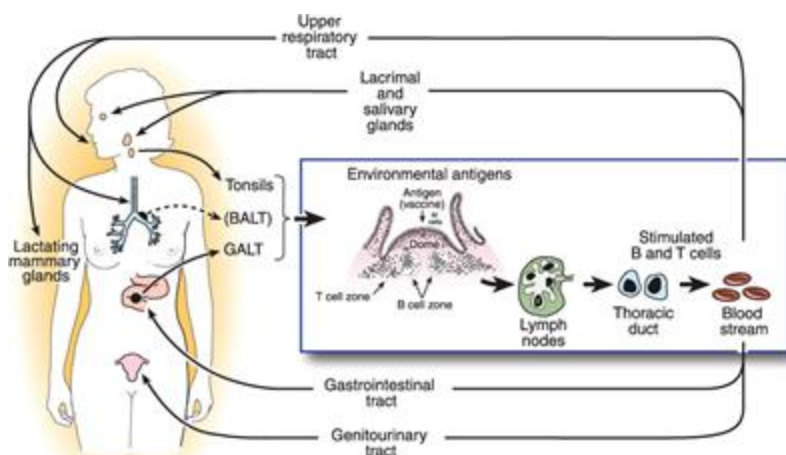


Slizniční imunita: Chybějící článek v pochopení infekce a přenosu SARS-CoV-2

frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.957107/full

Russell, Michael W., Mestecky, Jiri



Michael W. Russell^{1*}



Jiri Mestecky^{2,3*}

- ¹Katedra mikrobiologie a imunologie, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, NY, Spojené státy americké
- ²Katedra mikrobiologie, Heersink School of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, Spojené státy americké
- ³Laboratoř buněčné a molekulární imunologie, Mikrobiologický ústav Akademie věd ČR, Praha, Česká republika

SARS-CoV-2 je primárně vzduchem přenášená infekce horních cest dýchacích, která po proniknutí do plic způsobuje závažné akutní respirační onemocnění COVID-19. Jeho první kontakt s imunitním systémem, pravděpodobně přes nosní průchody a Waldeyerův prstenec mandlí a adenoidů, vyvolává slizniční imunitní reakce odhalené produkcí sekrečních IgA (SIgA) protilátek ve slinách, nosní tekutině, slzách a dalších sekretech během 4 dnů infekce. Hromadí se důkazy, že tyto reakce mohou omezit virus na horní dýchací cesty, což vede k asymptomatické infekci nebo pouze mírnému onemocnění. Injekční systémové vakcíny, které byly úspěšně vyvinuty k prevenci

závažných onemocnění a jejich následků, neindukují protilátky ve slizničních sekretech naivních subjektů, ale mohou připomínat odpovědi SIgA protilátek v sekretech dříve infikovaných subjektů, čímž pomáhají vysvětlit zvýšenou odolnost vůči opakovaným (průlom) infekce. Zatímco bylo zjištěno, že mnoho intranazálně podaných vakcín proti COVID vyvolává potenciálně ochranné imunitní reakce u experimentálních zvířat, jako jsou myši, jen málo z nich prokázalo podobný úspěch u lidí. Intranazální vakcíny by měly mít výhodu oproti injekčním vakcínám v indukci SIgA protilátek v sekretu horních cest dýchacích a ústní dutiny, což by nejen zabránilo počátečnímu získání viru, ale také potlačilo komunitní šíření *prostřednictvím* aerosoly a kapičky generované z těchto sekretů.

Problém

SARS-CoV-2 je v první řadě infekce sliznic horních cest dýchacích (URT), tedy nosních cest a orofaryngu. Teprve později, když, nebo dokonce pokud se virus dostane do dolních dýchacích cest (LRT) a plic, způsobí závažný akutní respirační syndrom známý jako COVID-19. Jedná se o vzdušnou infekci většinou získanou vdechnutím kapiček a aerosolů obsahujících virus do nosu nebo úst nebo *přes* oční spojivku a drenáž do nosní průchody přes slzný kanál. Může se také vyskytnout střevní infekce, i když kvantitativní dopad toho v současné pandemii je nejistý (1) a zůstává převážně respirační infekcí (1 a>). V souladu s umístěním URT je infekce monitorována téměř výhradně výtěrem z nosu.4). Dochází k malému nebo žádnému hematogennímu šíření, alespoň dokud se nevyvine pokročilý COVID, kdy se virová RNA může stát detekovatelnou v oběhu (3). Zajímavé však je, že u pacientů s gastrointestinální infekcí byly hlášeny lepší klinické výsledky (2

Za druhé, komunitní přenos nastává emisí kapiček a aerosolů obsahujících virus hlavně z úst během normální řeči, což se zhoršuje kýčáním a kašláním, intenzivním dýcháním spojeným s cvičením a

křikem nebo zpěvem (5, 6). Vehikuly takového přenosu jsou sliny a sekreční tekutiny URT. Nejedná se však pouze o pasivní nosiče, protože obsahují širokou škálu antimikrobiálních faktorů, včetně protilátek převážně sekrečního typu IgA (SIgA). I když nebyly dostatečně prozkoumány, je rozumné očekávat, že takové faktory budou mít významný dopad na infekčnost emitovaných částic.

Tyto dva soubory faktů by měly vyvolat vážnou pozornost *mukózní imunitě* proti SARS-CoV-2 (7), přesto se imunologové zaměřují téměř výhradně na hodnocení cirkulujících protilátek, převážně izotypu IgG, na cytotoxické T buňky a v menší míře na vrozené mechanismy imunity. To bylo částečně způsobeno potřebou co nejrychleji vyvinout léčbu a také vakcíny, aby se předešlo vážným onemocněním a smrti. Do značné míry toho bylo nyní dosaženo mimořádně rychlým vývojem několika injekčních vakcín, které mají zásadní vliv na výsledky pandemie.

Avšak prevence závažných onemocnění a úmrtí může být sama o sobě nedostatečná pro zvládnutí pandemie. Aby toho bylo dosaženo, je nezbytné *potlačit komunitní přenos viru*. Zatímco zásahy veřejného zdraví v podobě maskování, sociálního distancování, zvýšené ventilace atd. hrají důležitou roli, imunologická kontrola přenosu bude vyžadovat indukci protivirových protilátek v respiračním a orálním sekretu, které jsou zdrojem infekčního onemocnění. kapičky a aerosoly (6). Klíčovou otázkou v této souvislosti je: Proč se u systémově imunizovaných subjektů nadále vyskytuje virus ve slinách a nosních sekretech (8, < a i=7>9).

Účelem tohoto článku je prodiskutovat důvody tohoto záhadného zjištění na základě toho, co je již známo o *slizničním imunitním systému* a jak se liší od oběhového imunitního systému, zejména s ohledem na reakci na infekci SARS-CoV-2. Dále zvažujeme, jak by

mohla být slizniční imunita využita vhodnými imunizačními strategiemi nejen k prevenci infekce a onemocnění, ale také k potlačení přenosu SARS-CoV-2.

Samostatná a nezávislá: slizniční a systémová imunita

Studie imunitních odpovědí v oběhu a ve vnějších sekretech, včetně protilátek i příslušných buněk, odhalují, že systémové a slizniční kompartmenty imunitního systému jsou odlišné a do značné míry nezávislé (10). To je patrné zejména z původních srovnávacích studií protilátek přítomných v sekretech a plazmě (Tabulka 1). Protilátkové reakce vyvolané sekrety jsou zcela odlišné od reakcí v plazmě s ohledem na jejich původ, hladiny, izotypy, specifčnosti a funkce.

STŮL 1

	Nasal	Oral	Systemic
Concentration (µg/ml)			
IgG	8 – 30*	1 – 42*	7,000–13,000
IgM	7 [†]	64	500–2,500
IgA	70 – 846	194 – 206	500–3,500
IgA subclasses (%)			
IgA1	95 [‡]	63	85
IgA2	7	37	15
IgA molecular forms (%)			
Polymer	7 [†]	96	1–3
Monomer	7 [†]	4	95–99
Site of IgA production	nasal mucosa	salivary glands	bone marrow (spine) (lymph nodes)
	Mucosal		Systemic
Production (mg/kg/day)			
IgA	~50		~22
Metabolism	selective transport		catabolized in liver
Circulatory half-life (days)			
IgA1	NA [§]		6
IgA2	NA [§]		4.5
Maturation (years)	1 – 2 (adult levels in infancy)		14 – 20 (adult levels in adulthood)
Effector functions	inhibition of absorption antigen neutralization inhibition of binding to epithelia		anti-inflammatory antigen neutralization

*Dependent on method of collection.

