Machine Translated by Google

vaccines

MDPI

Posouzení

Protilátky IgG4 indukovanéopakovaným očkování m květen Vytvář ejte imunitní toleranci ke Spike proteinu SARS-CoV-2

Vladimí r N. Uverský [1,*], Elrashdy M. Redwan [2,3], William Makis [4] a Alberto Rubio-Casillas [5,6]

1 Ústav molekulární medicí ny a zdraví USF Výzkumný ústav Byrda Alzheimera, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL 33612, USA Ústav biologických věd,
2 Přírodovědecká fakulta, Univerzita krále Abdulazize, PO Box 80203, Jeddah 21589, Saudská Arábie Therapeutic and Protective
3 Proteins Laboratory, Oddělení pro výzkum proteinů, Výzkumný ústav genetického inženýrství a biotechnologie, Město pro vědecký výzkum a technologickéaplikace, New Borg EL-Arab, Alexandria 21934, Egypt Cross Cancer Institute, Alberta Health Services, 11560
4 University Avenue, Edmonton, AB T6G 1Z2, Kanada
5 Autlan Regional Hospital, Health Secretariat, Autlan 48900, Jalisco, Mexico; alberto110966@gmail.com
6 Biologická laboratoř, Autlan Regional Preparatory School, University of Guadalajara, Autlan 48900, Jalisco, Mexiko *
Korespondence: vuversky@usf.edu

Abstrakt: Necelý rok po globální m výskytu koronaviru SARS-CoV-2 byla na trh uvedena nová očkovací platforma založ ená na technologii mRNA. Globálně bylo podáno přibliž ně 13,38 miliardy dávek vakcí ny COVID-19 na různých platformách. K dnešní mu dni bylo 72,3 % celkové populace alespoňjednou injikováno vakcí nou COVID-19. Vzhledem k tomu, ž e imunita poskytovaná těmito vakcí nami rychle klesá, jejich schopnost zabránit hospitalizaci a závaž ným onemocnění m u jedinců s komorbiditami byla v poslední době zpochybňována a stále ví ce důkazů ukazuje, ž e stejně jako u mnoha jiných vakcí n nevytvář ejí sterilizač ní imunitu, což lidem umož ňuje trpí častými opakovanými infekcemi. Nedávnévýzkumy naví c zjistily abnormálně vysokéhladiny IgG4 u lidí , kterým byly podány dvě nebo ví ce injekcí mRNA vakcí n. Bylo taképopsáno, ž e vakcí ny proti HIV, malárii a černému kašli indukují vyšší než normální syntézu IgG4. Celkově existují tř i kritické faktory urč ují cí přechod tř í dy na protilátky IgG4: nadměrná koncentrace antigenu, opakované očkování a typ použ itévakcí ny. Bylo navrž eno, ž e zvýšení hladin IgG4 by mohlo mí t ochrannou roli tí m, ž e zabrání nadměrnéaktivaci imunity, podobně jako při úspěšnéalergen-specifické imunoterapii inhibicí účinků indukovaných IgE.

Objevují cí se důkazy však naznač ují , ž e hlášenézvýšení hladin IgG4 zjištěnépo opakované vakcinaci mRNA vakcí nami nemusí být ochranným mechanismem; spí še př edstavuje mechanismus imunitní tolerance ke spike proteinu, který by mohl podporovat infekci SARS-CoV2 a replikaci bez odporu potlač ení m přirozených antivirových reakcí . Zvýšená syntéza IgG4 v důsledku opakované vakcinace mRNA vysokými koncentracemi antigenu můž e takézpůsobit autoimunitní onemocnění a podporovat růst rakoviny a autoimunitní myokarditidu u citlivých jedinců.

Klí č ová slova: IgG4 protilátky; mRNA vakcí ny; imunotolerance; autoimunita; SARS-CoV-2; COVID 19

check for updates

Citace: Uversky, VN; redwan, EM; Makis, W.; Rubio-Casillas, A. IgG4 protilátky indukované Opakovanéočkování může vyvolat Imunitní tolerance k Spike protein SARS-CoV-2. Vakcí ny 2023, 11, 991. https://doi.org/10,3390/vakcí ny11050991

Akademič tí redaktoř i: Toru Awaya, Yukiko Miura, Yoshinari Enomoto a Taeko Kunimasa

Přijato: 2. dubna 2023
Upraveno: 12. května 2023
Přijato: 15. května 2023
Zveř ejněno: 17. května 2023

Copyright: © 2023 od autorů. Drž itel licence MDPI, Basilej, Švýcarsko. Tento č lánek je otevř eným č lánkem distribuovány za podmí nek a podmí nky Creative Commons Licence Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Úvod

V relativně krátkém období po zač átku pandemie COVID-19 byly uděleny dvě mRNA vakcí ny, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, New York, NY, USA) a mRNA-1273 (Moderna, Cambridge, MA, USA). -vž dy povolení k nouzovému použ ití .
Tyto mRNA vakcí ny př edstavovaly nový typ vakcí ny, která obsahuje syntetické molekuly mRNA, kteréobsahují kódují cí sekvenci nezbytnou pro vytvoř ení Spike proteinu SARS-CoV-2, který je obalený v lipidových nanoč ásticí ch (LNP), aby umož nil přenos

Machine Translated by Google

mRNA do buněk. Hlavní charakteristikou mRNA vakcí novéplatformy je, ž e proteiny jsou syntetizovány v hostitelských buňkách a napodobují přirozenou infekci SARS-CoV-2 [1].

Souč asnévýzkumy porovnaly závaž nost symptomů u jedinců COVID 19 infikovaných variantami SARS-CoV-2 Alpha, Delta a Omicron, stejně jako úč innost imunizace mRNA proti kaž dévariantě mezi jednotlivci přijatými do nemocnic ve Spojených státech od bř ezna . 2021 až leden 2022. Bylo zjištěno, ž e vakcí ny COVID-19 jsou poměrně úč inné(90 %) při zamezení přijetí na jednotku intenzivní péč e (JIP) způsobeným variantami Alpha, Delta a Omicron. K ochraně proti variantě Omicron však byly zapotř ebí tř i injekce vakcí ny , zatí mco dvě injekce byly dostateč ně chráněny proti variantám Alfa a Delta [2]. Když byli lidépř ijati do nemocnic, varianta Omicron byla spojena s méně klinickými než ádoucí mi výsledky než varianta Delta. Navzdory tomu varianta Omicron stále vyvolávala znač néklinicképř í znaky a mortalitu [2–6].

Stojí za zmí nku, ž e existují protichůdnéinformace o úrovni ochrany, kterou tyto vakcí ny nabí zejí . Ač koli Centrum pro kontrolu nemocí (CDC) ve Spojených státech uvedlo, ž e po celou dobu pandemie byla úmrtnost vyšší u neoč kovaných než u oč kovaných [7], údaje ve Spojeném království jsou v rozporu se zjištění mi CDC. Konkrétně Úř ad pro národní statistiku (ONS) ve Spojeném království oznámil, ž e od dubna do poloviny listopadu 2021 byla úmrtnost neoč kovaných lidí vyšší ve srovnání s oč kovanými lidmi, kteří dostali druhou dávku vakcí ny.

Od konce listopadu 2021 do prosince 2022 se však tato situace obrátila: úmrtnost byla vyšší u oč kovaných lidí , kteří dostali tř etí dávku vakcí ny, než u neoč kovaných [8]. Nedávná práce naví c zkoumala pravděpodobný vztah mezi oč kování m proti COVID-19 v Evropě v roce 2021 a měsí č ní nadměrnou úmrtností ze všech pří č in v roce 2022; to znamená, ž e úmrtnost byla vyšší než př ed pandemií . Úmrtnost ze všech pří č in bě hem první ch 9 měsí ců roku 2022 vzrostla ví ce v zemí ch s vyšší m oč kování m v roce 2021, podle analýz 31 zemí odhadovaných podle velikosti populace; zvýšení absorpce oč kování o jeden procentní bod v roce 2021 bylo spojeno s měsí č ní m zvýšení m mortality v roce 2022 o 0,105 % (95% CI, 0,075–0,134). Vztah zůstal silný i po oč iště ní o alternativní faktory [9].

Ač koli mohou vyvolat významnéneutralizač ní anti-spike IgG a IgA reakce, všechny tř i vakcí ny proti COVID-19: Pfizer, Moderna a Astra Zeneca ChAdOx1, (Cambridge, UK) se zdály být pouze př echodnou ochranou proti infekci SARS-CoV-2. a př enos [10–13]. Vysoká mí ra průlomových infekcí způsobených variantou Omicron naznač uje, ž e sterilizač ní ochrana nabí zená stávají cí mi imunizač ní mi schémata je minimální [14]. Existuje ně kolik únikových strategií , kteréSARS-CoV-2 použí vá k vyhnutí se imunologickému sledování a útoku, vč etně narušení syntézy interferonu [15–20], narušení prezentace antigenu [21,22], vyhýbání se humorální mu útoku konstrukcí nanotrubič ek [23,24] a indukovala lymfopenii tvorbou syncytia [25–27].

Smrtelnépř í pady COVID-19 byly spojeny s vyšší mi hladinami protilátek IgG4 [28,29] a takébylo zdokumentováno, ž e mRNA vakcí ny spouštějí jejich syntézu [30,31]. Je proto důlež itéanalyzovat tento problém do hloubky. V tomto č lánku poskytujeme vě deckézdůvodnění naznač ují cí , ž e opakovanéoč kování vakcí nami mRNA by mohlo vytvoř it mechanismus imunitní tolerance, a tí m podpoř it replikaci SARS-CoV-2 bez odporu. Dlouhodobým důsledkem této tolerance by mohlo být nastolení permisivní ho stavu hostitele vedoucí k chronickéinfekci a další m nezamýšleným důsledkům vyvolaným vakcinací mRNA u vní mavých jedinců.

2. Charakteristika neobvyklépротilátky IgG4 Ně kolik

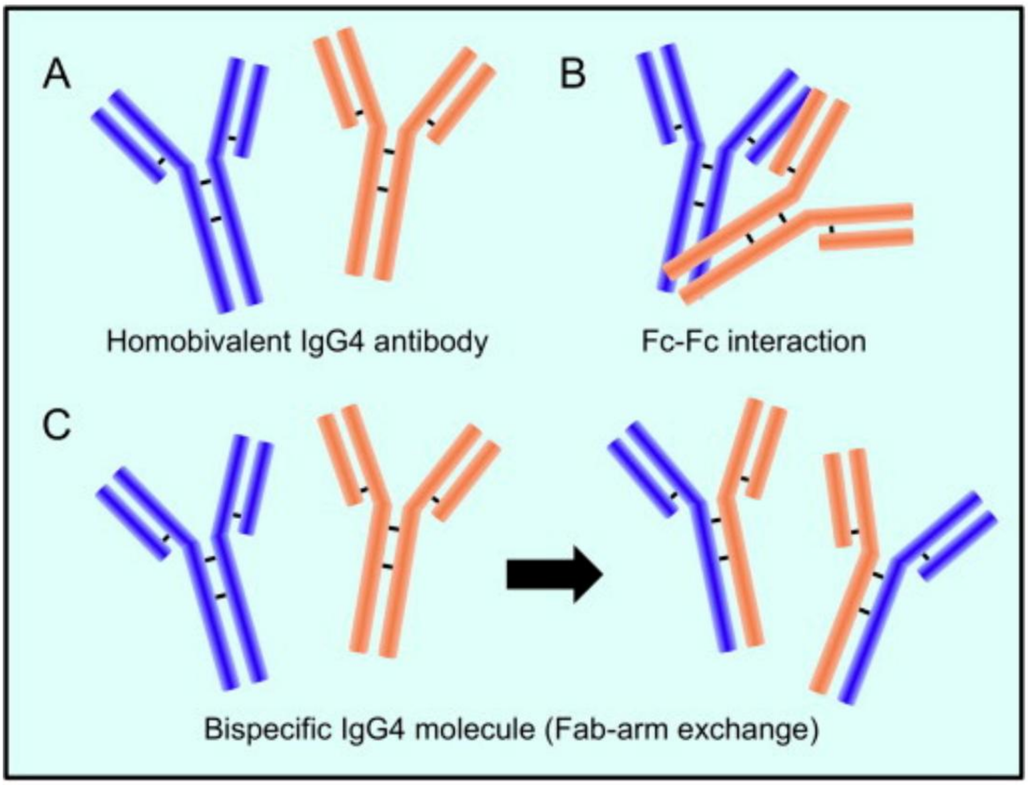
imunoglobulinových tří d a podtří d, kterétvoří imunitní arzenál protilátek, vč etně IgA, IgE, IgM a IgG, je v podstatě identifikováno strukturou jejich konstantní oblasti tě ž ké ho ř etě zce. Lidské imunoglobuliny G (IgG) jsou rozděleny do č tyř podkategorií na základě imunogenicity jejich tě ž kých ř etě zců(IgGl, IgG2, IgG3 a IgG4) [32–34]. Imunoglobulinovépodtří dy se liší svou základní fyziologickou regulací ,

Machine Translated by Google

jejich konstantní oblast těžkého řetězce. Lidské imunoglobuliny G (IgG) jsou rozděleny do čtyř podkategorií na základě imunogenicity jejich těžkých řetězců (IgGl, IgG2, IgG3 a IgG4) [32–34]. Imunoglobulinové podtřídy se liší svou základní fyziologickou regulací, lokalizací v celém organismu a zapojením s receptory pro kalibraci imunitního systému v celém organismu a zapojením s receptory na efektorových buňkách imunitního systému [35]. IgG4, méně rozšířená podtřída,

se nachází v séru v množství 0,35–0,51 mg/ml [36], zatímco hladiny IgG1, nejrozšířenější podtřídy, kolísají mezi 0,35–0,51 mg/ml [36]. hladiny IgG1, nejrozšířenější podtřídy, kolísají mezi 5 a 12 mg/ml [37]. Vzhledem k jeho neobvyklým biologickým vlastnostem a funkcím, jako je schopnost mezi 5 a 12 mg/ml [37]. IgG4 má kvůli svým neobvyklým biologickým vlastnostem a nedostatku efektorových funkcí, jako je schopnost infikované buňky aktivací komplementového systému nebo pomocí protilátek. IgG4 byl označován jako neobvyklý systém komplementu nebo používající protilátky, IgG4 byl označován jako neobvyklá protilátková protilátka tím, že nedodržoval uznávanou teorii struktury a funkce protilátky [38,39]. nedodržováním uznávané teorie struktury a funkce protilátek [3

Mechanismus reakce zahrnující nahrazení jedné poloviny protilátky Mechanismus reakce zahrnující nahrazení jedné poloviny protilátky proti jiné známé také jako výměna ramen Fab a specifické pro protilátky IgG4, tělo jiným, také známé jako Výměna ramen Fab a specifická pro protilátky IgG4 byla objasněna v posledních dvaceti letech [40]. Během posledních dvaceti let bylo objasněno, že těžké řetězce mohou disociovat [40]. Těžké řetězce se mohou disociovat a poté a poté libovolně rekombinovat díky zvýšenému sklonu přirozeného IgG4 kloubu libovolně se rekombinovat v důsledku zvýšeného sklonu přirozených disulfidových disulfidových vazeb spojovaných IgG4 k redukci, což vede k heterogenní skupině molekul IgG4 s vazbami na redukce, což vede k heterogenní skupině molekul IgG4 s náhodnými náhodnými páry těžkých a lehkých řetězců (obrázek 1) [40]. páry těžkých a lehkých řetězců (obrázek 1) [40].



