.
20. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16(1):69.
21. Bai Z, Cao Y, Liu W, Li J. The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. *Viruses*. 2021;13(6).
22. Lo Sasso B, Giglio RV, Vidali M, Scazzone C, Bivona G, Gambino CM, et al. Evaluation of Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7).
23. Shekhar N, Sarma P, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Raja A, et al. In Silico Structure-Based Repositioning of Approved Drugs for Spike Glycoprotein S2 Domain Fusion Peptide of SARS-CoV-2: Rationale from Molecular Dynamics and Binding Free Energy Calculations. *mSystems*. 2020;5(5).
24. Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):549-56.
25. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010;2(8):1804-20.
26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
27. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362(9393):1353-8.
28. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(2):191-8.
29. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2).
30. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
31. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
32. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
34. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
35. 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.
36. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.

37. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci.* 2020;255:117839.
38. Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021;398(10300):599-607.
39. da Silva SJR, do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves da Silva C, da Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis.* 2022;8(9):1758-814.
40. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063-9.
41. 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.
42. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-12.
43. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9.
44. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103.
45. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036-45 e9.
46. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39.
47. Bdeir K, Higazi AA, Kulikovskaya I, Christofidou-Solomidou M, Vinogradov SA, Allen TC, et al. Neutrophil alpha-defensins cause lung injury by disrupting the capillary-epithelial barrier. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):935-46.
48. Fahey E, Doyle SL. IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:1426.
49. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-5.
50. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
51. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
52. Chen LD, Zhang ZY, Wei XJ, Cai YQ, Yao WZ, Wang MH, et al. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respir Res.* 2020;21(1):201.
53. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahan M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med.* 2020;26(7):1033-6.

54. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4704.
55. Okba NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-88.
56. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
57. Hanley KA. The double-edged sword: How evolution can make or break a live-attenuated virus vaccine. *Evolution (N Y).* 2011;4(4):635-43.
58. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(4):583-9.
59. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther.* 2019;27(4):757-72.
60. Ho W, Gao M, Li F, Li Z, Zhang XQ, Xu X. Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(8):e2001812.
61. Beelman CA, Parker R. Degradation of mRNA in eukaryotes. *Cell.* 1995;81(2):179-83.
62. Machado BAS, Hodel KVS, Fonseca L, Mascarenhas LAB, Andrade L, Rocha VPC, et al. The Importance of RNA-Based Vaccines in the Fight against COVID-19: An Overview. *Vaccines (Basel).* 2021;9(11).
63. Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. *Mol Ther.* 2017;25(7):1467-75.
64. Khehra N, Padda I, Jaferi U, Atwal H, Narain S, Parmar MS. Tozinameran (BNT162b2) Vaccine: The Journey from Preclinical Research to Clinical Trials and Authorization. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(5):172.
65. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;586(7830):589-93.
66. [Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>].
67. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet.* 2021;397(10287):1819-29.
68. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1393-400.
69. Lim XR, Leung BP, Ng CYL, Tan JWL, Chan GYL, Loh CM, et al. Pseudo-Anaphylactic Reactions to Pfizer BNT162b2 Vaccine: Report of 3 Cases of Anaphylaxis Post Pfizer BNT162b2 Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2021;9(9).
70. Garvey LH, Nasser S. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth.* 2021;126(3):e106-e8.
71. Jain SS, Steele JM, Fonseca B, Huang S, Shah S, Maskatia SA, et al. COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5).

72. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, Campbell MJ, Darty SN, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1196-201.
73. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):450-2.
74. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccines>
75. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1774-85.
76. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-31.
77. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/index.html>
78. Hart RC, Taaffe LR. The use of acridinium ester-labelled streptavidin in immunoassays. *J Immunol Methods.* 1987;101(1):91-6.
79. Li J, Hui A, Zhang X, Yang Y, Tang R, Ye H, et al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 BNT162b1 mRNA vaccine in younger and older Chinese adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 study. *Nat Med.* 2021;27(6):1062-70.
80. Ogric M, Zigon P, Podovsovnik E, Lakota K, Sodin-Semrl S, Rotar Z, et al. Differences in SARS-CoV-2-Specific Antibody Responses After the First, Second, and Third Doses of BNT162b2 in Naive and Previously Infected Individuals: A 1-Year Observational Study in Healthcare Professionals. *Front Immunol.* 2022;13:876533.
81. Oliveira-Silva J, Reis T, Lopes C, Batista-Silva R, Ribeiro R, Marques G, et al. Humoral response to the SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine: Real-world data from a large cohort of healthcare workers. *Vaccine.* 2022;40(4):650-5.
82. Fink AL, Klein SL. The evolution of greater humoral immunity in females than males: implications for vaccine efficacy. *Curr Opin Physiol.* 2018;6:16-20.
83. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrelli S, et al. Antibody Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Subjects with Prior SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2021;13(3).
84. Anderson M, Stec M, Rewane A, Landay A, Cloherty G, Moy J. SARS-CoV-2 Antibody Responses in Infection-Naive or Previously Infected Individuals After 1 and 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2119741.
85. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight A, Altmann DM, Brooks T, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet.* 2021;397(10279):1057-8.
86. Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):146.