[†]Dependent on regional circulatory flux.

[‡]Not reported.

[§]Based on % of IgA1- or IgA2-secreting cells.

[¶]Not established.

[‡]Not applicable.

Tabulka 1 Srovnávací vlastnosti a rozdíly mezi slizničními (orálními a nazálními) a systémovými imunitními kompartmenty.

Systémová imunizace jedinců dříve nepoužitými (novými) antigeny indukuje imunitní reakce, které jsou měřitelné v séru a buňkách periferní krve, ale obvykle ne v sekrecích (11 < a i=2 > –13). Naproti tomu slizniční imunizace indukuje slizniční reakce, ale ne paralelní systémové imunitní reakce, čímž prokazuje značný stupeň vzájemné nezávislosti (11–13). Antigeny dříve zavedené slizniční cestou však mohou také aktivovat imunitní systém, takže následná systémová imunizace indukuje jak systémovou, tak slizniční protilátkovou odpověď

(14,).23– 17). Přestože systémová imunizace vakcínami COVID u neinfikovaných jedinců nevytváří slizniční protilátky v sekretech, infekce SARS-CoV-2 indukuje protilátky v několika sekretech (16 , 14). Existuje několik příkladů účinnosti systémové imunizace jedinců, kteří byli dříve vystaveni konkrétnímu antigenu na slizničním povrchu za účelem vytvoření slizničních odpovědí. Systémová imunizace dospělých virem chřipky nebo pneumokokovými polysacharidy, se kterými se běžně setkáváme v raném dětství, vyvolává imunitní reakce IgA a IgG v nosních výplachech nebo slinách (15

Počáteční expozice dříve neseťkalému antigenu slizniční cestou (orální nebo nazální) indukuje specifické reakce protilátek SIgA jak lokálně, tak na vzdálených slizničních místech, stejně jako systémovou necitlivost zprostředkovanou T buňkami nazývanou „slizniční tolerance“ (< /span>). Zatímco slizniční tolerance může vést ke snížení systémových odpovědí T buněk po slizniční imunizaci naivních jedinců, je nepravděpodobné, že by k tomu došlo po předchozí systémové imunizaci nebo infekci. Časová posloupnost imunizace a vystavení infekci je proto v úsilí o očkování kriticky důležitá.27) a je snadněji indukován rozpustnými než částicovými antigeny. Důležité je, že jedinci s již existujícími, systémově získanými imunitními reakcemi jsou refrakterní k indukci slizniční tolerance (26) a také u lidí (25). Taková snížená systémová odezva T buněk může interferovat s tvorbou ochranné imunity závislé na T buňkách. Slizniční tolerance byla dostatečně prokázána na mnoha zvířecích modelech (24

Vnější sekrety nosní sliznice a dutiny ústní (sliny) obsahují IgA převážně (90-95 % nebo více) ve své sekreční formě, složené ze 2 nebo 4 monomerních (m) IgA jednotek, J řetězce a sekreční složka (28). I když metody odběru významně ovlivňují hladiny celkového IgA měřeného ve slinách a nosním sekretu, koncentrace IgA jsou přesto vysoce variabilní v rámci jednotlivců i mezi nimi a jsou mnohem nižší než koncentrace zjištěné v plazmě (Tabulka 1< /span>). To platí také

pro IgG a IgM. Při kvantitativním hodnocení specifických protilátek v sekretech je třeba vzít v úvahu variabilitu celkových koncentrací Ig a hladiny protilátek by měly být vyjádřeny relativně k celkové hladině izotypu Ig.

Rozdíl mezi slizničními a systémovými kompartmenty sahá až k buněčnému zdroji Ig v sekretech a plazmě. Plazmatické IgA je přítomno téměř výhradně v monomerní formě s výraznou dominancí podtřídy IgA1 a je produkováno převážně v kostní dřeni (29,). Systémová imunizace poliovirem nebo virem zarděnek indukuje odpovídající protilátky v krevním oběhu, ale ne v sekretech, zatímco orální nebo intranazální imunizace dosahuje opak: protilátky, většinou izotypu IgA, indukované ve střevním, slinném a nazofaryngeálním sekretu (). Bohužel nejsou k dispozici žádné dostupné údaje, které by porovnaly tato zjištění s vakcínami proti SARS-CoV-2 podávaným sliznicí, aby bylo možné určit, zda výsledky podobné těm, které byly získány s vakcínami proti dětské obrně nebo zarděnkám, platí také pro SARS-CoV-2, i když není důvod se domnívat. jinak.38), který je citlivý na štěpení bakteriálními proteázami IgA1 (37), zajímavě s převahou podtřídy IgA1 (36–34, 20). Bylo hlášeno, že systémová vakcína Pfizer mRNA vyvolává slabé IgA odpovědi ve slinách a nosních sekretech, zejména u dříve infikovaných subjektů (1133, 32). Na rozdíl od běžného, ale mylného přesvědčení, že cirkulující plazmatické Ig jakéhokoli izotypu významně přispívají ke specifickým protilátkám ve vnějších sekretech, několik studií jasně prokázalo, že to není pravda (31), zatímco slizniční IgA je produkován v polymerní formě (hlavně dimery a tetramery) četnými plazmatickými buňkami pod epitelem. Epitelové buňky exprimují polymerní Ig receptor (pIgR), který transportuje lokálně syntetizovaný polymerní (p) IgA obsahující řetězec J přes epitel do vnější sekrece a je proteolyticky štěpen během transcytózy, aby se uvolnila jeho extracelulární doména navázaná na pIgA. sekreční složka SIgA (30

Další studie také jasně ukazují, že cirkulující IgG, IgM a plgA nebo mlgA nejsou účinně transportovány do sekretů. Radioaktivně značené Ig injikované intravenózně se objevily pouze ve stopových množstvích (~1 % celkového odpovídajícího izotypu) ve vnějších sekretech (32). Kvantitativní stanovení Ig ve slinách pacientů s mnohočetným myelomem IgA nebo IgG nebo Waldenströmovou IgM makroglobulinémií odhalilo, že pouze nepatrná množství těchto monoklonálních Ig, sledovaná jejich idiotypovými determinantami, dosáhla slin (~1 % každého přítomného izotypu) navzdory jejich přítomnosti. ve velmi vysoké koncentraci v plazmě a navzdory schopnosti plgA vázat se na plgR *in vitro* (33) a naznačují důležitou roli slizničních IgA protilátek v URT v určení průběhu infekce (41). Děti, které zůstaly asymptomatické a virus se zbavily dříve, měly vyšší hladiny IgA protilátek v nosních tekutinách a později se u nich vyvinuly vyšší hladiny plazmatických IgG protilátek než u těch, které se staly symptomatickými. U dospělých byl časný vývoj sérových IgA protilátek spojen s mírným onemocněním. Tato zjištění byla nedávno podpořena podobnými výsledky uváděnými v předtisku (40). Protilátkové odpovědi IgA na sliznici byly vyvinuty proti spike proteinu během 4 dnů po infekci SARS-CoV-2 ve spojivkových a nosních tekutinách dětí a dospělých (39). Naproti tomu lokálně vytvořené slizniční IgA protilátky by mohly být velmi účinné při neutralizaci viru ve slinných a nosních sekretech, a tím potlačit jeho přenos na jiné jedince. Bohužel bylo provedeno několik longitudinálních kvantitativních hodnocení protilátek všech hlavních izotypů v plazmě, nosních a orálních sekretech ve vztahu k průběhu infekce SARS-CoV-2. Bylo však zjištěno, že nosní IgM, IgG a IgA protilátky proti spike a nukleokapsidovým proteinům se zvýšily během několika dnů po infekci a byly spojeny s nižší virovou zátěží a ústupem příznaků (9, 8), a že pouze ~1 % takové protilátky jsou plazmatického původu, je třeba učinit závěr, že cirkulující specifické protilátky, bez ohledu na izotyp, nemohou poskytnout adekvátní ochranu povrchů sliznic. Důležité je, že tato zjištění poskytují racionální

vysvětlení toho, že vakcíny COVID nedokázaly potlačit přenos viru u systémově imunizovaných příjemců (Tabulka 1). Je tedy zřejmé, že plazmatické Ig nejsou účinně transportovány do externích sekrecí. Kromě toho, vezmeme-li v úvahu, že hladiny Ig ve slinách a nosní sekreci jsou podstatně nižší než v plazmě (

Cirkulující protilátky, které se nedostanou do sekretů URT ve významném množství, mohou mít pouze minimální účinek proti počátečnímu získání a infekci respiračním virem, jako je SARS-CoV-2. Je politováníhodné, že slizničním imunitním reakcím nebyla věnována pozornost nezbytná pro adekvátní hodnocení imunity vůči infekci SARS-CoV-2 (7). Většina publikovaných studií zaměřených výhradně na plazmatické protilátky má pouze omezenou hodnotu při hodnocení ochranné imunity proti *infekci* na rozdíl od *nemoc*.