Obrázek 1. IgG4 protilátka má charakteristickou strukturu. (A). Dva těžké řetězce a dva lehké řetězce tvoří obrázek 1. Protilátka IgG4 má charakteristickou strukturu. (A). Dva těžké řetězce a dva lehké řetězce tvoří homobivalentní protilátku IgG4. (B) Fc fragmenty jedné molekuly IgG4 mohou interagovat s Fc jiné molekuly. (C) Když se molekuly rozdělí na poloviny, výměna ramen Fab vede ke vzniku dvojí specificity neomezené použití, distribuci a reprodukci v libovolném médiu, za předpokladu, že původní dílo je řádně citováno. je správně citován.

Většina molekul IgG4 bude mít dvě odlišná ramena Fab kvůli polovině Většina molekul IgG4 bude mít dvě odlišná ramena Fab kvůli poloviční výměně protilátek, díky čemuž jsou „bispecifické a funkčně univalentní pro výměnu jednotlivých protilátek, jsou „bispecifické a funkčně univalentní pro konkrétní antigen lar. Výsledkem je, že dále kromě toho, že podtřídy IgG protilátky IgG4 nejsou schopny komplexy IgG4 ... Kromě toho mohou být protilátky IgG4 schopny blokovat zánětlivé účinky protilátek IgG a ... jiných ... se srovnatelnými specificitami. Protizánětlivá

Machine Translated by Google

Další m důlež itým faktem je, ž e protilátky IgG4 se typicky tvoří po delší m kontaktu s alergenem, čí mž se sniž uje úroveň chronické ho zánětu [28].

Označ ení „systé mové onemocně ní související s IgG4“ se vztahuje na několik klinických projevů, které byly dří ve považ ovány za zcela odlišná onemocně ní . Seznam orgánů spojených s touto nemocí se neustále rozšiř uje. Bez ohledu na dotč ený orgán vykazují tkáňové biopsie významné histologické podobnosti. Mezi jednotlivými orgány však existují drobné rozdí ly. Mezi typické patologické nálezy patří rozsáhlá fibróza, č etné IgG4-pozitivní plazmatické buňky a disperzní lymfo-plazmacytoidní infiltráty [42].

2.1. IgG4: Ochranná nebo patogenní protilátka?

Pověst IgG4 jako „blokují cí protilátky“ pramení z jeho sní ž ené schopnosti vyvolat efektorové reakce imunitní ho systé mu [43,44]. To znamená, ž e při interakci IgG4 s molekulami bude imunitní odpověď pouze minimální [45]. Odpověď IgG4 může být buď patogenní nebo ochranná, v závislosti na situaci. Napří klad IgG4 je č asto označ ován jako ochranná blokují cí protilátka, protož e může potlač it nebo zastavit zánět soutěž í se zánětlivým IgE o vazbu antigenu v pří padě alergií a infekcí hlí stovými a vláknitými parazity. Naproti tomu IgG4 může vést k váž né mu onemocně ní u několika autoimunitní ch poruch [46] a také rakoviny [47,48]. Jeho bifunkč nost bude důkladně prozkoumána v další ch podkapitolách.

2.1.1. Ochranná role IgG4 v imunoterapii alergie

Nedostatek efektorové ho působení IgG4 a jev výměny polovič ní ch protilátek vytváří komplikované úvahy o tom, zda jsou tyto protilátky škodlivé nebo zda působí jako kontraregulač ní reakce na přetrvávají cí imunologické onemocně ní [40]. Vysoké koncentrace antigenně specifické ho IgG4 jsou podle publikovaných studií spojeny s uspokojivými výsledky v alergenově specifické imunoterapii inhibicí úč inků zprostř edkovaných imunoglobulinem E (IgE) (obrázek 2) [49,50]. V různých aspektech je rozvoj tolerance k alergenům nezbytným krokem ve vývoji silné ho imunitní ho systé mu. K rozvoji prodlouž ené desenzibilizace proti alergenům se proto využ í vají cesty zahrnují cí modifikované alergen-specifické paměť ové T- a B-buně č né odpově di, které vedou k imunologické toleranci [50–52].

2.1.2. Choroba související s IgG4 a její patogeneze

Onemocně ní související s IgG4 (IgG4-RD) je fibro-zánětlivé onemocně ní pojmenované po pří tomnosti č etných plazmatických buně k IgG4+ v poškozených tkáních a vysokých koncentrací IgG4 v séru ve většině, ale ne ve všech pří padech [53] . Podle dří vějších zpráv bylo v séru jedinců s IgG4-RD nalezeno několik autoprotilátek [54–59]. Dále je dobř e známo, ž e steroidní terapie je typicky docela úspěšná při léč bě pacientů s IgG4-RD. Tyto charakteristiky naznač ují , ž e onemocně ní je autoimunitní ho původu. Rituximab, protilátka anti-CD20, vyvolal v nedávných výzkumech u pacientů s IgG4-RD pozoruhodné klinické odpově di, doprovázené znač ným poklesem B buně k a plazmablastů [60].

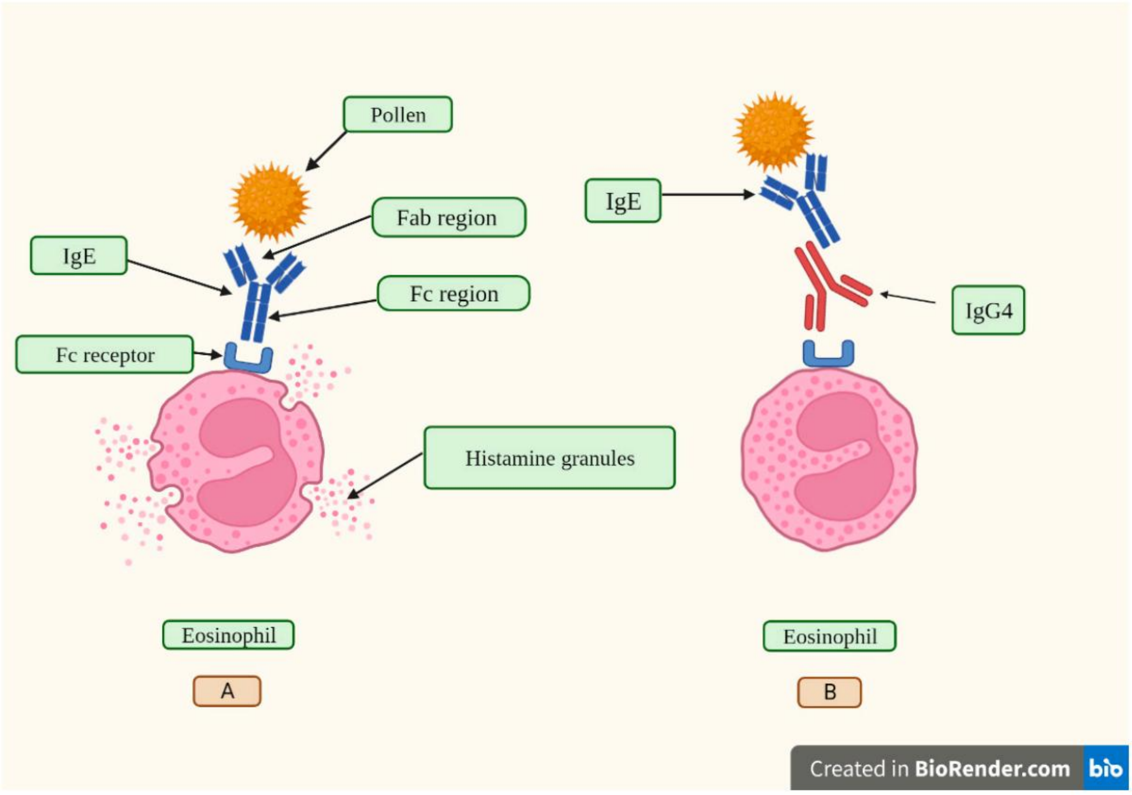
Tyto výsledky naznač ují , ž e zvýšené koncentrace IgG a/nebo IgG4 u jedinců IgG4-RD mohou hrát škodlivou roli [61]. Vzhledem ke svým konkré tní m biologickým vlastnostem, jako je schopnost zaměř ovat Fab ramena [45], neschopnost vázat komplement a slabá afinita k Fc receptorům [62], je IgG4 považ ován za protizánětlivý imunoglobulin.
IgG4 protilátky však u některých poruch fungují jako autoprotilátky poškozují cí tkáň, jak je vidět u myasthenia gravis [63], idiopatické membranózní glomerulonefritidy [64] a pemphigus vulgaris (PV) [65].

IgG4-RD zahrnuje „širokéspektrum onemocně ní , dří ve diagnostikovaných jako Mikuliczova nemoc (MD) [66], autoimunitní pankreatitida (AIP) [67], Riedelova tyreoiditida [68], intersticiální pneumonitida [69,70], intersticiální nefritida [71 ,72], prostatitida, lymfadenopatie [73,74], retroperitoneální fibróza (RPF) [75,76] a zánětlivé aneuryzma aorty [77]“. Také hraje významnou roli v patogenezi nejmé ně 13 autoimunitní ch poruch. Bylo prokázáno, ž e u laboratorní ch zví řat pasivně infundovaných lidským celkovým IgG nebo IgG4 se vyvinou pří znaky u 5 z těchto 13 poruch, což dokazuje patogenitu té to protilátky. Autoimunita indukovaná IgG4

Machine Translated by Google

vyplývá ze zjištění, že většina antigen-specifických autoprotilátek patří do třídy IgG4 a že jejich koncentrace korelují se závažností onemocnění u osmi zbývajících poruch [46]. Například Myasthenia gravis (MG), která se vyznačuje produkcí protilátek, které se váží na svalově specifickou kinázu (MuSK), se vyznačuje sporadickou svalovou ztuhlostí s výrazným zapojením axiálních a bulbárních svalů. V určité fázi onemocnění vyžaduje významná část pacientů podporu dýchání [78,79].

Vakcíny 2023, 11, x K RECENZI ODBORNÍKŮ 5 z 22



Obrázek 2. V (A) je pylovézrno rozpoznáno prostřednictvím fragmentu oblasti vázající antigen (Fab) na obrázku 2. V (A) je pylovézrno rozpoznáno prostřednictvím fragmentu oblasti vázající antigen (Fab) protilátka IgE. Poté se IgE naváže na svůj receptor, nazývaný Fc epsilon RI (FcεRI), lokalizovaný na eozinofilní leukocyty, a indukuje uvolňování histaminu z cytoplazmatických granulí. peptid, který způsobuje příznaky, jako je svědění, kýchání, rýma, svědění v krku, očí, je vazoaktivní peptid, který způsobuje příznaky, jako je svědění, kýchání, rýma, svědění v krku a uších a potíže s dýcháním během pylu vyvolaného alergická reakce. V (B) se fragment cris talizovatelný (Fc) oblast protilátky IgG4 váže na oblast Fc protilátky IgE, inhibuje její oči a uši a způsobuje potíže s dýcháním během alergické reakce vyvolané pylem. V (B) se fragment váže na receptor FcεRI a tím blokuje účinky zprostředkované IgE. Vytvořeno pomocí Biorendru. krystalizovatelná (Fc) oblast protilátky IgG4 se váže na oblast Fc protilátky IgE, inhibuje její vazbu na receptor FcεRI a tím blokuje účinky zprostředkované IgE. Vytvořeno pomocí Biorendru.

2.1.2. Onemocnění související s IgG4 a jeho

patogeneze Po identifikaci protilátek proti MuSK v roce 2001 se rychle ukázalo, že jejich onemocnění související s IgG4 (IgG4-RD) je fibrozánětlivé onemocnění ... pacientů V kulárních spojeních myší bylo nalezeno několik autoprotilátek, nikoli však IgG1–3 od stejných pacientů nebo kontrolní IgG4. sérum jedinců s IgG4-RD podle dřívějších zpráv [54–59] to protilátkou způsobila myastenický fenotyp u imunokompromitovaných pacientů. Je dobře známo, že léčba steroidy je typicky docela ... IgG4-RD

Inhibitory imunitního kontrolního bodu, často známé jako látky pro imunoterapii rakoviny, zabraňují. Tyto výsledky naznačují, že zvýšené koncentrace IgG a/nebo IgG4 v jiných kontrolních proteinech IgG4-RD navazující na jejich asociované polypeptidy, což umožňuje cytotoxickým videům hrát škodlivou roli [61]. Kvůli jeho zvláštním biologickým vlastnostem, jako jsou CD8+ T lymfocyty (CTL), které napadají rakovinné buňky. Schopnost imunitního kontrolního bodu (ICB) zaměřovat Fab ramena [45], neschopnost vázat komplement a slabé látky zahrnují anti-CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4) a anti-PD-1 (programovaná afinita pro Fc receptory [62], IgG4 je považován za protizánětlivý imunoglobulin protein buněčné smrti 1) monoklonální protilátky [87,88]. ICB prokázala terapeutickou účinnost protilátek IgG4, nicméně fungují jako autoprotilátky poškozující tkáně některých poruch u široké škály typů rakoviny, včetně pacientů s rakovinou v pokročilém stadiu [89–91]. der, jak je vidět u myasthenia gravis [63], idiopatické membranózní glomerulonefritidy [64] a pemphigus vulgaris (PV) [65].