Cirkulující protilátky jsou pro ochranu sliznice irelevantní

Nyní by mělo být zcela jasné, že měření protilátek v séru neodráží odpovědi ve slizničních sekretech. Přesto se překvapivě hodnocení protilátkových odpovědí na COVID-19 zaměřilo téměř výhradně na sérum, a to navzdory skutečnosti, že SARS-CoV-2 zpočátku infikuje sliznice URT. Kdykoli se však hledaly, slizniční IgA protilátky proti antigenům SARS-CoV-2 byly opakovaně detekovány v sekretech včetně slin, nosních tekutin, slz, tracheo-bronchiálních sekretů a dokonce i mateřského mléka jedinců infikovaných virem (17–23). Ve většině těchto hodnocení však chybí uspokojivé postupy pro *kvantitativní* test protilátek v sekretech, když jsou výchozí koncentrace Ig v důsledku toho tak variabilní. inherentních faktorů i vyplývajících ze způsobu shromažďování (viz Tabulka 1) (42).

IgG protilátky proti antigenům SARS-CoV-2 byly často hlášeny v sekretech, jako jsou sliny, ale jejich kvantifikace je ohrožena nevhodnými způsoby odběru, včetně použití ústních stěrů, které zvyšují podíl gingivální šterkové tekutiny obsahující proteiny pocházející z

plazmy (42). Kromě toho test protilátek koncovým titrem nebo jiným nekalibrovaným postupem ignoruje základní koncentraci testovaného Ig, pokud se také nezměří celkový izotyp Ig. IgG je pouze velmi malou složkou Ig přítomných ve žlázových slinách (~1 µg/ml) ve srovnání s až ~200 µg/ml IgA, který je většinou ve formě SIgA. Téměř veškerý IgG nalezený v celých slinách pochází z oběhu *prostřednictvím* gingivální štěrbinové tekutiny (43, 44), jejichž množství se zvyšuje se zánětem dásní (45). Většina dospělých ve věku nad 35 let má určitý stupeň zánětu parodontu (46), který má za následek zvýšený tok gingivální štěrbinové tekutiny a dokonce i žvýkání, stejně jako masírování dásní, čištění zubů a ústní stěry zvyšují transudaci tkáňového moku obsahujícího Ig pocházející z plazmy z gingiválního sulku do slin. Kromě toho je koncentrace IgA ve slinách nepřímo úměrná průtoku (47), čímž dochází ke zvýšení toku slin, ať už neúmyslně nebo prostřednictvím použití stimulantů pro usnadnění odběru, zkresluje stanovení specifických protilátek, pokud není použita korekce. Bohužel tyto faktory jsou jen zřídka brány v úvahu při odběru slin pro analýzu protilátek proti SARS-CoV-2, a proto jsou získané výsledky kvantitativně bezvýznamné. Ačkoli jsou mnohem méně prozkoumány než sliny, které jsou nejsnáze dostupným sekretem, podobné úvahy nepochybně platí pro většinu ostatních sekretů. Stanovení protilátek v sekretech je komplikováno nižší a proměnlivou koncentrací Ig, částečně závislou na idiosynkratických, časových a procedurálních faktorech, a obtížemi při shromažďování a manipulaci s viskózními mucinózními tekutinami. Nepochybně je to obtížnější a méně přesné než stanovení sérových protilátek.

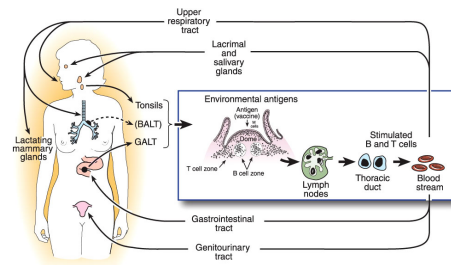
Méně je známo o složení nosních a tracheo-bronchiálních tekutin, ale SIgA je převládající Ig s menším množstvím IgG. Nicméně, zatímco některé IgG mohou být odvozeny z oběhu pasivní transudací (48), existují důkazy pro lokální produkci IgG (stejně jako IgD) plazmatickými buňkami sídlícími v nosní sliznici (49). Zda je neonatální IgG receptor,

FcRn, exprimován v nosním epitelu, jako je tomu v jiných slizničních místech včetně bronchiálního epitelu (31, < a i=7>50) je nejasný, i když pokud ano, mohl by odpovídat za hladiny IgG v nosní i tracheo-bronchiální sekreci. Vzhledem k tomu, že se obvykle odebírají buď stěrem nebo výplachem, opět nemusí být stanovení respiračních protilátek kvantitativně spolehlivé, pokud se nezohlední způsob odběru a ředění získaného vzorku. Všimněte si, že sekrece hluboké plicní tkáně, tj. terminálních dýchacích cest a alveol, jsou zcela odlišné, postrádají SIgA a místo toho obsahují IgG (a mIgA) pocházející z oběhu. Podél dýchacího traktu tedy existuje gradient, od v podstatě slizniční charakteristiky v URT po v podstatě serózní charakteristiku v plicích.

Primát slizniční imunity

Kvantitativní stanovení Ig přítomných ve všech slizničních sekretech, včetně hodnocení celkových průtoků těchto sekrecí, ukazuje, že produkce SIgA je zdaleka nejhojnější ze všech izotypů Ig (28), což je odhadem 5-10 gramů denně u dospělého člověka. Toto množství je paralelní s distribucí imunitních buněk po celém těle: přibližně dvě třetiny všech lymfoidních buněk (T, B, vrozené a jejich potomci) se nacházejí ve slizničních tkáních a přídatné buňky včetně dendritických buněk a fagocytů následují podobné vzor (51). Z těchto jednoduchých faktů lze odvodit, že ochrana sliznic je primární každodenní funkcí celého imunitního systému fungujícího „24/7/52“. To by nemělo být překvapivé, vzhledem k tomu, že velká většina infekčních onemocnění se získává prostřednictvím povrchů sliznic, které jsou vystaveny vnějšímu prostředí, a že orální, gastrointestinální, respirační a (ženský) pohlavní trakt jsou přirozeně kolonizovány rozsáhlou mikroflórou, který musí být udržován ve vzájemné koexistenci s hostitelem, ale musí být zabráněno invazi (10). Toho je dosaženo operací běžného slizničního imunitního systému, jak je uvedeno výše (13) (Obrázek 1).

OBRÁZEK 1



Obrázek 1 Společný slizniční imunitní systém, znázorňující původ antigenem stimulovaných B lymfocytů s odevzdáním IgA a příbuzných T lymfocytů v indukčních místech, zejména organizovaný lymfoid spojený se sliznicí tkáně respiračního a střevního traktu, tj. patrové, tubální a lingvální mandle a adenoidy, a lymfoidní tkáně spojené se střevem (GALT), tj. Peyerovy pláty tenkého střeva a folikuly tlustého střeva, v daném pořadí. Všimněte si, že lymfoidní tkáň spojená s průduškami (BALT) se obvykle nevyskytuje u zdravých dospělých, ale lze ji nalézt u dětí nebo může být vyvolána infekcí (52). Antigenem stimulované B a T buňky emigrují a transportují se přes mezenterické lymfatické uzliny do oběhu a nakonec se vrací do lamina propria respiračního, střevního a genitálního traktu a stromatu slinných, slzných a laktujících mléčných žláz atd. Navádění buněk do slizničních efektorových míst je organizována expresí vaskulárních endoteliálních adresinů a produkcí chemokinových ligandů ve slizničních efektorových místech a odpovídajících integrinů a chemokinových receptorů exprimovaných na B a T buňkách indukovaných ve slizničních indukčních místech. V těchto efektorových místech probíhá terminální diferenciace B buněk na plazmatické buňky sekretující pIgA za pomoci T buněk a lokálně produkovaných cytokinů. SIgA se tvoří epiteliálním transportem tohoto lokálně syntetizovaného pIgA do sekretů zprostředkovaným pIgR, přičemž extracelulární část pIgR se stává sekreční složkou SIgA.