IgG4-RD zahrnuje „široké spektrum onemocnění, dříve diagnostikovaných jako Mikuliczova nemoc (MD) [66], autoimunitní pankreatitida (AIP) [67], Riedelova tyreoiditida [68], intersticiální pneumonitida [69,70], intersticiální nefritida [71,72], prostatitida, lymfadenopatie [73,74],

Machine Translated by Google

Bohuž el pouze 15–30 % pacientů s rakovinou, kteří podstoupili léč bu, těž í z terapeutické úč innosti ICB [92]. Nejdůležitější je, ž e novézprávy ukazují , ž e někteří pacienti s rakovinou, kteří dostávají léč bu monoklonální mi protilátkami anti-PD-1, mají rychlou progresi onemocnění (známou takéjako hyper progresivní onemocnění (HPD) namí sto remise rakoviny [93–95] . Patří do rodiny IgG4. Naví c rakoviny, jako je maligní melanom [48], extrahepatální cholangiokarcinom [96] a rakovina pankreatu [97], byly spojovány s plazmatickými B-buněč nými infiltráty, kteréjsou IgG4-pozitivní . rakovina je špatně pochopena, ale př evratná studie př idala důležiténovépoznatky.
Karagiannis a kol. [48] studovali maligní melanom a zjistili, ž e exprese IL-4 a IL-10 byla zvýšená a ž e tumor-specifický IgG4 byl generován lokálně v nádorových tkání ch. Je běž népovaž ovat IL-10 za protizánětlivý cytokin; to však platí pouze v malých množ ství ch, protož e př i vyšší ch koncentrací ch vykazuje prozánětlivéúč inky [98–100].

Karagiannis a kol. [48] takézjistili, ž e na rozdí l od IgG1 specifické ho pro rakovinu, IgG4 specifické pro rakovinu nedokázal aktivovat dva imunologicképrocesy, kterévyuž í vají protilátky k identifikaci a zniče ní rakovinných buněk. Naví c protilátka IgG1 byla schopna potlač it progresi rakoviny v modelu in vivo , zatí mco IgG4 to nedokázala. Protilátky IgG4 nemohou př í mo napadat nádorovébuňky a mohou interferovat s procesem smrti nádorových buněk zprostř edkovaným protilátkami IgG1. Inhibice vazby IgG1 a aktivace pomocí FcRI je mechanismem za touto obstrukč ní aktivitou. Tato zjištění poukazují na dř í ve neprozkoumaný rys nádorem indukované ho imunitní ho úniku: syntéza IgG4 indukovaná nádory omezuje aktivity efektorových imunitní ch buněk proti nádorům [48]. Další práce [101] dospěla ke stejnému závěru; to znamená, ž e protilátka IgG4 je důležitá a nezbytná pro imunitní únik proti rakovině. V kohortě jedinců s rakovinou jí cnu byly B buňky produkují cí vysoké koncentrace IgG4 výrazně zvýšenév maligní ch buňkách a takévysokéve vzorcí ch séra od pacientů. Zdá se, ž e ví ce IgG4 je spojeno s agresivnější m růstem rakoviny a oba byly silně spojeny s vyšší malignitou rakoviny a špatnou prognózou. Bylo zjištěno, ž e IgG4 můž e konkurovat IgG1 (jak je ukázáno na obrázku 3) ve vazbě na Fc receptory př í tomnév některých imunitní ch buňkách in vitro. Tato kompetice vede k inhibici typických imunitní ch odpovědí proti rakovinným buňkám, jako je buněč ná a komplementová cytotoxicita a buněč ná fagocytóza, kteréjsou zprostř edkovány IgG1 protilátkami.

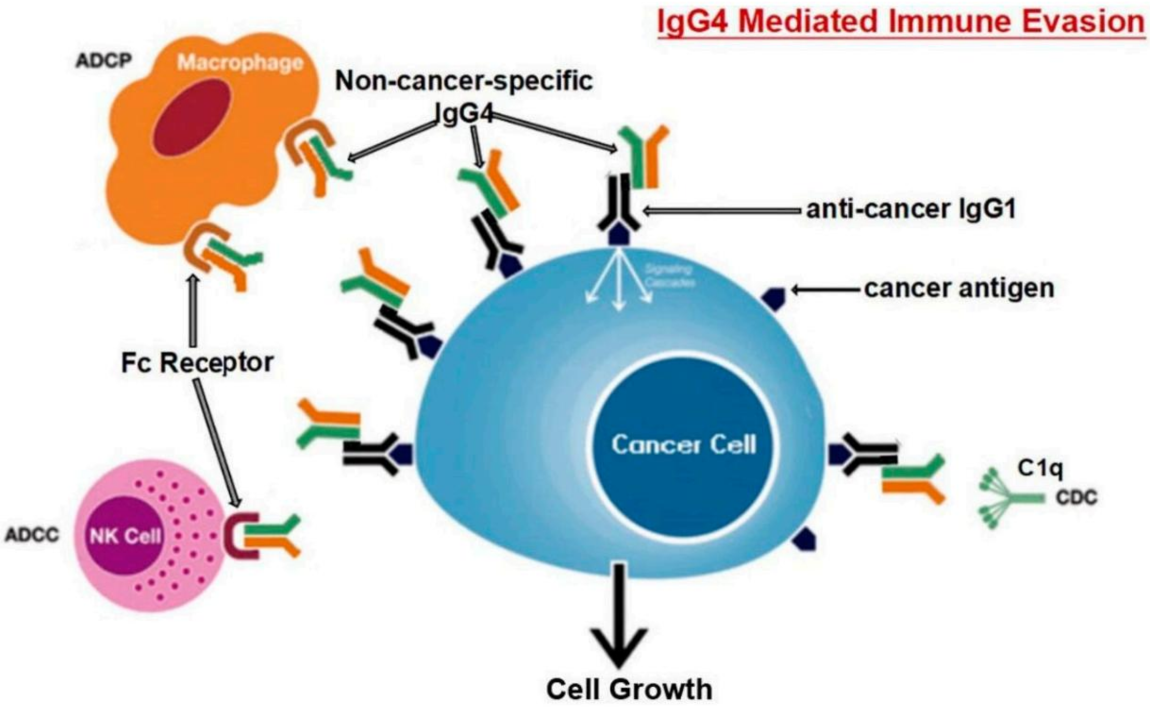
Lokálně zvýšenéhladiny IgG4 v rakovinnétkáni bránily protirakovinným reakcí m zprostř edkovaným protilátkami , napomáhaly rakovině př i blokování lokální imunitní reakce a nepř í mo napomáhaly progresi rakoviny. Tuto teorii podpoř ily tř i samostatnémodely myší se silným imunitní m systémem. Bylo zjištěno, ž e lokální podávání IgG4 dramaticky urychlilo růst implantovaných kolorektální ch nádorů a nádorů prsu a takékož ní ch papilomů způsobených karcinogeny. Výzkumní ci takézkoumali IgG4 protilátku Nivolumab, která se použ í vá v imunoterapii rakoviny , a zjistili, ž e dramaticky urychlila rozvoj rakoviny u myší ve srovnání se skupinami léč enými fosfátovým pufrem (PBS) a IgG1 [101].

Výzkumní ci použ ili modely imunologicky kompetentní ch myší k vyhodnocení jejich hypotéz a dále prozkoumali mechanismus zprostř edkovaný takovými protilátkami. Jeden model zahrnoval injikování nerakovinně specifické ho IgG4 do subkutánní ho inokulač ní ho mí sta pro buňky rakoviny prsu. Ve srovnání s jinými skupinami myší (injekcemi PBS nebo IgG1 bez IgG4) byla proliferace rakovinných buněk této skupiny dramaticky zrychlena, což generovalo významně větš í masu rakoviny do 21 dnů. Protož e IgG4 nemá př í mý vliv na proliferaci rakovinných buněk, tato zjištění jednoznač ně naznač ují , ž e rakovinnébuňky využ í vají protilátku IgG4 k blokování lokální ch imunologických odpovědí a umož ňují tak růst rakoviny in vivo prostř ednictví m imunitní ho úniku. To by mohlo vysvětlit nedávno objevený hyperprogresivní syndrom , který je př í lež itostně spojován s léč bou rakoviny inhibitory PD-

Imunitní systém dokáž e detekovat rakoviny, kteréby jinak mohly uniknout imunitní mu dozoru, dí ky terapeutickým protilátkám inhibují cí m imunitní kontrolní bod, kterése váž ou na receptor proteinu 1 programovanébuněč nésmrti (PD-1). Protilátky IgG4 však mohou takézpůsobit autoimunitní reakci tí m, ž e brání imunitní mu systému, aby byl potlač ován regulač ní mi T buňkami [102]. Je zají mavé, ž e protilátky anti-PD-1 jsou tř í dy IgG4, což vyvolává obavy, ž e tato terapie je dvouseč ná zbraň. Např í klad pacienti už í vají

Machine Translated by Google

inhibitory checkpoint samostatně nebo v kombinaci byly spojovány s výskytem akutní myokarditidy [103–106], někdy s letální mi následky [107].



Obrázek 3. Navrhovaná dráha imunitní ho úniku vyvinutého rakovinnými buňkami prostřednictví m IgG4 pro Obrázek 3. Navrhovaná dráha imunitní ho úniku vyvinutého rakovinnými buňkami prostřednictví m IgG4 produkovaného z B lymfocytů je znázorněna schematicky. Prodlouž ená expozice rakovinným antigenům z B lymfocytů je znázorněna schematicky. Dlouhodobé Fc-jako... vazba IgG4 na rakovinu, stejně

IgG4 může interagovat s IgG vázaným na rakovinu stejně jako Fc receptory na imunitní ch efektorových buňkách. Zvýšený Zvýšený IgG4 v mikroprostředí rakoviny podporuje účinný imunitní únikový mechanismus pro rakovinu díky svým speciální m strukturní m a biologickým vlastnostem. Zkratky ADCC, ADCP, CDC, IgG4 v mikroprostředí rakoviny podporují účinný imunitní únikový mechanismus pro rakovinu a NK znamenají, cytotoxicitu zprostředkovanou buňkami závislou na protilátkách, buněčný zabíječe. Převzato z [101]. mercial (CC BY-NC 4.0) licence, která umožňuje ostatní m distribuovat, remixovat, přizpůsobovat, stavět na tomto Toto je článek s otevřeným přístupem distribuovaný pod Creative Commons Attribution Nekomerční dílo nekomerčně a licencovat jejich odvozená díla na odlišnépodmí nky za předpokladu, že původní licence (CC BY-NC 4.0), která umožňuje ostatní m distribuovat, remixovat, přizpůsobovat, stavět na tomto díle, je řádně citována, je uveden při slušný kredit, jsou uvedeny jakékoli provedenézměny a použití není jiné. -komerčně a licencovat svá odvozená díla za jiných podmí nek, pokud je původní reklama. práce je řádně citována, je uveden patřičný kredit, jsou uvedeny jakékoli provedenézměny a použití je nekomerční.

Lokálně zvýšenéhladiny IgG4 v rakovinnétkáni bránily protirakovinným reakcí m zprostředkovaným protilátkami, napomáhaly rakovině při blokování lokální imunitní reakce a napomohl... imunitou to podporovaly. Rozsáhlý přehled literatury ukázal, že vakcí ny mRNA nejsou jedinou teorií. Bylo zjištěno, že lokální podávání IgG4 dramaticky urychlilo ty, které indukují produkci IgG4 protilátek. Vakcí ny proti HIV, malárii a černému kašli také vyvolaly takovou reakci růst implantovaných kolorektální ch nádorů a nádorů prsu a kožní ch papilomů způsobených touto reakcí. Celkově existují tři kritické faktory určující změnu třídy karcinogenů. Výzkumní ci také zkoumali IgG4 protilátku Nivolumab, která se použí vá v IgG4 protilátkách: nadměrná koncentrace antigenu, opakované očkování a typ imunoterapie rakoviny, a zjistili, že dramaticky urychlila vývoj použité vakcí ny. rakoviny u myší ve srovnání se skupinami léčenými fosfátovým pufrem (PBS) a IgG1 [101].

3.1. Nadměrná koncentrace antigenu ve vakcí nách Výzkumní ci použili modely imunologicky kompetentní ch myší k vyhodnocení jejich

hypotézy. Ve srovnání s BNT162b2 měla vakcí na mRNA-1273 větší schopnost indukovat reakce... zprostředkovaný takovými protilátkami. Množství a trvání produkovaného spike proteinu volved injekcí nerakovinně specifického IgG4 do mí sta subkutánní inokulace prsu jsou pravděpodobně ovlivněny vyššími koncentracemi mRNA v rakovinných buňkách vakcí ny mRNA-1273. Ve srovnání... naznačují, že rakovinné buňky využívají obranu IgG4. Až do 270 dne neinfikovaní... PD-1 [101].

Machine Translated by Google

Problém spojený s vakcí nami navrž enými tak, aby byly injekč ně aplikovány s ní zkou koncentrací antigenu, je mož ná absence imunologickéodpově di a tradič ně existuje silná vazba na myšlenkový směr „ví ce, tí m lépe“, který př etrvává, zejmé na u širokého spektra infekč ní ch onemocnění . onemocnění , pro která neexistují spolehlivé imunitní prediktory ochrany navozenévakcí nou (virus lidskéimunodeficience (HIV), tuberkulóza (TB), virus hepatitidy C (HCV) atd.) [108]. Velkémnož ství (koncentrace dávky) nebo opakovaná imunizace stejným antigenem (vakcí nou) má tendenci navodit specifickou toleranci T buněk (periferní CD4) a následně inhibovat imunitní reakce [108,109]. Vysoká dávka antigenu př i primární imunizaci však byla doporuč ována pro lytickéinfekce, což je nutnépro spolupráci humorální i buněč néimunity, zatí mco ní zká dávka antigenu je doporuč ována pro boosting [110,111]. Technika eskalace dávky se typicky použ í vá v klinických studií ch vakcí n fáze I, aby se nalezla dávka, která produkuje nejlep I když to dává smysl u nemocí , kde není znám ž ádný imunologický indikátor ochrany (proto je robustní odpověď pravděpodobně lepší než ž ádná odpověď), maximální dávka , která byla tolerována a vedla k pozitivní odpovědi, byla č asto př ijata pro následují cí fázi II/ III vyšetř ování . Př esto jsou významné argumenty proti tomuto př í stupu podpoř eny několika hlavní mi zjištění mi [108]:

(1) Když je injikováno nadměrnémnož ství antigenu, může to způsobit buněč nou smrt při ztrátě specifickéskupiny T buněk; tento jev je známý jako klonální delece.

(2) Imunitní tolerance se může vyvinout v důsledku dlouhodobéexpozice antigenu. T buňky jsou nezbytnou součástí imunitní ho systému, který detekuje a odstraňuje infekce a jinécizí předměty. Přesto se tyto T buňky mohou znecitlivit a ztratit svou schopnost reagovat na opakovanéexpozice, když jsou vystaveny vysokým koncentracím antigenů, jako například během opakovanévakcinace. Imunitní tolerance je stav, který může mít za následek i přetrvávání infekcí nebo vznik autoimunitní ch onemocnění .