Slizniční imunita vůči SARS-CoV-2 a jak může působit proti viru

Jak je uvedeno výše, SARS-CoV-2 je respirační infekce získaná převážně vdechováním nosem nebo ústy nebo *přes* spojivkou oka s následnou drenáží do nosních cest. Jeho první kontakt s imunitním systémem tedy bude přes sliznici URT a slizniční inductivní místa reprezentovaná Waldeyerovým prstencem tubárních, patrových a lingválních mandlí a adenoidů umístěných v hltanu ([53](#), [54](#)). Zejména se to liší od situace u myší, které mají nosní lymfoidní tkáň (NALT) pokrytou epitelem spojeným s folikuly obsahujícími M buňky pod nazofaryngeální trubicí ([55](#)). Ačkoli se předpokládá, že jsou funkčně ekvivalentní pro indukci slizničních IgA protilátkových odpovědí, tyto dvě struktury jsou anatomicky a histologicky odlišné a pravděpodobně se budou lišit ve své dostupnosti pro inhalované antigeny ([56](#) < a i=10 >). Nicméně aktivita zárodečných center specifická pro hroty byla identifikována v biopsiích mandlí u subjektů, které se zotavily z infekce SARS-CoV-2 ([57](#)). Izolované lymfoidní folikuly jsou přítomny v lidské nosní sliznici a mohou být indukovatelné infekcí ([49](#)). Dendritické buňky se nacházejí v nosní sliznici ([58](#), [59](#)) a může být vyvoláno virem chřipky ([60](#)). Příjem virových antigenů těmito tkáněmi a zpracování základními imunitními buňkami by vysvětlovalo vývoj slizničních IgA protilátek v různých sekretech jako výsledek šíření senzibilizovaných B-buněk s IgA do vzdálených slizničních efektorových míst v rámci běžného slizničního imunitního systému ([61](#)–[63](#)). Pokud jsou tyto reakce dostatečně silné, mohlo by to vysvětlovat, proč významná část (možná až 50 %) infekcí SARS-CoV-2 zůstává mírná nebo dokonce asymptomatická, a to omezením viru na URT a zabráněním jeho invazi do LRT tam, kde je to vážné. COVID se vyvíjí ([39](#)). Výsledky z nedávných studií hodnotících odpovědi IgA protilátek na antigeny SARS-CoV-2 ve vztahu k průběhu infekce tuto hypotézu podporují ([40](#), [41](#)). Možná je ještě důležitější, zda takové protilátky ve slinách nebo nosních sekretech neutralizují virus a tím inhibují jeho schopnost infikovat jiné jedince emisí kapiček nebo aerosolů obsahujících virové částice. V této souvislosti je důležité poznamenat, že bylo prokázáno,

že pIgA, včetně protilátek SIgA, vykazuje podstatně větší (až 14násobnou) aktivitu neutralizující viry než mIgA nebo IgG protilátky stejné specifity (64, 65). Zajímavé je, že hexamerizace monoklonální protilátky IgG1 proti SARS-CoV-2 výrazně zvyšuje její schopnost neutralizovat virus (66).

Z důvodů diskutovaných výše by cirkulující protilátky, převážně IgG, indukované v současnosti dostupnými systémovými vakcínami, nebyly schopny vykazovat stejné ochranné účinky jako SIgA protilátky v sekretech URT, slinách nebo slzách. Tyto vakcíny byly od začátku navrženy tak, aby vyvolaly cirkulující protilátky, které by zabránily vážnému onemocnění COVID a smrti, a v tomto byly velmi úspěšné. V této souvislosti je důležité poznamenat, že hluboká plicní tkáň, včetně terminálních dýchacích cest a alveol, je zcela odlišné prostředí než URT a dominují v ní Ig odvozené z plazmy, zejména IgG, stejně jako alveolární makrofágy a neutrofily, které se rekrutují během zánětlivé patologie COVID. Zda systémové vakcíny mají zásadní vliv na získání viru a jeho schopnost iniciovat infekci v URT, nebylo dostatečně prozkoumáno a zůstává nejisté, protože byly hlášeny různé účinky. Naopak častý výskyt „průlomových“ infekcí u očkováných subjektů a následný přenos viru na jiné osoby znamená, že systémové očkování není dostatečně účinné pro dosažení těchto žádoucích cílů (6780, přezkoumáno 15). Důkazy o tom nyní přicházejí ze zprávy, že systémové očkování (jedna dávka) dříve infikovaných subjektů vyvolalo v periferní krvi výskyt buněk IgA anti-spike sekretujících protilátky se slizničním naváděcím potenciálem přibližně jeden týden po imunizaci, stejně jako IgA protilátky v nosních tekutinách (14). Nevysvětlitelně se vynechává z úvahy možnost, že předchozí infekce SARS-CoV-2 vyvolala slizniční imunitní reakce, které byly vyvolány následnou systémovou vakcinací, jak je uvedeno výše (79, 78). To bylo mechanicky připisováno „hybridní imunitě“, zvýšenému stavu vyplývajícímu z kombinace imunity zprostředkované protilátkami v séru

a imunitní paměti T buněk plus domnělé vrozené mechanismy (77, 76), a co je nejdůležitější, menší schopnost přenášet virus na jiné jedince (75–70). Systémová vakcinace jedinců, kteří byli dříve infikováni SARS-CoV-2, však vede k větší ochranné imunitě vůči onemocnění COVID a také k mnohem silnějším sérovým IgG protilátkovým odpovědím (69, 68), i když je to komplikováno vznikem antigenně odlišných variant SARS-CoV-2. Navíc často citovaný problém „původního antigenního hříchu“, kdy následné infekce variantami původního viru mají tendenci vyvolávat protilátky převážně proti původním virovým antigenům, snižuje účinnost reakce na nové varianty (80), v souladu se známým fungováním slizničního imunitního systému (81). U dříve neinfikovaných jedinců nebyly buňky slizničního fenotypu vylučující protilátky IgA v oběhu a nazální protilátky IgA nebyly indukovány ani po druhé dávce vakcíny.

Jsou slizniční vakcíny odpovědí? O myších a lidech

Přestože bylo hlášeno, že systémové vakcíny snižují komunitní šíření viru (82, 83), mechanismy, které jsou základem tohoto účinku, jsou nejasné. Vzhledem k tomu, že systémové vakcíny účinně nevytvářejí protilátky ve slinách a nosních sekretech, je nepravděpodobné, že by inhibovaly přenos viru nebo interferovaly s přenosem na ostatní. Na druhou stranu snížení celkové virové zátěže může vést k menšímu množství viru v ústech a nosu bez ohledu na přítomnost protilátek v sekretech.

Nicméně ve světle výše uvedené diskuse je rozumné navrhnout, že tvorba antivirových protilátek v nosních sekretech, slinách a slzách by přinesla značný přínos, pokud jde o prevenci počáteční infekce SARS-CoV-2 a potlačení dalšího přenosu viru, z nichž ani jeden by nebyl snadno proveden protilátkami omezenými na cirkulaci (84). Toho lze dosáhnout pouze slizničními cestami imunizace, u kterých bylo prokázáno, že indukují slizniční protilátky, zejména SIgA, v různých