(3) T buňky mohou projít procesem známým jako „terminální diferenciace“, když jsou vakcí ny podávány ve vysokých koncentracích, kdy se stanou vysoce specializovanými a ztratí schopnost dělit se a proliferovat. Imunitní systém se v důsledku toho vyčerpá a není schopen se úspěšně bránit proti následným nemocem. To je problém, protože by to mohlo podkopat ochrannévýhody očkování . Pro vyvážení výhod imunologickéochrany a potenciálních nevýhod imunitní ho vyčerpání je klíčovépečlivě stanovit ideální dávku vakcín.

(4) Nežádoucí účinky se pravděpodobněji vyskytnou ve skupinách, kterédostávají vyšší dávky.

(5) Intenzita reakce mezi antigenem a T buněč ným receptorem nebo protilátkou se označuje jako avidita. Imunitní odpověď je účinnější při identifikaci a odstranění cílového antigenu, když je avidita vysoká. Vysokédávky antigenu však mohou vést k „imunitní mu vyčerpání “, což je stav, kdy se buňky imunitní ho systému znecitlivía nejsou schopny úspěšně se bránit. Avidita pomocných T-buněk a protilátek může v důsledku toho klesnout a zhoršit imunologickou odpověď na cílový antigen. Pro nastolení silnéa účinnéimunitní odpovědi je klíčovédůkladně vyhodnotit ideální dávky antigenu použ í vanév imunoterapii [108].

Billeskov a kol. [108] poskytli důkazy o př í padech, kdy niž ší dávky vakcinač ní ho antigenu vedly k pozitivnější m odpovědí m T buněk, a to jak z hlediska kvality, jak bylo posouzeno několika efektorovými schopnostmi a preventivní účinností v experimentech na zví řatech i na lidech, a předlož ili argumenty pro význam sní ž ení dávka antigenu pro optimální ochranu u některých modelů. Vyzvali takéodborní ky na vakcinaci T-buňkami, zejmé na aby pamatovali na to, ž e někdy méně jistě znamená ví ce. Závěrem, existuje souvislost mezi koncentrací dávky antigenu, opakovanou expozicí a indukcí produkce IgG4? Nebo je zvýšená koncentrace IgG4 spojena s očkování m proti COVID-19 kvůli geneticképredispozici ? Protož e přibliž ně polovina očkovaných vykázala podstatné zvýšení koncentrace IgG4 po druhéinokulaci mRNA [30], je zř ejmé, ž e takovézvýšení není způsobeno genetickou predispozicí . Společnosti Moderna a Pfizer naví c použ ily stejnou dávku antigenu pro svou primární a booster vakcinaci, což je v rozporu s paradigmatem vakcinologie, kteréukazuje, ž e pro booster se doporuč uje ní zká dávka antigenu

Machine Translated by Google

3.2. Opakované očkování 3.2.1. Opakované očkování vakcí nami

COVID-19 Výzkumní ci oznámili, že rychle po podání první ch dvou dávek vakcí ny mRNA dominovaly v odpovědi IgG prozánětlivé podtří dy IgG1 a IgG3. Nicméně několik měsí ců po druhém očkování vakcí nou Pfizer byly protilátky specifické pro hroty dále posí leny třetí injekcí mRNA a/nebo novými infekcemi způsobenými variantou SARS-CoV-2 [30]. Ze všech IgG protilátek vytvořených proti spike proteinu se IgG4 zvýšil nejví ce, stabilně z 0,04 % bezprostředně po druhé vakcinaci na 19,27 % pozdě po třetí .

Takové zvýšení hladin IgG4 nebylo pozorováno u jedinců, kteří dostali buď stejný typ nebo jiný typ vakcí ny SARS-CoV-2 založené na adenovirových vektorech, což dokazuje, že v této studii byla vakcí na mRNA Pfizer jediná, která způsobila tato odpověď. Překvapivě 7 měsí ců po druhé inokulaci překročily hladiny IgG4 v séru přibližně poloviny očkovaných spodní hranici detekce [30]. Aby bylo možné určit, zda zvýšení koncentrace protilátek IgG4 bylo výlučně pro použitý očkovací plán homologní mRNA, vědci studovali séra z nezávislé skupiny, která hodnotila schopnost imunitní ho systému reagovat na imunizační schémata, která jsou podobná a odlišná, pomocí Pfizer a adenovirového vektoru. vakcí na na bázi AstraZeneca. Anti-spike IgG4 protilátky byly opět detekovány v 50 % sér ze skupiny BNT-BNT pět až šest měsí ců po druhé vakcinaci, ale pouze v jednom z 51 vzorků séra z dalších dvou vakcinační ch skupin. Významné je, že po třetí posilovací imunizaci byl prakticky u všech pří jemců vakcí ny detekován významný vzestup hladin protilátek IgG4 [30].

V tomto ohledu bylo nedávno prokázáno, že podle tradiční ho očkovací ho schématu byla sérum-neutralizační účinnost u myší proti variantám Delta a Omicron vakcí ny COVID-19 Pfizer dramaticky sní žena po četných posilovací ch dávkách [112]. Opakovaná stimulace antigenem údajně způsobila vyčerpání CD8+ T buněk . Tyto boostery také významně sní žily odpovědi CD4+ a CD8+ T buněk a zvýšily produkci proteinu 1 programované buněčné smrti (PD-1) a genu 3 aktivace lymfocytů (LAG-3) v těchto T buňkách [112]. Prodloužená vakcinace sní žila normální vývoj germinální ho centra a bránila tvorbě paměťových B buněk specifických pro RBD. Tento výzkum naví c odhalil, že prodloužená posilovací imunizace vakcí nou RBD zvýšila koncentraci imunosupresivní ho cytokinu IL-10 a také podí l CD25+Foxp3+CD4+ Treg buněk. Schopnost konvenční vakcí ny proti SARS-CoV-2 poskytovat imunologickou ochranu může být významně ovlivněna přeočkování m . Pokud k tomu dojde, buď nově diagnostikované pří pady COVID-19, nebo lidé, kteří se již virem znovu nakazili, mohou mí t závažnější pří pad onemocnění . Tento koncept byl navržen poté, co jsme viděli toleranci jak humorální , tak buněčné imunitní odpovědi na prodloužené posilovací imunizační dávky [112].

3.2.2. Opakovaná inokulace vakcí nami proti

HIV Studie Chung et al. kontrastovala opakovaná imunizace podobnými vakcí nami proti HIV ve scénáři pokusu o vakcinaci proti HIV. Ochrana (31,2 %) poskytovaná jednou vakcí nou (RV144) byla autory popsána jako spojená s produkcí protilátek IgG1 a IgG3, zatí mco ochrana druhé vakcí ny (VAX003) byla zanedbatelná a byla spojena s produkcí protilátek. IgG4 protilátek po ví ce kolech očkování [113].
Vzhledem k tomu, že vakcí na VAX003 zvýšila hladiny IgG4, které byly historicky spojeny se sní ženou imunologickou účinností , chtěli vědci vědět, zda byla produkce IgG4 pouze spuštěna v souvislosti s narušenou funkční odpovědí , nebo zda významně přispěla k nesprávně organizované odpovědi. Když byly protilátky IgG4 eliminovány ze 16 podobných vzorků z obou studií , bylo pozorováno významné zvýšení aktivity ADCP a tendence k většímu ADCC u vzorků VAX003 ve srovnání s hromadným IgG. Tato zjištění ukazují , že protilátky IgG4 mohou pří mo snižovat funkci protilátkového Fc-efektoru, spí še než aby byly spojeny pouze s vytvářením ad hoc re-

Machine Translated by Google

akce. Ve srovnání s VAX003, který produkoval monofunkční protilátky s významným množ ství m IgG4 po sedmi proteinových vakcinací ch, RV144 produkoval vysoce funkční protilátky IgG3 [113]. Proto několik vakcinací a vakcinač ní ch protokolů může vyvolat přetrvávají cí protilátkovéodpovědi, ale tyto protilátky IgG4 nemusí být tak účinnéjako podtří dy IgG1 a IgG3. V důsledku toho může změna podtří dy IgG z plně účinných protilátek (IgG3) na IgG4 představovat důležitou překážku úspěchu vakcí ny proti HIV [114].

Tyto nálezy jsou podobnétěm, kterébyly nedávno hlášeny po opakovanévakcinaci mRNA; tento posun tří dy IgG4 byl spojen se sníženou schopností spike-specifických protilátek podporovat ukládání komplementu a buněčnou fagocytózu závislou na protilátkách [30]. Vakcí nou indukovanéprotilátky IgG3 naví c zlepšily imunitní funkce, jako je na protilátkách závislá buňkami zprostředkovaná cytotoxicita (ADCC) a na protilátkách závislá buněčná fagocytóza (ADCP), zatí mco protilátky IgG4 indukovanévakcí nou tyto procesy blokovaly [113]. Podobně ve studii HIV vedlo odstranění IgG4 protilátek ze séra k významnému zvýšení efektorových aktivit zprostředkovaných Fc, což potvrdilo neochrannou roli pr Neobvykle vysoká produkce IgG4 ve skupině VAX003 mohla být způsobena opakovanou injekcí sedmi dávek vakcí ny obsahují cí ch vysokou koncentraci antigenu při nedostatku vhodnéadjuvantní stimulace, která mohla vyvrcholit neúměrnou aktivací receptoru B buněk [113].

Z těchto dat je zřejmé, že produkce IgG4 ve skupině VAX003 byla spojena s opakovaným posilování m (sedm kol imunizace vs. čtyři kola ve skupině RV144), což vedlo ke sníženéochraně před infekcí HIV; naví c tento přechod tří dy na IgG4 může podporovat průlomovéinfekce v důsledku zhoršení antivirových odpovědí zprostředkovaných Fc [113]. To podporuje názor, že zvýšení podtří d IgG4 by mohlo vést k prodloužené perzistenci viru v případě infekce, vzhledem k tomu, že efektorové působení zprostředkovanéFc je pro eliminaci viru zásadní [30].

3.2.3. Opakovanéočkování vakcí nou proti malárii

Merozoitový povrchový protein 1 (MSP-1), 175kDa antigen vázají cí erytrocyty (EBA-175) a apikální membránový antigen 1 (AMA-1) jsou tři hlavní cí le přirozenéimunitní odpovědi na Plasmodium falciparum. parazit, který způsobuje malárii. Nebylo tedy jasné, zda protilátky proti těmto antigenům působí jako ochranná činidla proti klinickému onemocnění nebo slouží pouze jako expoziční markery. Ve skupině 302 mosambických dětí ve věku 5, 9, 12 a 24 měsíců byly použity vysoce specifickétesty ke stanovení protilátkových odpovědí na antigeny krevní ho stádia Plasmodium falciparum jako součást randomizované, placebem kontrolovanéstudie v letech 2002 až 2004. bylo zjištěno, že výskyt malárie během sledovaného období odlišně koreluje s reakcemi podtypu IgG na antigen EBA Protože se má za to, že izotyp protilátky vyvolaný antigeny P. falciparum je nezbytný, byl profylaktický účinek IgG připisován spíše neutralizační m (IgG1 a IgG3) než neneutralizují cí m podtypům (IgG2) (IgG2 a IgG4) [116 –120]. Reaktivita IgG1 na EBA-175 byla konzistentní během první ho roku života, než se v následují cí m roce zvýšila.

Zatí mco reaktivita IgG4 byla v první m roce minimální, ale významně se zvýšila ve věku 2 let, reaktivita IgG3 zůstala po celéobdobí studie mí rná. IgG3 re aktivita byla po celou dobu stabilní, zatí mco IgG4 byla ní zká během první ho roku, ale významně se zvýšila ve věku 2 let. Studie se zaměřila na protilátkovou odpověď jedinců v 5. a 12. měsí ci a zkoumala výskyt malárie během dvou různých rizikových období, od 5 do 12 měsíců a od 12 do 24 měsíců. Ve svéanalýze si všimli odlišného vzoru pro podtří dy IgG vůči antigenu EBA-175: vyšší koncentrace konkrétní ch protilátek známých jako neutralizují cí IgG1 a IgG3 byly spojeny se sníženou pravděpodobností nákazy malárií ve druhém roce. Když se hladiny IgG1 zdvojnásobily, riziko malárie se snížilo asi o 50 %, a když se hladiny IgG3 zdvojnásobily, riziko malárie se snížilo asi o 60 % [115].

Je důležitépoznamenat, že pravděpodobnost nákazy malárií se zvýšila přibližně třikrát, když se hladiny neneutralizují cí ho IgG4 zdvojnásobily. Do věku 24 měsíců vykazovaly IgG1 a IgG3 51 % a 56 % ochrannéúčinky; nicméně IgG4 byl

Machine Translated by Google

spojeno s vyšší m rizikem infekce malárie v tomto věkovém rozmezí [115]. Je zají mavé poznamenat, ž e samostatná studie takénalezla souvislost mezi vysokými hladinami IgG4 a vyšší m rizikem infekce a exacerbací malárie [121]. To znamená, ž e IgG4 blokuje cytotoxicitu buněk závislých na IgG2 způsobenou monocyty nebo jinými efektorovými buňkami. Hladiny IgG4 a pravděpodobnost infekce malárií byly spojeny s období m přenosu mala

Fakt, ž e koncentrace IgG4 významně vzrostly v průběhu přenosovésezóny a ž e nárůst byl větší u mladší ch jedinců než u starší ch jedinců, taképodporuje blokují cí funkci IgG4 [121]. Navíc bylo prokázáno, ž e IgG4 zabraňuje opsonizaci infikovaných erytrocytů IgG1 a IgG3 in vitro [122].

3.3. Typ použ itévakcí ny

Odpověd i IgG4 byly u jiných vakcí n hlášeny zří dka, dokonce i po č etných inokulacích, vč etně vakcí ny proti tetanovému toxoidu (TT) a respirač ní ho syncyciální ho viru (RSV) [30]. Tyto výsledky podporují návrh, ž e změna tří dy IgG4 není běž ným výsledkem opakované expozice antigenu z imunizací proti jiným virům nebo nemocem [30]. I když přirozená infekce virem spalnič ek může vytvář et specificképrotilátky IgG4 [123], ani perzistentní virovéinfekce, jako je lidský cytomegalovirus (HCMV), neprodukují velkémnož ství protilátek IgG4 [124].

Nedávno publikovaná studie zjistila, ž e dlouhodobéodpověd i IgG4 byly vyvolány mRNA vakcí nami, nikoli však vakcí nami použ í vají cí mi adenoviry [31]. Je zají mavé poznamenat, ž e dvě mRNA vakcí ny spolu s jednou inokulací AZD1222 (AstraZeneca) s mRNA boosterem, a zejmé na vakcí nou mRNA-1273, způsobily prodlouž enéanti-S1 IgG4 reakce u neinfikovaných subjektů. Vědci však nebyli schopni detekovat tento nárůst po dvou dávkách vakcí ny AZD1222 u neinfikovaných jedinců až do dne 270, což ukazuje, ž e pouze mRNA vakcí ny vyvolaly detekovatelnéa prodlouž enéodpověd i IgG4 až do dne 270. Důlež ité je, ž e u pacientů, kteří v minulosti měli COVID-19 infekce (před oč kování m), IgG4 se nezvýšil, a to ani po injekcích mRNA, což znamená, ž e ti s vyšší mi hladinami IgG4 jsou neinfikovaní lidé, kteří byli imunizováni mRNA vakcí nami před infekcí COVID-19 [31].

Další analýza literatury ukazuje, ž e pouze vakcí ny použ í vají cí č ást viru vyvolaly zvýšení hladin IgG4 (spike protein pro mRNA vakcí ny, gp120 protein pro HIV a EBA-175 antigen pro vakcí nu proti malárii, v tomto poř adí). . Zají mavéje, ž e Buhre a kol. [31] zjistili, ž e vakcí na na bázi adenovirového vektoru od společ nosti AstraZeneca nevyvolala takovézvýšení hladin IgG4. Jinéstudie naví c ukázaly, ž e acelulární (aP), ale ne celévakcí ny proti č erné mu kašli (wP), indukovaly produkci protilátek IgG4, což takésouviselo s narušenou imunitou. Bylo prokázáno, ž e děti injikovanéwP vakcí nami měly vyšší celkovou a IgG1+ plazmatickou odpověď než děti injikovanéaP vakcí nou [125]. Podle výsledků prezentovaných na kongresu World Association for Infectious Diseases and Immune Disorders (WAidid) [126] měly děti, kterédostaly aP vakcí nu při primární imunizaci, významně vyšší hladiny IgG4 než děti , kterédostaly wP vakcí nu. Protož e protilátky IgG4 nejsou schopny aktivovat systém komplementu a v důsledku toho spouštět fagocytózu závislou na protilátkách [39], je pro úč innost vakcí ny proti č erné mu kašli kritickévytvoř it velký arzenál protilátek, přič emž protilátky IgG1 jsou úč innější než IgG4. protilátky [126].

4. Diskuze

Nedávnéstudie vyvolaly obavy, ž e inokulace vakcí nami COVID-19 na bázi mRNA by mohla vést k vytvoř ení tolerance proti spike proteinu generované mu hostitelskými buňkami v reakci na vakcinaci. Napří klad nedávná práce Irrganga et al. zjistili , ž e několik měsí cůpo druhéimunizaci vakcí nou Pfizer se protilátky specificképro SARS-CoV 2 skládaly hlavně z neneutralizují cí ch protilátek IgG4, kterébyly ještě posí leny tř etí vakcinací mRNA a/nebo průlomem varianty SARS-CoV-2 infekce [30]. Autoř i poznamenali, ž e „nezávisle na základní m mechanismu je indukce antivirových protilátek IgG4 fenoménem zří dka

Machine Translated by Google

popsal a vyvolává důležitéotázky o jeho funkčních důsledcích“ [30]. IgG4 protilátky jsou bifunkční : mohou být protektivní , ale mohou být taképřímo patogenní [127].
Bylo provedeno mnoho výzkumů IgG4 v modelech chronickéexpozice alergenu, kde je přirozená imunologická tolerance navozena podávání m alergenu ve zvyšujících se dávkách [128]. Zvýšení hladin IgG4 po třetí imunizaci vakcí nou Pfizer by mohlo odrážet mechanismus tolerance, který by mohl zabránit nadměrnéimunitní reakci (cytokinová bouře) a progresi do kritického stadia [30]. Tato exacerbovaná imunitní reakce se však nevyskytuje u mladých a zdravých lidí a byla dokumentována pouze u starších pacientů s genetickou náchylností a pacientů s komorbiditami [129].

Bylo navrženo, že zvýšení hladin IgG4 by mohlo mít protektivní roli podobnou té, která se vyskytuje během úspěšnéalergen-specifickéimunoterapie inhibicí účinků indukovaných IgE [30]. Alergenová tolerance je adaptace imunitního systému charakterizovaná konkrétní nezánětlivou odpovědí na alergen, která by za jiných podmínek pravděpodobně vedla k buněčně zprostředkovanénebo humorální imunitě, která by způsobila zánět tkáně a/nebo syntézu IgE [128]. Jinými slovy, imunitní systém se „učí“ tolerovat cizí , i když neškodný antigen. Zcela jiná situace však nastává , když do našeho těla napadne virus. V tomto scénáři může mít vakcí nou navozená tolerance potenciálně několik negativních, nezamýšlených důsledků, protože tolerance ke spike proteinu by mohla bránit imunitní mu systému v detekci a napadení patogenu (obrázek 4); tedy potenciálně exacerbující patologii SARS-CoV2 u vnímavých jedinců, kteří trpí reinfekcí COVID-19 v prostředí imunosuprese vyvolanévakcí nou. Například bylo prokázáno, že pacienti s těžkým COVID-19, kteří zemřeli, měli vyšší hladiny IgG4 než ti, kteří se uzdravili [28]. Přesněji řečeno, úmrtnost se znatelně zvýšila po 30 dnech, kdy byly koncentrace IgG4 v séru vyšší než 700 mg/dl a poměr IgG4 k IgG1 byl vyšší než 0,05 [29]. Hladiny IgG4 navíc korelovaly s hladinami IL-6 [130], což je známý determinant úmrtnosti souvisejí cí s COVID-19 [130–132].

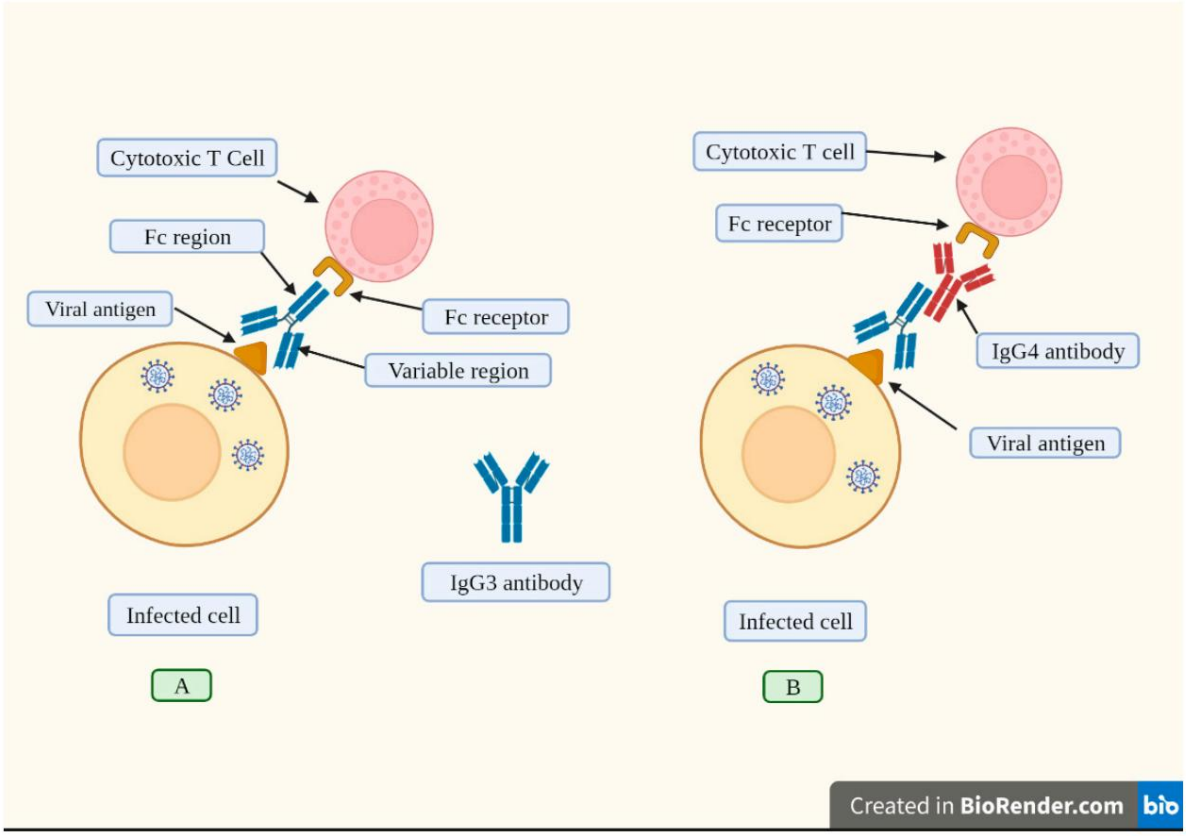
To nás vede k závěru, že je nesprávnéporovnávat zvýšení hladin IgG4 mezi léčbou alergie a hlášeným zvýšení m protilátek IgG4 po opakovaném očkování nebo infekci SARS-CoV-2. Indukovaná tolerance proti spike proteinu by mohla vyvolat zhoršenou imunitní odpověď proti viru, když tito pacienti trpí opětovnou infekcí . Přestože novésubvarianty Omicron mají vysokou míru přenosnosti, závažnost infekcí se naštěstí snížila v důsledku změny afinity k horním cestám dýchacím [27,133–135]. Tato zjištění mohou vysvětlit, proč infekce Omicronem způsobily méně závažných účinků [136,137]. Bez adekvátní úrovně ochrany by však i novépodvarianty Omicron (považovanéza mírné) mohly způsobit vážnémultiorgánovépoškození a smrt u imunokompromitovaných jedinců a pacientů s komorbiditami.

Studie Gazita et al. zjistili, že když došlo k počáteční události (infekce nebo očkování) v průběhu ledna a února 2021, očkovanci proti SARS-CoV-2 vykazovali 13,06krát (95% interval spolehlivosti (CI), 8,08–21,11) vyšší riziko průlomovéinfekce. s variantou Delta ve srovnání s neočkovanými-dříve-infikovanými osobami. Podstatné bylo takézvýšenériziko symptomatického onemocnění . Důkazy o slábnutí přirozeně generovanéimunity byly prokázány, když k infekci došlo v kterémkoli okamžiku mezi březnem 2020 a únorem 2021, i když očkovanci proti SARS-CoV-2 měli stále 5,96krát (95% CI: 4,85–7,33) vyšší riziko průlomovéinfekce. a 7,13krát (95% CI: 5,51–9,21) vyšší riziko symptomatického onemocnění . Tento výzkum takéukázal, že imunita získaná přirozeným onemocnění m poskytuje lepší ochranu proti infekci a symptomům onemocnění způsobeným Delta variantou SARS-CoV-2 než imunita poskytovaná dvěma injekcemi vakcíny BNT162b2 [138].

Dokonce i ochrana, kterou vakcíny COVID-19 poskytují proti závažným symptomům a hospitalizaci, je nyní zpochybňována po propuknutí epidemie v izraelskénemocnici, která měla za následek smrt pěti jedinců (všechny s komorbiditami), kteří byli plně imunizováni [138] . Tato studie vrhá určitépochybnosti na představu, že plošná imunizace vytvoří imunitu stáda a zastaví propuknutí COVID-19. To mohlo platit pro virus SARS-CoV-2 divokéhotypu, ale v ohnisku, kteréje předmětem citovanéhо

Machine Translated by Google

spike protein by mohl inhibovat imunitní systém v detekci a napadení patogenu (obrázek 4); ve studii potenciálně exacerbují cí patologii SARS-CoV2 u vní mavých jedinců tedy 96,2 % těch, kteří byli exponováni, dostalo plné očkování [139]. Podobně Brosh, který trpí [illegible] COVID-19 zemřeli, je patrné že tito jedinci měli vysokou breva a vyšší hladiny IgG4 než ti, kteří se uzdravili [28]. Přesněji řečeno, úmrtnost na komorbidní poruchy, jako je městnavé srdeční selhání, chronická renální insuficience, se znatelně zvýšila po 30 dnech, kdy byly koncentrace IgG4 v séru vyšší než 700 mg/dl, vysoký krevní tlak, cukrovka a plicní poruchy, kterébyly zranitelnější vůči a poměr IgG4 k IgG1 byl nad 0,05 [29]. Kromě toho hladiny IgG4 korelovaly s vývojem též kého COVID-19 [140], s hladinami IL-6 [130], známým determinantem úmrtnosti souvisejí cí s COVID-19 [130–132].



Obrázek 4. Účinná humorální odpověď vyvolaná vakcinací sestává ze syntézy vysoké Obrázek 4. Účinná humorální odpověď vyvolaná vakcinací sestává ze syntézy vysokých koncentrací IgG3. (A). IgG3 protilátky se vážou na viroveantigény vystavenéna koncentrací ch IgG3 mem infikovaných buněk. (A). Protilátky IgG3 se [illegible] protilátka inhibuje připojení Fc a následně není infikovaná buňka zničena. V tomto smyslu opakované posilování způsobuje přechod z oblasti IgG3 protilátky na její receptor umí stěný na cytotoxických T buňkách, čí mž blokuje její aktivaci, k produkci vysokých hladin IgG4, kterézhoršují imunitní reakce. Vytvořeno pomocí Biorendru. a následně není infikovaná buňka zničena. V tomto smyslu opakovanéposilování způsobuje přechod k produkci vysokých hladin IgG4, kterézhoršují imunitní reakce. Vytvořeno pomocí Biorendru.

To nás vede k závěru, že je nesprávnésrovnávat zvýšení hladin IgG4 mezi léčbou alergie a hlášený nárůst protilátek IgG4 po opakovaném Irrgang et al. [30] uvedli, že vývoj změny třídy IgG4 trvá měsíce. očkování nebo infekce SARS-CoV-2. Indukovaná tolerance proti spike pro Mohlo by toto zvýšení hladin IgG4 vysvětlit sníženou účinnost mRNA vakcín zjištěnou po 6 měsících [141]? Na základě zjištění ze studie HIV [113], kde by snížený tein vakcíny mohl způsobit zhoršenou imunitní odpověď proti viru, když tito pacienti trpí opětovnou infekcí. Ačkoli novésubvarianty Omicron mají vysokou míru transmis, účinnost byla spojena s produkcí IgG4, dospěli jsme k [illegible] koreluje se sníženou účinností při ochraně lidí před opětovnou infekcí kvůli možnosti, dýchací [illegible] (nikoli však vakcíny založenéna adenovirovém vektoru od AstraZeneca) navozují cích pozoruhodnou úroveňochrany by i novépodvarianty Omicron (považovanéza mírné) mohly způsobit viditelnézvýšení hladin IgG4, a takovézvýšení bylo zjištěno u SARS-CoV-2 neinfikovanéskutečnémultiorgánovépoškození a smrt u jedinců s oslabenou imunitou a jedinců, kteří byli před infikování m virem očkováni mRNA, komorbidity. zatímco u pacientů, kteří měli předchozí infekci před

Machine Translated by Google

vzestup [31]. To je v kontrastu se zjištění mi z jinéstudie, která ukazuje, ž e nejvyšší hladiny IgG4 byly nalezeny u těch jedinců, u kterých se vyvinula průlomová infekce po podání tří dávek vakcinace mRNA, což naznač uje, ž e infekce SARS-CoV-2 mohou takévyvolat produkci IgG4 [30]. Navrhujeme, aby byl pro definitivní závěr o těchto rozdí lných výsledcí ch zapotř ebí ví ce výzkumu.