lidských sekretech. Historicky bylo experimentálně použito několik mukosálních cest, včetně orální (enterické), intranazální, rektální, vaginální a intraorální (sublingvální), ale pro aplikaci u člověka byly schváleny pouze perorální a intranazální cesty (63, 85). Mezi nimi je pozoruhodné, že intranazální očkování bylo úspěšně vyvinuto proti viru chřipky, což poskytuje precedens pro tento přístup proti SARS-CoV-2. Četné skupiny skutečně přijaly výzvu a prokázaly, že intranazální imunizace různými vakcinačními konstrukty může u zvířat, jako jsou myši, indukovat protilátky se schopností neutralizovat virus v sekretech i v séru, a dokonce i ochrannou imunitu proti infekci (). Jen málo z těchto snah však postoupilo do klinických studií po fázi I. Web WHO ukazuje, že ze 156 vakcín proti COVID v klinickém vývoji je 8 intranazálních, další 3 jsou podávány jako aerosol nebo inhalací a 4 jsou podávány perorálně (< /span>94; přístup 18. května , 2022). Mnoho snah o vývoj intranazální vakcíny bylo opuštěno, protože se nepodařilo zopakovat předklinický úspěch ve studiích fáze I, což je běžné zjištění, často důsledek nedostatečného pochopení rozdílů v lidském slizničním imunitním systému od systémů malých zvířat (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines93, 92>, recenzováno v 91, 90 a opice (89, 88), křečci (87, 86). Již bylo uvedeno výše, že nasofaryngeální imunitní anatomie se liší mezi myšmi (které mají NALT v nosohltanovém vývodu) a lidmi (kteří mají Waldeyerův prstenec mandlí a adenoidy v hltanu). Nyní se ukázalo, že inbrední, geneticky jednotné myši stejného věku a vychované v kontrolovaných hygienických podmínkách se podstatně liší svou imunitní reakcí od geneticky odlišných lidí vystavených výrazně odlišným podmínkám prostředí. Dokonce i rozdíl ve velikosti těla (~20 g u myší vs. ~70 kg u lidí) týkající se počtu buněk imunitního systému přítomných u každého druhu a příslušné doby života (~2 vs ~70 let) může představovat zřídka uvažované faktory. Další rozdíly ve fyziologii IgA se týkají výskytu dvou podtříd IgA, mnohem vyšší koncentrace cirkulujícího mIgA1 u lidí (95) a

nepřítomnosti Fcα receptor (CD89) na myeloidních buňkách u myši. Očekávání, že úspěch na zvířecích modelech se promítne do úspěchu u lidí, se však až příliš často ukazuje jako neopodstatněné a vede ke zklamání. V tomto ohledu je nešťastné, že negativní výsledky experimentů a vývojová selhání často nejsou hlášeny nebo jsou při honbě za úspěchem přehlíženy.

I když je jasné, že živá infekce SARS-CoV-2 vyvolává slizniční IgA odpovědi, ty spolu se systémovými odpověďmi mají tendenci po několika měsících klesat (17 a 23, 39, a 7 96). Jak je však uvedeno výše, předchozí infekce připravuje imunitní systém na vyvolání reakcí po systémové vakcinaci, včetně tvorby slizničních IgA protilátek. Pokud to platí také pro nereplikující se intranazální vakcíny, naznačuje to, že živý koronavirus vyvolává významné, potenciálně ochranné reakce, kterých nedosahují podjednotkové, mRNA nebo dokonce inaktivované virové vakcíny podávané intranazálně. V této souvislosti je pozoruhodné, že tři intranazální vakcíny COVID, které jsou v současné době ve fázi III klinických studií, jsou založeny na replikujících se virových konstruktech, buď oslabených koronavirech nebo virových vektorech (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>; přístup 18. května 2022).

Několik experimentálních vakcín proti COVID používá adenovirus nebo jiné virové vektory exprimující spike protein SARS-CoV-2, jeho receptor-vazebnou doménu nebo jiné virové proteiny. Zatímco některé z nich byly úspěšné při systémové injekci (např. Astra-Zeneca, Janssen a další vakcíny), jen málo z nich se setkalo s úspěchem jako slizniční vakcíny. Jedním z problémů je, že adenoviry se často vyskytují jako agens respiračních infekcí, které způsobují běžné onemocnění podobné nachlazení, čímž indukují imunitní reakce na tyto konkrétní viry, které mohou interferovat s jejich použitím jako vakcinačních vektorů. Vakcína proti HIV s adenovirovým vektorem se v klinických

studiích skutečně ukázala jako protiúčinná a musela být opuštěna (97). Na druhé straně bylo nedávno hlášeno, že adenovirová 5-vektorová vakcína exprimující spike protein COVID vyvolává u křečků po intranazálním nebo orálním podání slizniční protilátkové reakce a snižuje jak závažnost onemocnění, tak přenos na neimunizované křečky (89). Fáze I klinické studie tohoto konstruktu vakcíny u lidí také prokázala slizniční protilátkové odpovědi IgA, ale zda to povede k ochranné imunitě, se teprve uvidí.

Závěry a vyhlídky do budoucna: kladení správných otázek

Výše diskutovaná zjištění znamenají, že je důležité porozumět buněčným a molekulárním detailům slizničních imunitních reakcí vyvolaných u lidí skutečnou infekcí SARS-CoV-2 (98 a>), jak se tyto liší od reakcí vyvolaných systémově podávanými vakcínami a proč slizničně podávané vakcíny nedokážou vyvolat požadované reakce u lidí, když se zdá, že fungují u experimentálních zvířat. Zatímco několik slizničně dodávaných vakcín bylo vyvinuto pro humánní použití, většina z nich je orálních a zaměřených na střevní infekce (63). Nicméně úspěch vakcín proti nosní chřipce ukazuje, že tento přístup je proveditelný. Trvání slizničních imunitních odpovědí a vyvolání imunitní paměti v rámci slizničního imunitního systému jsou nedostatečně pochopené problémy. Klíčové otázky proto zahrnují, jak mohou být slizniční imunitní reakce nejúčinněji generovány a udržovány na ochranných úrovních po dlouhou dobu nebo jak rychle vyvolat v případě infekce u lidí, nejen u pokusných zvířat. Důležitými složkami úspěchu bude identifikace účinných antigenních platform, vhodných adjuvans a aplikačních systémů pro slizniční vakcíny, které se budou zcela lišit od těch, které byly vyvinuty pro konvenční systémové (vstříkované) vakcíny.

Autorské příspěvky

Tento článek byl koncipován, napsán a schválen oběma autory.

Konflikt zájmů

Autoři prohlašují, že výzkum byl proveden bez jakýchkoli obchodních nebo finančních vztahů, které by mohly být vykládány jako potenciální střet zájmů.

Poznámka vydavatele

Všechna tvrzení vyjádřená v tomto článku jsou výhradně tvrzeními autorů a nemusí nutně představovat tvrzení jejich přidružených organizací nebo tvrzení vydavatele, redaktorů a recenzentů. Žádný produkt, který může být hodnocen v tomto článku, nebo tvrzení, které může vznést jeho výrobce, není zaručeno ani podporováno vydavatelem.

Reference

1. Zhang H, Shao B, Dang Q, Chen Z, Zhou Q, Luo H a kol. Patogeneze a mechanismus gastrointestinální infekce COVID-19. *Front Immunol* (2021) 12:674074. doi: 10.3389/fimmu.2021.674074

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

2. Gallo O, Locatello LG, Mazzoni A, Novelli L, Annunziato F. Ústřední role nosního mikroprostředí při přenosu, modulaci a klinické progresi infekce SARS-CoV-2. *Mucosal Immunol* (2021) 14:305–16. doi: 10.1038/s41385-020-00359-2

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

3. Livanos AE, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche AS, Tokuyama M, Aydililo T, et al. Reakce střevního hostitele na infekci SARS-CoV-2 a výsledky COVID-19 u pacientů s gastrointestinálními příznaky. *Gastroenterologie* (2021) 160:2435–350. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.056

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

4. Jacobs JL, Bain W, Naqvi A, Staines B, Castanha PMS, Yang H, et al. Virémie koronaviru 2 těžkého akutního respiračního syndromu je spojena se závažností onemocnění koronavirem 2019 a předpovídá klinické výsledky. *Clin Infect Dis* (2021) 74:1525–33. doi: 10.1093/cid/ciab686

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

5. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. Přenos respiračních virů vzduchem. *Science* (2021) 373:eabd9149. doi: 10.1126/science.abd9149

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

6. Coleman KK, Tay DJW, Tan KS, Ong SWX, Than TS, Koh MH, et al. Virová nálož koronaviru 2 těžkého akutního respiračního syndromu (SARS-CoV-2) v respiračních aerosolech emitovaných pacienty s koronavirovým onemocněním 2019 (COVID-19) při dýchání, mluvení a zpěvu. *Clin Infect Dis* (2021) 74:1722–8. doi: 10.1093/cid/ciab691

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

7. Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL, Mestecky J. Slizniční imunita u COVID-19: opomíjený, ale kritický aspekt infekce SARS-CoV-2. *Front Immunol* (2020) 11:611337. doi: 10.3389/fimmu.2020.611337

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

8. Acharya CB, Schrom J, Mitchell AM, Coil DA, Marquez C, Rojas S, et al. Žádný významný rozdíl ve virové náloži mezi očkovanými a neočkovanými, asymptomatickými a symptomatickými skupinami při infekci SARS-CoV-2 delta variantou. *medRxiv* (2021):2021.09.28.21264262. doi: 10.1101/2021.09.28.21264262

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

9. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann PJ, Segaloff HE, Kocharian A, et al. Šíření infekčního SARS-CoV-2 navzdory očkování. *medRxiv* (2021):2021.07.31.21261387. doi: 10.1101/2021.07.31.21261387

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[a i=0> 10. Russell MW, Mestecky J, Strober W, Kelsall BL, Lambrecht BN, Cheroutre H. Slizniční imunitní systém: přehled. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, redakce. *Slizniční imunologie*, 4. vydání. 4. vydání, sv. ... p Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 3–8.

[Google Scholar](#)

11. Ogra PL, Karzon DT, Righthand F, MacGillivray M. Imunoglobulinová odpověď v séru a sekretech po imunizaci živou a inaktivovanou poliovacinou a přirozenou infekcí. *New Engl J Med* (1968) 279:893–900. doi: 10.1056/NEJM196810242791701

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

12. Ogra PL, Karzon DT. Protilátková odpověď proti polioviru v séru a nosních sekretech po intranazální inokulaci inaktivovanou poliovakcinou. *J Immunol* (1969) 102:15–23.

[Abstrakt PubMed](#) | [Google Scholar](#)

13. Městecký J. Běžný slizniční imunitní systém a současné strategie pro indukci imunitní odpovědi ve zevních sekretech. *J Clin Immunol* (1987) 7:265–76. doi: 10.1007/BF00915547

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

14. Moldoveanu Z, Clements ML, Prince SJ, Murphy BR, Mestecky J. Lidské imunitní odpovědi na vakcíny proti chřipkovému viru podávané systémovou nebo mukózní cestou. *Vaccine* (1995) 13:1006–12. doi: 10.1016/0264-410x(95)00016-t

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

15. Martinuzzi E, Benzaquen J, Guerin O, Leroy S, Simon T, Ilie M, et al. Jedna dávka mRNA vakcíny COVID-19 indukuje imunitu dýchacích cest u pacientů v rekonvalescenci COVID-19. *medRxiv* (2021):2021.12.16.21267932. doi: 10.1101/2021.12.16.21267932

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

16. Lue C, Tarkowski A, Městecký J. Systémová imunizace pneumokokovou polysacharidovou vakcínou indukuje převládající IgA2 odpověď lymfocytů periferní krve a zvýšení sérových i sekrečních antipneumokokových protilátek. *J Immunol* (1988) 140:3793–800.

[Abstrakt PubMed](#) | [Google Scholar](#)

17. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claër L, et al. IgA dominuje časně neutralizační protilátkové odpovědi na SARS-CoV-2. *Sci Transl Med* (2021) 13:eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

18. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systémové a slizniční protilátkové reakce specifické pro SARS-CoV-2 během mírné versus těžké COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* (2021) 147:545–57.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.040

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

19. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH a kol. Přežívání sérových a slinných protilátkových odpovědí na spike antigeny SARS-CoV-2 u pacientů s COVID-19. *Sci Immunol* (2020) 5:eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

20. Klingler J, Lambert GS, Itri V, Liu S, Bandres JC, Enyindah-Asonye G, et al. Detekce protilátkových odpovědí proti SARS-CoV-2 v plazmě a slinách od očkovaných a infikovaných jedinců. *Front Immunol* (2021) 12:759688. doi: 10.3389/fimmu.2021.759688

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

21. Butler SE, Crowley AR, Natarajan H, Xu S, Weiner JA, Bobak CA, et al. Charakteristické rysy a funkce systémové a slizniční humorální imunity u jedinců v rekonvalescenci SARS-CoV-2. *Front Immunol* (2021) 11:618685. doi: 10.3389/fimmu.2020.618685

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

22. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, et al. Robustní a specifické sekreční IgA proti SARS-CoV-2 detekované v lidském mléce. *iScience* (2020) 23:101735. doi: 10.1016/j.isci.2020.101735

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

23. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Charakterizace SARS-CoV-2 RNA, protilátek a neutralizační kapacity v mléce produkovaném ženami s COVID-19. *mBio* (2021) 12:e03192–20. doi: 10.1128/mBio.03192-20

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

24. Mestecky J, Russell MW, Elson CO. Pohledy na slizniční vakcíny: je orální tolerance překážkou? *J Immunol* (2007) 179:5633–8. doi: 10.4049/jimmunol.179.9.5633

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

25. Pabst O, da Cunha AP, Weiner HL. Mechanismy orální tolerance k rozpustným proteinovým antigenům. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, redakce. *Slizniční imunologie*, 4. vydání, sv. . p . Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 831–48.

[Google Scholar](#)

26. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z, Holland S, Elson CO. Orální tolerance u lidí. Tolerance T lymfocytů, ale nikoli B lymfocytů po podání antigenu. *J Immunol* (1994) 152:4663–70.

[Abstrakt PubMed](#) | [Google Scholar](#)

27. Moldoveanu Z, Oliver F, Mestecky J, Elson CO. Orální tolerance u lidí: selhání při potlačení existující imunitní reakce perorálním podáním antigenu. *Ann NY Acad Sci* (2004) 1029:299–309.
doi: 10.1196/annals.1309.051

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

28. Woof JM, Městecký J. Mucosal immunoglobulins. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, redakce. *Slizniční imunologie*, 4. vydání, sv. . p . Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 287–324.

[Google Scholar](#)

29. Kutteh WH, Koopman WA, Conley ME, Egan ML, Mestecky J. Produkce převážně polymerního IgA lymfocyty lidské periferní krve stimulované *in vitro* s mitogeny. *J Exp Med* (1980) 152:1424–9. doi: 10.1084/jem.152.5.1424

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

30. Tarkowski A, Moldoveanu Z, Koopman WJ, Radl J, Haaijman JJ, Mestecky J. Buněčný původ lidského polymerního a monomerního IgA: stanovení počtu jednotlivých buněk vylučujících polymerní IgA1 a IgA2 v periferní krvi, kostní dřeni, slezina, gingiva a synoviální tkáň. *Clin Exp Immunol* (1991) 85:341–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05730.x

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

31. Baker K, Blumberg RS, Kaetzel CS. Imunoglobulinový transport a imunoglobulinové receptory. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, redakce. *Slizniční imunologie*, 4. vydání. Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 349–407.

[Google Scholar](#)

32. Jonard PP, Rambaud JC, Dive C, Vaerman JP, Galian A, Delacroix DL. Sekrece imunoglobulinů a plazmatických proteinů z jejunální sliznice. transportní data a původ polymerního imunoglobulinu a. *J Clin Invest* (1984) 74:525–35. doi: 10.1172/JCI111450

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

33. Kubagawa H, Bertoli LF, Barton JC, Koopman WJ, Městecký J, Cooper MD. Analýza transportu paraproteinu do slin pomocí antiidiotypových protilátek. *J Immunol* (1987) 138:435–9.