Studie HIV [113] a malárie [115] a studie s vakcí nou proti č ernému kašli nás informovaly, ž e opakovanéoč kování bylo spojeno se sní ž enou ochranou př ed infekcí a tato špatná odpověď př í mo souvisela s vyšší produkcí IgG4. Kromě toho bylo navrž eno, ž e tato změna tř í dy by mohla př ispět k průlomovým infekcí m v důsledku zhoršené antivirovéodpově di zprostř edkovanéfc [113]. Celkově vzato, revidovaná data naznač ují , ž e produkce IgG4 vyvolaná opakovaným oč kování m v ž ádném př í padě nepř edstavuje ochranný mechanismus. V nedávnéliteratuř e jsou takévarovnésignály, kterénaznač ují , ž e buněč ná imunitní odpověď vyvolaná typickým oč kovací m cyklem můž e být váž ně narušena opakovaným podání m stejnéposilovací dávky nebo infekce po vakcinaci, což v kombinaci se zhoršenou protilátkovou imunitní odpově dí může způsobit př í jemcům se symptomy zhorší nebo jejich onemocnění bude trvat déle. Nadměrná vakcinace pravděpodobně vytvoř í imunosupresivní mikroprostř edí , kteréje klí č ovépro podporu imunologickétolerance. Tato zjištění ukazují , ž e k opakovanéposilovací imunizaci SARS-CoV-2 v hustých populací ch je tř eba př istupovat opatrně [112].

Navrhujeme hypotetický mechanismus imunitní tolerance indukovaný mRNA vakcí nami, který by mohl mí t nejméně šest negativní ch

nezamýšlených důsledků: (1) Ignorování m spike proteinu syntetizovanéno v důsledku oč kování se hostitelský imunitní systém můž e stát zranitelným vůč i opětovnéinfekci nové podvarianty Omicron, kteréumož ňují volnou replikaci viru, jakmile dojde k opětovné infekci. V této situaci navrhujeme, ž e i tyto méně patogenní subvarianty Omicron by mohly způsobit významnépoškození a dokonce smrt u jedinců s komorbiditami a stavy s

oslabenou imunitou. (2) mRNA a inaktivovanévakcí ny doč asně zhoršují interferonovou signalizaci [142,143], což může způsobit imunosupresi a ponechání jedince ve zranitelné situaci vůč i jakémukoli jinému patogenu. Kromě toho by tato imunitní suprese mohla umož nit reaktivaci latentní ch virových, bakteriální ch nebo plí sňových infekcí a mohla by takéumož nit nekontrolovaný růst rakovinných buněk [144].

(3) Tolerantní imunitní systém můž e umož nit př etrvávání SARS-CoV-2 v hostiteli a podpoř it vznik chronickéinfekce, podobnété, kterou vytváří virus hepatitidy B (HBV), virus lidskéimunodeficience (HIV) a virus hepatitidy C (HCV) [145].

(4) Kombinovaná imunosuprese (produkovaná infekcí SARS-CoV-2 [15–22] a dále zesí lená oč kování m [142–144]) by mohla vysvětlit ř adu autoimunitní ch stavů, jako jsou rakovina, opakovanéinfekce a úmrtí . doč asně spojenés oběma.
Lze si př edstavit, ž e nadměrná úmrtí hlášená v několika zemí ch vysoce oč kovaných COVID-19 lze č ásteč ně vysvětlit tí mto kombinovaným imunosupresivní m úč inkem.

(5) Opakovanéoč kování by takémohlo vést k autoimunitě: v roce 2009 zůstaly výsledky důleží téstudie z velké č ásti bez povšimnutí . Výzkumní ci zjistili, ž e u myší , kteréjinak nejsou náchylnéke spontánní m autoimunitní m poruchám, opakovanépodávání antigenu podporuje systémovou autoimunitu. Vývoj CD4+ T lymfocytů, kterémohou indukovat autoprotilátky (autoprotilátky indukují cí CD4+ T lymfocyty nebo aiCD4+ T lymfocyty), kteréměly modifikovanéT lymfocytární receptory (TCR), byl spuštěn nadměrnou stimulací CD4+ T lymfocytů. AiCD4+ T buňka byla vytvoř ena novou genetickou modifikací TCR spí še než kří ž ovou reakcí . Nadměrně stimulovanéCD8+ T buňky vyvolaly jejich vývoj v cytotoxickéT lymfocyty (CTL), kteréjsou specificképro antigen. Tyto CTL byly schopny dále vyzrávat zkří ž enou prezentací antigenu, takž e v této situaci vyvolaly autoimunitní poškození tkáně př ipomí nají cí systémový lupus erythematodes (SLE) [146]. Podle teorie samoorganizovanékritič nosti, když je imunitní systém hostitele neustále nadměrně stimulován expozicí antigenu v koncentrací ch vyšší ch, než může samoorganizovaná kritič nost imunitní ho systému tolerovat, nevyhnutelně dochází k systémovéautoimunitě [147] .

Machine Translated by Google

Bylo navrž eno, ž e množ ství a trvání produkovaného spike proteinu jsou pravděpodobně ovlivněny vyšší mi koncentracemi mRNA ve vakcí ně mRNA-1273 (100 µg) ve srovnání s vakcí nou BNT162b2 (30 µg) [31]. Je tedy pravděpodobné, ž e spike protein produkovaný v reakci na vakcinaci mRNA je pří liš vysoký a v těle přetrvává pří liš dlouho. To by mohlo přetí ž it kapacitu imunitní ho systému, což by vedlo k autoimunitě [146,147]. Několik výzkumů skutečně zjistilo, ž e imunizace COVID-19 je spojena s rozvojem autoimunitní ch odpovědí [148–166].

(6) Zvýšené hladiny IgG4 vyvolané opakovaným očkování m by mohly vést k autoimunitní myokarditidě; bylo navrž eno, ž e protilátky IgG4 mohou takézpůsobit autoimunitní reakci tí m, ž e brání schopnosti imunitní ho systému být potlačeny regulační mi T buňkami [102]. Pacienti už í vají cí inhibitory imunitní ho kontrolní ho bodu samostatně nebo v kombinaci jsou spojováni s výskytem akutní myokarditidy [103–107], někdy s smrtelnými následky [102]. Vzhledem k tomu, ž e protilátky anti-PD-1 jsou tří dy IgG4 a tyto protilátky jsou také indukovány opakovaným očkování m, lze předpokládat, ž e nadměrné očkování by mohlo být spojeno s výskytem zvýšené ho počtu pří padů myokarditidy a náhlých srdeční ch úmrtí .

A konečně, neočekává se, ž e tyto negativní výsledky ovlivní všechny lidi, kteří dostali tyto mRNA vakcí ny. Pravděpodobně nejví ce jsou postiž eni jedinci s genetickou náchylností , imunitní nedostatečností a komorbiditami. To však vyvolává znepokojivý paradox – pokud lidé, kteří jsou onemocnění m COVID-19 nejví ce postiž eni (starší lidé, diabetici, hypertonici a lidés oslabenou imunitou, jako jsou lidés HIV), jsou takénáchylnější k negativní m účinkům opakovaných očkování mRNA, je pak oprávněnéje posilovat? Protož e bylo prokázáno, ž e subvarianty Omicron jsou méně patogenní [133–137] a mRNA vakcí ny nechrání před reinfekcí [14,138], měli by si lékaři být vědomi mož ných škodlivých účinků na imunitní systém podávání m boosterů.

Autorsképří spěvky: Konceptualizace, AR-C. a VNU; validace, AR-C., EMR, WM a VNU; formální analýza, AR-C., WM, EMR a VNU; vyhledávání literatury, AR-C., EMR a VNU; zpracování dat, AR-C., EMR a VNU; psaní — pří prava původní ho návrhu, AR-C. a VNU; psaní – recenze a úpravy, AR-C., EMR, WM a VNU; vizualizace, AR-C.; dohled, AR-C. a VNU Všichni autoři si přečetli a souhlasí s publikovanou verzí rukopisu.

Financování : Tento výzkum neobdrž el ž ádnéexterní financování .

Prohlášení institucionální revizní komise: Neuplatňuje se.

Prohlášení o informovaném souhlasu: Neuplatňuje se.

Prohlášení o dostupnosti dat: Nelze použ í t.

Poděkování : Autoři by rádi poděkovali Angele Rothen za její cennou pomoc s anglickými úpravami.

Střet zájmů: Autoři neprohlašují ž ádný střet zájmů.

Reference

1. Verbeke, R.; Lentacker, I.; De Smedt, SC; Dewitte, H. Úsvit mRNA vakcí n: Pří pad COVID-19. J. Control. Vydání 2021, 333, 511–520. [CrossRef] [PubMed]
2. Lauring, AS; Tenforde, MW; Chappell, JD; Gaglani, M.; Ginde, AA; McNeal, T.; Ghamande, S.; Douin, DJ; Talbot, HK; Casey, JD Klinická závaž nost a účinnost mRNA vakcí n proti COVID-19 z omikronových, delta a alfa variant SARS CoV-2 ve Spojených státech: Prospektivní observační studie. BMJ 2022, 376, e069761. [CrossRef] [PubMed]
3. Tenforde, MW; Self, WH; Gaglani, M.; Ginde, AA; Douin, DJ; Talbot, HK; Casey, JD; Mohr, NM; Zepeski, A.; McNeal, T. Účinnost očkování mRNA v prevenci invazivní mechanickéventilace a úmrtí souvisejí cí s COVID-19 – Spojenéstáty americké, březen 2021–leden 2022. Morb. Smrtelný. Wkly. Rep. 2022, 71, 459. [CrossRef] [PubMed]
4. Plumba, ID; Feldstein, LR; Barkley, E.; Posner, AB; Bregman, HS; Hagen, MB; Gerhart, JL Účinnost očkování mRNA COVID-19 v prevenci hospitalizace souvisejí cí s COVID-19 u dospělých s předchozí infekcí SARS-CoV-2 – Spojenéstáty americké, červen 2021–únor 2022. Morb. Smrtelný. Wkly. Rep. 2022, 71, 549. [CrossRef]