[Abstrakt PubMed](#) | [Google Scholar](#)

34. Chan RWY, Liu S, Cheung JY, Tsun JGS, Chan KC, Chan KYY a kol. Slizniční a sérologické imunitní odpovědi na nové vakcíny proti koronaviru (SARS-CoV-2). *Front Immunol* (2021) 12:744887. doi: 10.3389/fimmu.2021.744887

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

35. Guerrieri M, Francavilla B, Fiorelli D, Nuccetelli M, Passali FM, Coppeta L, et al. Humorální imunitní odpověď nosní a slinné sliznice vyvolaná vakcínou mRNA BNT162b2 COVID-19 ve srovnání s přirozenou infekcí SARS-CoV-2. *Vakcíny* (2021) 9:1499. doi: 10.3390/vaccines9121499

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

36. Azzi L, Dalla Gasperina D, Veronesi G, Shallak M, Ietto G, Iovino D, et al. Slizniční imunitní odpověď u příjemců vakcíny BNT162b2 COVID-19. *EBioMedicine* (2022) 75:103788. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103788

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

37. Darwich A, Pozzi C, Fornasa G, Lizier M, Azzolini E, Spadoni I, et al. Vakcína BNT162b2 indukuje uvolňování protilátek ve slinách: možná role pro slizniční virovou ochranu? *EMBO Mol Med* (2022) 14:e15326. doi: 10.15252/emmm.202115326

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

38. Kilian M, Městecký J, Russell MW. Obranné mechanismy zahrnující fc-dependentní funkce imunoglobulinu a jejich subverzi bakteriálními imunoglobulinovými a proteázami. *Microbiol Revs* (1988) 52:296–303. doi: 10.1128/mr.52.2.296-303.1988

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

39. Fröberg J, Gillard J, Philipsen R, Lanke K, Rust J, van Tuijl D, et al. Vývoj a perzistence slizničních protilátek SARS-CoV-2 a jejich vztah k virové zátěži a symptomům COVID-19. *Nat Commun* (2021) 12:5621. doi: 10.1038/s41467-021-25949-x

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

40. Chan RWY, Chan KCC, Lui GCY, Tsun JGS, Chan KYY, Yip JSK a kol. Slizniční protilátková odpověď na SARS-CoV-2 u pediatrických a dospělých pacientů: longitudinální studie. *Pathogens* (2022) 11:397. doi: 10.3390/pathogeny11040397

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

41. Thomas AC, Oliver E, Baum HE, Gupta K, Shelley KL, Long AE, et al. Vyhodnocení izotypově specifických testů slinných protilátek pro detekci předchozí infekce SARS-CoV-2 u dětí a dospělých. *medRxiv* (2022):2022.04.11.22273690. doi: 10.1101/2022.04.11.22273690

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

42. Jackson S, Moldoveanu Z, Městecký J. Odběr a zpracování lidských slizničních sekretů. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, redakce. *Mucosal immunology*, 4. vydání, Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 2345–53.

[Google Scholar](#)

43. Shillitoe EJ, Lehner T. Imunoglobuliny a komplement v crevikulární tekutině, séru a slinách u člověka. *Archs Oral Biol* (1972) 17:241–7. doi: 10.1016/0003-9969(72)90206-3

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

44. Challacombe SJ, Russell MW, Hawkes JE, Bergmeier LA, Lehner T. Pasáž imunoglobulinů z plazmy do dutiny ústní u opic rhesus. *Immunology* (1978) 35:923–31.

[Abstrakt PubMed](#) | [Google Scholar](#)

45. Holmberg K, Killander J. Kvantitativní stanovení imunoglobulinu (IgG, IgA a IgM) a identifikace typu IgA v gingivální tekutině. *J Periodontal Res* (1971) 6:1–8. doi: 10.1111/j.1600-0765.1971.tb00581.x

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

46. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Parodontální onemocnění. *Lancet* (2005) 366:1809–20. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

47. Brandtzaeg P. Lidské sekreční imunoglobuliny VII. koncentrace parotidního IgA a dalších sekrečních proteinů ve vztahu k rychlosti průtoku a trvání sekrečního stimulu. *Arch Oral Biol* (1971) 16:1295–310. doi: 10.1016/0003-9969(71)90033-1

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

48. Brandtzaeg P, Jahnsen FL, Farstad IN. Imunitní funkce a imunopatologie sliznice horních cest dýchacích. *Acta Otolaryngol* (1996) 116:149–59. doi: 10.3109/00016489609137812

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

49. Brandtzaeg P. Imunobiologie mandlí a adenoidů. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, redakce. *Slizniční imunologie*, 4. vydání, sv. . p . Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 1985–2016.

[Google Scholar](#)

50. Spiekermann GM, Finn PW, Ward ES, Dumont J, Dickinson BL, Blumberg RS, et al. Receptorem zprostředkovaný transport imunoglobulinu G přes slizniční bariéry v dospělosti: funkční exprese FcRn v plicích savců. *J Exp Med* (2002) 196:303–10. doi: 10.1084/jem.20020400

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

51. Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tkáňová distribuce lymfocytů a plazmatických buněk a úloha střeva (dopis). *Trends Immunol* (2008) 29:206–8. doi: 10.1016/j.it.2008.02.006

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

52. Tschernig T, Pabst R. Lymfatická tkáň spojená s průduškou (BALT) není přítomna v normálních plicích dospělých, ale u různých onemocnění. *Patobiology* (2000) 68:1–8. doi: 10.1159/000028109

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

53. Scadding GK. Imunologie mandlí: přehled. *J Roy Soc Med* (1990) 83:104–7. doi: 10.1177/014107689008300216

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

54. Brandtzaeg P. Potenciál lymfoidní tkáně spojené s nosohltanem pro reakce na vakcínu v dýchacích cestách. *Am J Respir Crit Care Med* (2011) 183:1595–604. doi: 10.1164/rccm.201011-1783OC

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

55. Wu H-Y, Nguyen H, Russell MW. Nosní lymfoidní tkáň (NALT) jako slizniční imunitní induktivní místo. *Scand J Immunol* (1997) 46:506–13. doi: 10.1046/j.1365-3083.1997.d01-159.x

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

56. Debertin AS, Tschernig T, Tönjes H, Kleemann WJ, Tröger HD, Pabst R. Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): frekvence a lokalizace u malých dětí. *Clin Exp Immunol* (2003) 134:503–7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

57. Tan H-X, Wragg KM, Kelly HG, Esterbauer R, Dixon BJ, Lau JSY, et al. Špičkové: Infekce SARS-CoV-2 indukuje silnou aktivitu zárodečných center v lidských mandlích. *J Immunol* (2022) 208:2267–71. doi: 10.4049/jimmunol.2101199

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

58. Jahnsen FL, Gran E, Haye R, Brandtzaeg P. Lidská nosní sliznice obsahuje antigen prezentující buňky nápadně odlišných funkčních fenotypů. *Am J Respir Cell Mol Biol* (2004) 30:31–7. doi: 10.1165/rcmb.2002-0230OC

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

59. KleinJan A, Willart M, van Rijt LS, Braunstahl GJ, Leman K, Jung S, et al. Zásadní úloha dendritických buněk u lidské a experimentální alergické rýmy. *J Allergy Clin Immunol* (2006) 118:1117–25. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.030

[Abstrakt PubMed](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

60. Zhu F, Teng Z, Zhou X, Xu R, Bing X, Shi L, et al. H1N1 influenza virus-infected nasal mucosal epithelial progenitor cells promote dendritic cell recruitment and maturation. *Front Immunol* (2022) 13:879575. doi: 10.3389/fimmu.2022.879575

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

61. Quiding-Järbrink M, Lakew M, Nordström I, Banchereau J, Butcher E, Holmgren J, et al. Human circulating specific antibody-forming cells after systemic and mucosal immunizations: differential homing commitments and cell surface differentiation markers. *Eur J Immunol* (1995) 25:322–7. doi: 10.1002/eji.1830250203

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

62. Quiding-Järbrink M, Nordström I, Granström G, Kilander A, Jertborn M, Butcher EC, et al. Differential expression of tissue-specific adhesion molecules on human circulating antibody-forming cells after systemic, enteric, and nasal immunizations. A molecular basis for compartmentalization of effector B cell responses. *J Clin Invest* (1997) 99:1281–6. doi:10.1172/JCI119286

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

63. Russell MW, Mestecky J. Mucosal vaccines: Overview. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, editors. *Mucosal immunology*, 4th edition, vol. . p . Amsterdam: Academic Press/Elsevier (2015). p. 1039–46.