Machine Translated by Google

5. Rahmani, K.; Shavaleh, R.; Forouhi, M.; Disfani, HF; Kamandi, M.; Oskooi, RK; Foogerdi, M.; Soltani, M.; Rahchamani, M.; Mohaddespour, M. Účinnost vakcí n COVID-19 při snižování výskytu, hospitalizace a úmrtnosti na COVID-19: Systematický přehled a metaanalýza. Přední . Veřejnézdraví 2022, 10, 2738. [CrossRef]
6. Tenforde, MW; Self, WH; Adams, K.; Gaglani, M.; Ginde, AA; McNeal, T.; Ghamande, S.; Douin, DJ; Talbot, HK; Casey, JD Souvislost mezi očkování m mRNA a hospitalizací COVID-19 a závažností onemocnění . JAMA 2021, 326, 2043–2054. [CrossRef]
7. Mí ra případů a úmrtí COVID-19 podle stavu očkování . Centra pro kontrolu nemocí . COVID-19 Data Tracker. Dostupný online: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status (vstup 16. května 2022).
8. Úmrtí podle stavu očkování v Anglii. Úřad pro národní statistiku. Dostupnéonline: https://www.ons.gov.uk/ lidépopulace a komunita / narození úmrtí a manželství / úmrtí / datovésoubory / úmrtí podle očkování v Anglii (vstup 14. května 2023).
9. Aarstad, J.; Kvitastein, OA Existuje souvislost mezi rozšíření m očkování proti COVID-19 v Evropě v roce 2021 a nadměrným množství m všech příčin v roce 2022 Úmrtnost? Asijský Pac. J. Health Sci. 2023, 10, 25–31.
10. Polack, FP; Thomas, SJ; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, JL; Pérez Marc, G.; Moreira, ED; Zerbini, C. Bezpečnost a účinnost vakcí ny BNT162b2 mRNA COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 2603–2615. [CrossRef]
11. Seow, J.; Graham, C.; Merrick, B.; Acors, S.; Pickering, S.; ocel, KJ; Hemmings, O.; O'Byrne, A.; Kouphou, N.; Galao, RP Dlouhodobépozorování a pokles reakcí neutralizačních protilátek během tří měsíců po infekci SARS-CoV-2 u lidí . Nat. Microbiol. 2020, 5, 1598–1607. [CrossRef]
12. Wang, Z.; Schmidt, F.; Weisblum, Y.; Muecksch, F.; Barnes, CO; Finkin, S.; Schaefer-Babajew, D.; Cipolla, M.; Gaebler, C.; Lieberman, vakcí na JA mRNA vyvolala protilátky proti SARS-CoV-2 a cirkulují cí m variantám. Příroda 2021, 592, 616–622. [CrossRef]
13. Bartsch, YC; Tong, X.; Kang, J.; Avendaño, MJ; Serrano, EF; Garcí a-Salum, T.; Pardo-Roa, C.; Riquelme, A.; Cai, Y.; Renzi, I. Omicronová varianta Spike-specifická vazba protilátek a Fc aktivita jsou zachovány u příjemců mRNA nebo inaktivovaných vakcí n COVID-19. Sci. Přel. Med. 2022, 14, eabn9243. [CrossRef]
14. Subramanian, S.; Kumar, A. Nárůst COVID-19 nesouvisí s úrovní očkování v 68 zemí ch a 2947 okresech Spojenéstáty. Eur. J. Epidemiol. 2021, 36, 1237–1240. [CrossRef] [PubMed]
15. Ach, SJ; Shin, OS SARS-CoV-2-zprostředkovanéúnikovéstrategie pro antivirovéinterferonovédráhy. J. Microbiol. 2022, 60, 290–299. [CrossRef] [PubMed]
16. Lei, X.; Dong, X.; Ma, R.; Wang, W.; Xiao, X.; Tian, Z.; Wang, C.; Wang, Y.; Li, L.; Ren, L.; a kol. Aktivace a únik typu I interferonovéreakce SARS-CoV-2. Nat. Commun. 2020, 11, 3810.
17. Rashid, F.; Dzakah, EE; Wang, H.; Tang, S. Protein ORF8 SARS-CoV-2 indukoval a zprostředkoval stres endoplazmatickéhoretikula imunitní únik antagonizací produkce interferonu beta. Virus Res. 2021, 296, 198350. [CrossRef]
18. Xia, H.; Cao, Z.; Xie, X.; Zhang, X.; Chen, JY; Wang, H.; Menachery, VD; Rajsbaum, R.; Shi, PY Únik interferonu typu I SARS-CoV-2. Cell Rep. 2020, 33, 108234. [PubMed]
19. Han, L.; Zhuang, MW; Deng, J.; Zheng, Y.; Zhang, J.; Nan, ML; Zhang, XJ; Gao, C.; Wang, PH SARS-CoV-2 ORF9b antagonizuje interferony typu I a III zacílení m na vícesložek signálních drah RIG-I/MDA-5-MAVS, TLR3-TRIF a cGAS-STING . J. Med. Virol. 2021, 93, 5376–5389. [CrossRef] [PubMed]
20. Kouwaki, T.; Nishimura, T.; Wang, G.; Oshiumi, H. Rozpoznání virovégenomovéRNA těžkéhoakutní ho respirační ho syndromu Coronavirus-2 zprostředkovanéreceptorem podobným RIG-I a únik viru z vrozených imunitní ch reakcí hostitele. Přední . Immunol. 2021, 12, 700926. [CrossRef]
21. Zhang, Y.; Chen, Y.; Li, Y.; Huang, F.; Luo, B.; Yuan, Y.; Xia, B.; Ma, X.; Yang, T.; Yu, F.; a kol. Protein ORF8 SARS-CoV-2 zprostředkovává imunitní únik prostřednictví m down-regulace MHC-I. Proč . Natl. Akad. Sci. USA 2021, 118, e2024202118. [CrossRef]
22. Yoo, JS; Sasaki, M.; Cho, SX; Kasuga, Y.; Zhu, B.; Ouda, R.; Orba, Y.; de Figueiredo, P.; Sawa, H.; Kobayashi, KS SARS-CoV-2 inhibuje indukci dráhy MHC I. třídy zacílení m na osu STAT1-IRF1-NLRC5. Nat. Commun. 2021, 12, 6602. [CrossRef]
23. Merolli, A.; Kasaei, L.; Ramasamy, S.; Kolloli, A.; Kumar, R.; Subbian, S.; Feldman, LC Intracytoplazmatická cesta pro SARS-CoV-2 přenos odhalený heliem-iontovou mikroskopií . Sci. Rep. 2022, 12, 3794. [CrossRef]
24. Pepe, A.; Pietropaoli, S.; Vos, M.; Barba-Spaeth, G.; Zurzolo, C. Tunelovénanotrubice poskytují cestu pro šíření SARS-CoV-2. Sci. Adv. 2022, 29, eabo0171.
25. Saito, A.; Irie, T.; Suzuki, R.; Maemura, T.; Nasser, H.; Uriu, K.; Kosugi, Y.; Shirakawa, K.; Sadamasu, K.; Kimura, I.; a kol. Zvýšená fuzogenicita a patogenita SARS-CoV-2 Delta P681R mutace. Příroda 2022, 602, 300–306. [CrossRef] [PubMed]
26. Mlčochová, P.; Kemp, SA; Dhar, MS; Papa, G.; Meng, B.; Ferreira, I.; Datir, R.; Collier, DA; Albecká, A.; Singh, S.; a kol. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Replikace delta varianty a imunitní únik. Příroda 2021, 599, 114–119.
27. Meng, B.; Abdullahi, A.; Ferreira, IA; Goonawardane, N.; Saito, A.; Kimura, I.; Yamasoba, D.; Gerber, PP; Fatihi, S.; Rathore, S.; a kol. Změněnépoužití TMPRSS2 SARS-CoV-2 Omicron má dopad na infekčnost a fuzogenicitu. Příroda 2022, 603, 706–714. [CrossRef]
28. Moura, AD; da Costa, HH; Correa, VA; de Lima, AKS; Lindoso, JA; De Gaspari, E.; Hong, MA; Cunha-Junior, JP; Prudencio, ČR Hodnocení avidity souvisejí cí s podtřídami IgG u brazilských pacientů infikovaných SARS-CoV-2. Sci. Rep. 2021, 11, 17642. [CrossRef]
29. Della-Torre, E.; Lanzillotta, M.; Strollo, M.; Ramirez, GA; Dagna, L.; Tresoldi, M. Hladina IgG4 v séru předpovídá úmrtnost souvisejí cí s COVID-19 . Eur. J. Intern. Med. 2021, 93, 107–109. [CrossRef]

Machine Translated by Google

30. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J. Po opakované vakcinaci mRNA proti SARS-CoV-2 přechází tří da na nezánětlivé hrotově specificképrotilátky IgG4. Sci. Immunol. 2022, 8, eade2798.
31. Buhre, JS; Pongracz, T.; Künsting, I.; Lixenfeld, AS; Wang, W.; Nouta, J.; Lehrian, S.; Schmelter, F.; Lunding, HB; Dühring, L. mRNA vakcí ny proti SARS-CoV-2 indukují srovnatelně ní zkou dlouhodobou IgG Fc galaktosylaci a hladiny sialylace, ale zvyšují dlouhodobéodpovědi IgG4 ve srovnání s vakcí nou na bázi adenoviru. Přední . Immunol. 2023, 13, 7835. [CrossRef]
32. Šedá, HM; Kunkel, podskupiny HG řetězce myelomových proteinů a normální 7S γ-globulin. J. Exp. Med. 1964, 120, 253. [CrossRef]
33. Terry, WD; Fahey, JL Podtří dy lidského γ2-globulinu založ ené na rozdí lech v těž kých polypeptidových řetězcí ch. věda 1964, 146, 400–401. [CrossRef] [PubMed]
34. Mayumi, M.; Kuritani, T.; Kubagawa, H.; Cooper, M. Exprese podtří dy IgG lidskými B lymfocyty a plazmatickými buňkami: B lymfocyty předem zapojenédo podtří dy IgG mohou být přednostně indukovány polyklonální mi mitogeny s pomocí T buněk. J. Immunol. 1983, 130, 671–677. [CrossRef] [PubMed]
35. Abbas, AK; Lichtman, AH; Pober, JS buněčná a molekulární imunologie; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 1991.
36. Meulenbroek, A. Lidsképodtří dy IgG: Už iteč nédiagnostickémarkery pro imunokompetenci; CLB: Ottawa, ON, Kanada, 2002.
37. Aucouturier, P.; Danon, F.; Daveau, M.; Guillou, B.; Sabbah, A.; Besson, J.; Preud'homme, JL Měření sérových hladin IgG4 kompetitivní m imunoenzymatickým testem s monoklonální mi protilátkami. J. Immunol. Methods 1984, 74, 151–162. [CrossRef] [PubMed]
38. Aalberse, RC; Schuurman, J. IgG4 porušují cí pravidla. Immunology 2002, 105, 9–19. [CrossRef]
39. Aalberse, R.; Stapel, S.; Schuurman, J.; Rispens, T. Imunoglobulin G4: Zvláštní protilátka. Clin. Exp. Alergie 2009, 39, 469–477. [CrossRef]
40. Nirula, A.; Glaser, SM; Kalled, SL; Taylor, FR Co je IgG4? Přehled biologie jedinečného subtypu imunoglobulinu. Curr. Opin. Rheumatol. 2011, 23, 119–124. [CrossRef]
41. Moriyama, M.; Tanaka, A.; Maehara, T.; Furukawa, S.; Nakashima, H.; Nakamura, S. Pomocnépodskupiny T u Sjögrenova syndromu a dakryoadenitidy a sialoadenitidy souvisejí cí s IgG4: kritický přehled. J. Autoimmun. 2014, 51, 81–88. [CrossRef]
42. Khosroshahi, A.; Stone, JH Klinický přehled systémového onemocnění souvisejí cí ho s IgG4. Curr. Opin. Rheumatol. 2011, 23, 57–66. [CrossRef]
43. Yang, X.; Wang, F.; Zhang, Y.; Wang, L.; Antoněnko, S.; Zhang, S.; Zhang, YW; Tabrizifard, M.; Ermakov, G.; Wiswell, D. Komplexní analýza terapeutickéIgG4 protilátky pembrolizumab: Pantová modifikace blokuje výměnu poloviční molekuly in vitro a in vivo. J. Pharm. Sci. 2015, 104, 4002–4014. [CrossRef]
44. Schuurman, J.; Van Ree, R.; Perdok, GA; Van Doorn, H.; Tan, K.; Aalberse, R. Normální lidský imunoglobulin G4 je bispecifický: It má dvě různá vazebná mí sta pro antigen. Immunology 1999, 97, 693–698. [CrossRef]
45. Van Der Neut Kolfschoten, M.; Schuurman, J.; Losen, M.; Bleeker, WK; Martí nez-Martí nez, P.; Vermeulen, E.; Den Bleker, TH; Wiegman, L.; Vink, T.; Aarden, LA Protizánětlivá aktivita lidských IgG4 protilátek dynamickou výměnou Fab ramen. Věda 2007, 317, 1554–1557. [CrossRef]
46. Huijbers, MG; Plomp, JJ; van der Maarel, SM; Verschuuren, JJ Autoimunitní onemocnění zprostředkovaná IgG4: výklenek protilátek zprostředkovanéporuchy. Ann. NY Acad. Sci. 2018, 1413, 92–103. [CrossRef]
47. Daveau, M.; Fischer, JP; Rivat, L.; Rivat, C.; Ropartz, C.; Petr, HH; Cesarini, J.-P.; Kourilsky, FM IgG4 podtří da u maligní ho melanomu. J. Natl. Cancer Inst. 1977, 58, 189–192. [CrossRef]
48. Karagiannis, P.; Gilbert, AE; Josephs, DH; Ali, N.; Doděv, T.; Saul, L.; Correa, I.; Roberts, L.; Beddowes, E.; Koers, A. Protilátky podtří dy IgG4 narušují protinádorovou imunitu u melanomu. J. Clin. Vyšetřování . 2013, 123, 1457–1474. [CrossRef]
49. Akdis, C.; Blaser, K. Mechanismy alergen-specifickéimunoterapie. Alergie 2000, 55, 522–530. [CrossRef] [PubMed]
50. Akdis, M. Zdravá imunitní odpověď na alergeny: T regulační buňky a další . Curr. Opin. Immunol. 2006, 18, 738–744. [CrossRef] [PubMed]
51. Larché, M.; Akdis, CA; Valenta, R. Imunologickémechanismy alergen-specifickéimunoterapie. Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 761-771. [CrossRef]
52. Durham, SR; Walker, SM; Varga, E.-M.; Jacobson, MR; O'Brien, F.; Noble, W.; Till, SJ; Hamid, QA; Nouri-Aria, KT Dlouhodobá klinická účinnost imunoterapie travní m pylem. N. Engl. J. Med. 1999, 341, 468–475. [CrossRef] [PubMed]
53. Della-Torre, E.; Lanzillotta, Ma; Doglioni, C. Imunologie onemocnění souvisejí cí ho s IgG4. Clin. Exp. Immunol. 2015, 181, 191–206. [CrossRef] [PubMed]
54. Aparisi, L.; Farre, A.; Gomez-Cambronero, L.; Martinez, J.; De Las Heras, G.; Corts, J.; Navarro, S.; Mora, J.; Lopez-Hoyos, M.; Sabater, L. Protilátky proti karboanhydráze a hladiny IgG4 u idiopatickéchronicképankreatitidy: Význam pro diagnostiku autoimunitní pankreatitidy. Gut 2005, 54, 703–709. [CrossRef]
55. Nishi, H.; Tojo, A.; Onozato, ML; Jimbo, R.; Nangaku, M.; Uozaki, H.; Hirano, K.; Isayama, H.; Omata, M.; Kaname, S. Protilátka proti karboanhydráze II u autoimunitní pankreatitidy a tubulointersticiální nefritidy. Nephrol. Vytáčení . Transplantace. 2007, 22, 1273–1275. [CrossRef] [PubMed]
56. Nishimori, I.; Miyaji, E.; Morimoto, K.; Nagao, K.; Kamada, M.; Onishi, S. Sérovéprotilátky proti karboanhydráze IV u pacientů s autoimunitní pankreatitidou. Gut 2005, 54, 274–281. [CrossRef] [PubMed]