[Google Scholar](#)

64. Sun L, Kallolimath S, Palt R, Stiasny K, Mayrhofer P, Maresch D, et al. Increased *in vitro* neutralizing activity of SARS-CoV-2 IgA1 dimers compared to monomers and IgG. *Proc Natl Acad Sci USA* (2021) 118:e2107148118. doi: 10.1073/pnas.2107148118

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

65. Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci Trans Med* (2021) 13:eabf1555. doi: 10.1126/scitranslmed.abf1555

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

66. Pande K, Hollingsworth SA, Sam M, Gao Q, Singh S, Saha A, et al. Hexamerization of anti-SARS CoV IgG1 antibodies improves neutralization capacity. *Front Immunol* (2022) 13:864775. doi: 10.3389/fimmu.2022.864775

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

67. Gharpure R, Sami S, Vostok J, Johnson H, Hall N, Foreman A, et al. Multistate outbreak of SARS-CoV-2 infections, including vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings, united states. *Emerg Infect Dis* (2022) 28:35–43. doi: 10.3201/eid2801.212220

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

68. Haaheim LR. Original antigenic sin. *A Confounding Issue? Dev Biol* (2003) 115:49–53.

[Google Scholar](#)

69. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki I. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science* (2022) 375:1122–7. doi: 10.1126/science.abm8108

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

70. Samanovic MI, Cornelius AR, Gray-Gaillard SL, Allen JR, Karmacharya T, Wilson JP, et al. Robust immune responses are observed after one dose of BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2 experienced individuals. *Sci Transl Med* (2021) 14:eabi8961. doi: 10.1126/scitranslmed.abi8961

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

71. Bates TA, McBride SK, Leier HC, Guzman G, Lyski ZL, Schoen D, et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol* (2022) 7:eabn8014. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8014

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

72. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, et al. Protection against SARS-CoV-2 after covid-19 vaccination and previous infection. *N Engl J Med* (2022) 386:1207–20. doi: 10.1056/NEJMoa2118691

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

73. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis* (2022) 22:781–90. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00143-8

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

74. Cerqueira-Silva T, Andrews JR, Boaventura VS, Ranzani OT, de Araujo Oliveira V, Paixao ES, et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis* (2022) 22:791–80. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00140-2

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

75. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* (2021) 384:1372–4. doi: 10.1056/NEJMc2101667

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

76. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* (2021) 372:1418–23.

doi: 10.1126/science.abh1282

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

77. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* (2021) 372:1413–8.

doi: 10.1126/science.abg9175

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

78. Crotty S. Hybrid immunity. *Science* (2021) 372:1392–3.

doi: 10.1126/science.abj2258

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

79. Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, Fahning ML, Howard CA, Franko N, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell* (2022) 185:1588–601.

doi: 10.1016/j.cell.2022.03.018

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

80. Russell M. Review of “A single dose of COVID-19 mRNA vaccine induces airway immunity in COVID-19 convalescent patients”. *Qeios* (2022), KOTETH. doi: 10.32388/KOTETH

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

81. Czerkinsky C, Prince SJ, Michalek SM, Jackson S, Russell MW, Moldoveanu Z, et al. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune

system in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* (1987) 84:2449–53. doi: 10.1073/pnas.84.8.2449

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

82. Prunas O, Warren JL, Crawford FW, Gazit S, Patalon T, Weinberger DM, et al. Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel. *Science* (2022) 375:1151–4. doi: 10.1126/science.abl4292

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

83. Hayek S, Shaham G, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Dagan N, Nevo D, et al. Indirect protection of children from SARS-CoV-2 infection through parental vaccination. *Science* (2022) 375:1155–9. doi: 10.1126/science.abm3087

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

84. Scadding GK. A new grand challenge in rhinology: An intranasal COVID vaccine. *Front Allergy* (2022) 3:881118. doi: 10.3389/falgy.2022.881118

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

85. Russell MW, Ogra PL. Historical perspectives on mucosal vaccines. In: Kiyono H, Pascual DW, editors. *Mucosal vaccines*, 2nd edition,. Amsterdam: Elsevier (2019). p. 3–17.

[Google Scholar](#)

86. King RG, Silva-Sanchez A, Peel JN, Botta D, Dickson AM, Pinto AK, et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 and fully protects mice from lethal challenge. *Vaccines* (2021) 9:881. doi: 10.3390/vaccines9080881

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

87. Mao T, Israelow B, Suberi A, Zhou L, Reschke M, Peña-Hernández MA, et al. Unadjuvanted intranasal spike vaccine booster elicits robust protective mucosal immunity against sarbecoviruses. *bioRxiv* (2022), 2022.01.24.477597. doi: 10.1101/2022.01.24.477597

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

88. van Doremalen N, Purushotham JN, Schulz JE, Holbrook MG, Bushmaker T, Carmody A, et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci Transl Med* (2021) 13:eabh0755. doi: 10.1126/scitranslmed.abh0755

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

89. Langel SN, Johnson S, Martinez CI, Tedjakusuma SN, Peinovich N, Dora EG, et al. Adenovirus type 5 SARS-CoV-2 vaccines delivered orally or intranasally reduced disease severity and transmission in a hamster model. *Sci Transl Med* (2022):eabn6868. doi: 10.1126/scitranslmed.abn6868

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

90. Tioni MF, Jordan R, Pena AS, Garg A, Wu D, Phan SI, et al. One mucosal administration of a live attenuated recombinant COVID-19 vaccine protects non-human primates from SARS-CoV-2. *bioRxiv* (2021):2021.07.16.452733. doi: 10.1101/2021.07.16.452733

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

91. Hassan AO, Feldmann F, Zhao H, Curiel DT, Okumura A, Tang-Huau TL, et al. A single intranasal dose of chimpanzee adenovirus-vectored vaccine protects against SARS-CoV-2 infection in rhesus

macaques. *Cell Rep Med* (2021) 2:100230.

doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100230

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

92. Alu A, Chen L, Lei H, Wei Y, Tian X, Wei X. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. *EBioMedicine* (2022) 76:103841.

doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103841

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

93. Mouro V, Fischer A. Dealing with a mucosal viral pandemic: lessons from COVID-19 vaccines. *Mucosal Immunol* (2022) 15:584–94.

doi: 10.1038/s41385-022-00517-8

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

94. Cai L, Xu H, Cui Z. Factors limiting the translatability of rodent model-based intranasal vaccine research to humans. *AAPS PharmSciTech* (2022) 23:191. doi: 10.1208/s12249-022-02330-9

doi: 10.1208/s12249-022-02330-9

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

95. Russell MW. Biological functions of IgA. In: Kaetzel CS, editor. *Mucosal immune defense: Immunoglobulin a*, vol. . p . New York: Springer (2007). p. 144–72.

[Google Scholar](#)

96. Lopera TJ, Chvatal-Medina M, Flórez-Álvarez L, Zapata-Cardona MI, Taborda NA, Rugeles MT, et al. Humoral response to BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 variants decays after six months. *Front Immunol* (2022) 13:879036. doi: 10.3389/fimmu.2022.879036

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

97. Duerr A, Huang Y, Buchbinder S, Coombs RW, Sanchez J, del Rio C, et al. Extended follow-up confirms early vaccine-enhanced risk of HIV acquisition and demonstrates waning effect over time among participants in a randomized trial of recombinant adenovirus HIV vaccine (Step study). *J Infect Dis* (2012) 206:258–66.

doi: 10.1093/infdis/jis342

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

98. Matuchansky C. Mucosal immunity to SARS-CoV-2: a clinically relevant key to deciphering natural and vaccine-induced defences. *Clin Microbiol Infect* (2021) 27:1724–6. doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Keywords: mucosal immunity, immunoglobulin A, COVID-19, SARS-CoV-2, infection, transmission

Citation: Russell MW and Mestecky J (2022) Mucosal immunity: The missing link in comprehending SARS-CoV-2 infection and transmission. *Front. Immunol.* 13:957107. doi: 10.3389/fimmu.2022.957107

Received: 30 May 2022; Accepted: 27 July 2022;

Published: 17 August 2022.

Edited by:

[Nils Yngve Lycke](#), Univerzita v Göteborgu, Švédsko

Zkontroloval:

[Peter J. M. Openshaw](#), Imperial College London, Spojené království

[Nicholas J. Mantis](#), Wadsworth Center, Spojené státy

Autorská práva © 2022 Russell and Mestecky. Toto je článek s otevřeným přístupem distribuovaný za podmínek [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). Použití, distribuce nebo reprodukce na jiných fórech je povolena za předpokladu, že je uveden původní autor

(autoři) a vlastník (vlastníci) autorských práv a že původní publikace v tomto časopise je citována v souladu s uznávanou akademickou praxí. Není povoleno žádné použití, distribuce nebo reprodukce, které nejsou v souladu s těmito podmínkami.

*Korespondence: Jiří Městecký, mestecky@uab.edu; Michael W. Russell, russellm@buffalo.edu

Zřeknutí se odpovědnosti: Všechna tvrzení vyjádřená v tomto článku jsou výhradně tvrzení autorů a nemusí nutně představovat tvrzení jejich přidružených organizací nebo tvrzení vydavatele, redaktorů a recenzentů . Žádný produkt, který může být hodnocen v tomto článku nebo tvrzení, které může jeho výrobce vznést, není zaručeno ani podporováno vydavatelem.