Machine Translated by Google

57. Asada, M.; Nishio, A.; Uchida, K.; Kido, M.; Ueno, S.; Uza, N.; Kiriya, K.; Inoue, S.; Kitamura, H.; Ohashi, S. Identifikace novéautoprotilátky proti inhibitoru pankreatické ho sekreč ní ho trypsinu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou. Pankreas 2006, 33, 20–26. [CrossRef] [PubMed]
58. Endo, T.; Takizawa, S.; Tanaka, S.; Takahashi, M.; Fujii, H.; Kamisawa, T.; Kobayashi, T. Autoprotilátky amylázy α-2A: Nový marker autoimunitní pankreatitidy a fulminantní ho diabetu 1. typu. Diabetes 2009, 58, 732–737. [CrossRef] [PubMed]
59. Frulloni, L.; Lunardi, C.; Simone, R.; Dolcino, M.; Scattolini, C.; Falconi, M.; Benini, L.; Vantini, I.; Corrocher, R.; Puccetti, A. Identifikace novéprotilátky spojenés autoimunitní pankreatitidou. N. Engl. J. Med. 2009, 361, 2135–2142. [CrossRef]
60. Hart, PA; Topazian, MD; Witzig, TE; Clain, JE; Gleeson, FC; Klebig, RR; Levy, MJ; Pearson, RK; Petersen, BT; Smyrk, TC Léčba recidivují cí autoimunitní pankreatitidy imunomodulátory a rituximabem: zkušenost Mayo Clinic. Střevo 2013, 62, 1607–1615. [CrossRef]
61. Shiokawa, M.; Kodama, Y.; Kuriyama, K.; Yoshimura, K.; Tomono, T.; Morita, T.; Kakiuchi, N.; Matsumori, T.; Mima, A.; Nishikawa, Y. Patogenita IgG u pacientů s onemocnění m souvisejí cí m s IgG4. Střevo 2016, 65, 1322–1332. [CrossRef]
62. Vidarsson, G.; Dekkers, G.; Rispens, T. IgG podtří dy a alotypy: Od struktury k efektorovým funkcí m. Přední . Immunol. 2014, 5, 520. [CrossRef]
63. Plomp, JJ; Huijbers, MG; van der Maarel, SM; Verschuuren, JJ Patogenní autoprotilátky podtří dy IgG4 u MuSK myasthenia gravis. Ann. NY Acad. Sci. 2012, 1275, 114–122. [CrossRef]
64. Beck Jr, LH; Salant, DJ Membranózní nefropatie: Nedávnécesty a novécesty před námi. Kidney Int. 2010, 77, 765–770. [CrossRef]
65. Anhalt, GJ; Labib, RS; Voorhees, JJ; Beals, TF; Diaz, LA Indukce pemfigu u neonatální ch myší pasivní m přenosem IgG od pacientů s onemocnění m. N. Engl. J. Med. 1982, 306, 1189–1196. [CrossRef] [PubMed]
66. Yamamoto, M.; Ohara, M.; Suzuki, C.; Naishiro, Y.; Yamamoto, H.; Takahashi, H.; Imai, K. Zvýšenékoncentrace IgG4 v séru pacientů s Mikuliczovou chorobou. Scand. J. Rheumatol. 2004, 33, 432–433. [CrossRef] [PubMed]
67. Okazaki, K.; Uchida, K.; Koyabu, M.; Miyoshi, H.; Takaoka, M. Nedávnépokroky v koncepci a diagnostice autoimunitní pankreatitidy a onemocnění souvisejí cí ch s IgG4. J. Gastroenterol. 2011, 46, 277–288. [CrossRef] [PubMed]
68. Dahlgren, M.; Khosroshahi, A.; Nielsen, praktický lékař; Deshpande, V.; Stone, JH Riedelova tyreoiditida a multifokální fibroskleróza jsou součástí spektra systémových onemocnění souvisejí cí ch s IgG4. Arthritis Care Res. 2010, 62, 1312–1318. [CrossRef] [PubMed]
69. Zen, Y.; Inoue, D.; Kitao, A.; Onodera, M.; Abo, H.; Miyayama, S.; Gabata, T.; Matsui, O.; Nakanuma, Y. Plicní a pleurální onemocnění souvisejí cí s IgG4 : Klinicko-patologická studie 21 pří padů. Dopoledne. J. Surg. Pathol. 2009, 33, 1886–1893. [CrossRef]
70. Inoue, D.; Zen, Y.; Abo, H.; Gabata, T.; Demachi, H.; Kobayashi, T.; Yoshikawa, J.; Miyayama, S.; Yasui, M.; Nakanuma, Y. Plicní onemocnění souvisejí cí s imunoglobulinem G4: CT nálezy s patologickými korelacemi. Radiologie 2009, 251, 260–270. [CrossRef]
71. Saeki, T.; Saito, A.; Yamazaki, H.; Emura, I.; Imai, N.; Ueno, M.; Nishi, S.; Miyamura, S.; Gejyo, F. Tubulointersticiální nefritida spojená se systémovým onemocnění m souvisejí cí m s IgG4. Clin. Exp. Nephrol. 2007, 11, 168–173. [CrossRef]
72. Saeki, T.; Nishi, S.; Imai, N.; Ito, T.; Yamazaki, H.; Kawano, M.; Yamamoto, M.; Takahashi, H.; Matsui, S.; Nakada, S. Klinickopatologické charakteristiky pacientů s tubulointersticiální nefritidou souvisejí cí s IgG4. Kidney Int. 2010, 78, 1016–1023. [CrossRef]
73. Sato, Y.; Kojima, M.; Takata, K.; Morito, T.; Asaoku, H.; Takeuchi, T.; Mizobuchi, K.; Fujihara, M.; Kuraoka, K.; Nakai, T. Systémová lymfadenopatie souvisejí cí s IgG4: Klinickéa patologickésrovnání s multicentrickou Castlemanovou chorobou. Mod. Pathol. 2009, 22, 589–599. [CrossRef]
74. Sato, Y.; Notohara, K.; Kojima, M.; Takata, K.; Masaki, Y.; Yoshino, T. Onemocnění souvisejí cí s IgG4: Historický přehled a patologie hematologicképoruchy. Pathol. Int. 2010, 60, 247–258. [CrossRef]
75. Hamanou, H.; Kawa, S.; Ochi, Y.; Unno, H.; Shiba, N.; Wajiki, M.; Nakazawa, K.; Shimojo, H.; Kiyosawa, K. Hydronefróza spojená s retroperitoneální fibrózou a sklerotizují cí pankreatitidou. Lancet 2002, 359, 1403–1404. [CrossRef] [PubMed]
76. Zen, Y.; Onodera, M.; Inoue, D.; Kitao, A.; Matsui, O.; Nohara, T.; Namiki, M.; Kasashima, S.; Kawashima, A.; Matsumoto, Y. Retroperitoneální fibróza: Klinicko-patologická studie s ohledem na imunoglobulin G4. Dopoledne. J. Surg. Pathol. 2009, 33, 1833–1839. [CrossRef] [PubMed]
77. Kámen, JH; Khosroshahi, A.; Hilgenberg, A.; Spooner, A.; Isselbacher, EM; Stone, JR IgG4 souvisejí cí systémovéonemocnění a lymfoplasmacytická aortitida. Arthritis Rheum. 2009, 60, 3139–3145. [CrossRef]
78. Evoli, A.; Tonali, PA; Padova, L.; Monako, ML; Scuderi, F.; Batocchi, AP; Marino, M.; Bartoccioni, E. Klinickékoreluje s anti-MuSK protilátkami u generalizovanéséronegativní myasthenia gravis. Mozek 2003, 126, 2304–2311. [CrossRef]
79. Farrugia, ME; Robson, MD; Jetel, L.; Anslow, P.; Newsom-Davis, J.; Kennett, R.; Hilton-Jones, D.; Matthews, PM; Vincent, A. MRI a klinickéstudie postižení obličejových a bulbární ch svalů u myasthenia gravis spojenés protilátkou MuSK. Mozek 2006, 129, 1481–1492. [CrossRef] [PubMed]
80. McConville, J.; Farrugia, ME; Beeson, D.; Kishore, Spojenéstáty americké; Metcalfe, R.; Newsom-Davis, J.; Vincent, A. Detekce a charakterizace MuSK protilátek u séronegativní myasthenia gravis. Ann. Neurol. 2004, 55, 580–584. [CrossRef]
81. Niks, E.; Van Leeuwen, Y.; Leite, M.; Dekker, F.; Wintzen, A.; Wirtz, P.; Vincent, A.; van Tol, M.; Jol-van der Zijde, C.; Verschuuren, J. Klinickéfluktuace u MuSK myasthenia gravis souvisí s antigenně specifickým IgG4 namísto IgG1. J. Neuroimmunol. 2008, 195, 151–156. [CrossRef]
82. Ohta, K.; Shigemoto, K.; Fujinami, A.; Maruyama, N.; Konishi, T.; Ohta, M. Klinickéa experimentální rysy protilátky MuSK pozitivní MG v Japonsku. Eur. J. Neurol. 2007, 14, 1029–1034. [CrossRef]
83. Cole, RN; Reddel, SW; Gervásio, OL; Phillips, WD Anti-MuSK pacientsképrotilátky narušují myší neuromuskulární spojení . Ann. Neurol. 2008, 63, 782–789. [CrossRef]

Machine Translated by Google

84. Cole, R.; Ghazanfari, N.; Ngo, S.; Gervasio, O.; Reddel, S.; Phillips, W. Pacientskéautoprotilátky vyčerpávají postsynaptickou svalově specifickou kinázu, což vede k demontáž i skeletu ACh receptoru a myasthenia gravis u myší. J. Physiol. 2010, 588, 3217–3229. [CrossRef]
85. Klooster, R.; Plomp, JJ; Huijbers, MG; Niks, EH; Straashejm, KR; Detmers, FJ; Hermans, PW; Sleijpen, K.; Verrips, A.; Losen, M. Svalově specifická kináza myasthenia gravis IgG4 autoprotilátky způsobují závažnou dysfunkci neuromuskulární ho spojení u myší. Mozek 2012, 135, 1081–1101. [CrossRef] [PubMed]
86. Selcen, D.; Fukuda, T.; Shen, X.-M.; Engel, AG Jsou protilátky proti MuSK primární příčinou myastenických symptomů? Neurologie 2004, 62, 1945–1950. [CrossRef] [PubMed]
87. Zou, W.; Wolchok, JD; Chen, L. Blokáda dráhy PD-L1 (B7-H1) a PD-1 pro léčbu rakoviny: Mechanismy, odpověď biomarkery a jejich kombinace. Sci. Přel. Med. 2016, 8, 328rv324. [CrossRef]
88. Pardoll, DM Blokáda imunitní ch kontrolní ch bodů v imunoterapii rakoviny. Nat. Rev. Rak 2012, 12, 252–264. [CrossRef]
89. Topalian, SL; Hodi, FS; Brahmer, JR; Gettinger, SN; Smith, DC; McDermott, DF; Powderly, JD; Carvajal, RD; Sosman, JA; Atkins, MB Bezpečnost, aktivita a imunitní koreláty anti-PD-1 protilátky u rakoviny. N. Engl. J. Med. 2012, 366, 2443–2454. [CrossRef] [PubMed]
90. Brahmer, JR; Tykodi, SS; Chow, LQ; Hwu, W.-J.; Topalian, SL; Hwu, P.; Drake, CG; Camacho, LH; Kauh, J.; Odunsi, K. Bezpečnost a aktivita anti-PD-L1 protilátky u pacientů s pokročilou rakovinou. N. Engl. J. Med. 2012, 366, 2455–2465. [CrossRef]
91. Hodi, FS; O'day, SJ; McDermott, DF; Weber, RW; Sosman, JA; Haanen, JB; Gonzalez, R.; Robert, C.; Schadendorf, D.; Hassel, JC Zlepšení přežití s ipilimumabem u pacientů s metastatickým melanomem. N. Engl. J. Med. 2010, 363, 711–723. [CrossRef]
92. Kamada, T.; Togashi, Y.; Tay, C.; Ha, D.; Sasaki, A.; Nakamura, Y.; Sato, E.; Fukuoka, S.; Tada, Y.; Tanaka, A.; a kol. PD-1+ regulační T buňky amplifikovanéblokádou PD-1 podporují hyperprogresi rakoviny. Proč. Natl. Akad. Sci. USA 2019, 116, 9999–10008. [CrossRef]
93. Champiat, S.; Dercle, L.; Ammari, S.; Massard, C.; Hollebecque, A.; Postel-Vinay, S.; Chaput, N.; Eggermont, A.; Mara belle, A.; Soria, J.-C. Hyperprogresivní onemocnění je nový model progrese u pacientů s rakovinou léčených anti-PD-1/PD L1Hyperprogresivní m onemocnění m pomocí anti-PD-1/PD-L1 terapie. Clin. Cancer Res. 2017, 23, 1920–1928. [CrossRef]
94. Kato, S.; Goodman, A.; Walavalkar, V.; Barkauskas, DA; Sharabi, A.; Kurzrock, R. Hyperprogressors after Immunotherapy: Anal ysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth RateGenomics of Immunotherapy- Associated Hyperprogressors. Clin. Cancer Res. 2017, 23, 4242–4250. [CrossRef]
95. Champiat, S.; Ferrara, R.; Massard, C.; Besse, B.; Marabelle, A.; Soria, J.-C.; Fertéé C. Hyperprogresivní onemocnění : Rozpoznávání a nový vzor ke zlepšení péče o pacienty. Nat. Clin. Oncol. 2018, 15, 748–762. [CrossRef]
96. Harada, K.; Shimoda, S.; Kimura, Y.; Sato, Y.; Ikeda, H.; Igarashi, S.; Ren, XS; Sato, H.; Nakanuma, Y. Význam imunoglobulinových G4 (IgG4)-pozitivní ch buněk u extrahepatální ho cholangiokarcinomu: Molekulární mechanismus reakce IgG4 v rakovinnétkáni. Hepatologie 2012, 56, 157–164. [CrossRef] [PubMed]
97. Yoneda, M.; Inada, H.; Kanayama, K.; Shiraishi, T. Případ duktální ho adenokarcinomu pankreatu s výraznou infiltrací IgG4-pozitivní mi buňkami. J. Cytol. 2013, 30, 46. [CrossRef] [PubMed]
98. Lauw, FN; Pajkrt, D.; Hack, CE; Kurimoto, M.; van Deventer, SJ; van der Poll, T. Prozánětlivéúčinky IL-10 během lidská endotoxémie. J. Immunol. 2000, 165, 2783–2789. [CrossRef] [PubMed]
99. Nagata, K.; Nishiyama, C. IL-10 v imunitní ch reakcí ch zprostředkovaných ž í rnými buňkami: Protizánětlivéa prozánětlivérole. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4972. [CrossRef]
100. Saxton, RA; Tsutsumi, N.; Su, LL; Abhiraman, GC; Mohan, K.; Henneberg, LT; Aduri, NG; Gati, C.; Garcia, KC Struktura založ ená na oddělení prozánětlivých a protizánětlivých funkcí interleukinu-10. Science 2021, 371, eabc8433. [CrossRef]
101. Wang, H.; Xu, Q.; Zhao, C.; Zhu, Z.; Zhu, X.; Zhou, J.; Zhang, S.; Yang, T.; Zhang, B.; Li, J. Imunitní únikový mechanismus s IgG4 hrající m zásadní roli v rakovině a implikace pro imunoterapii. J. ImmunoTherapy Cancer 2020, 8, e000661. [CrossRef]
102. Matson, DR; Accola, MA; Rehrauer, WM; Corliss, RF Fatální myokarditida po léčbě inhibitorem PD-1 nivolumabem. J. Forensic Sci. 2018, 63, 954–957. [CrossRef]
103. Varricchi, G.; Marone, G.; Mercurio, V.; Galdiero, MR; Bonaduce, D.; Tocchetti, CG inhibitory imunitní ho kontrolní ho bodu a srdeční toxicita: Objevující se problém. Curr. Med. Chem. 2018, 25, 1327–1339. [CrossRef]
104. Heinzerling, L.; Ott, PA; Hodi, FS; Husain, AN; Tajmir-Riahi, A.; Tawbi, H.; Pauschinger, M.; Gajewski, TF; Lipson, EJ; Luke, JJ Kardiotoxicita spojená s imunoterapií blokující CTLA4 a PD1. J. Immunother. Rakovina 2016, 4, 50. [CrossRef]
105. Johnson, DB; Balko, JM; Compton, ML; Chalkias, S.; Gorham, J.; Xu, Y.; Hicks, M.; Puzanov, I.; Alexander, MR; Bloomer, TL Fulminantní myokarditida s kombinovanou blokádou imunitní ho kontrolní ho bodu. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 1749–1755. [CrossRef]
106. Läubli, H.; Balmelli, C.; Bossard, M.; Pfister, O.; Glatz, K.; Zippelius, A. Akutní srdeční selhání v důsledku autoimunitní myokarditidy pod léčba metastatickéhomelanomu pembrolizumabem. J. Immunother. Rakovina 2015, 3, 11. [CrossRef]
107. Tadokoro, T.; Keshino, E.; Makiyama, A.; Sasaguri, T.; Ohshima, K.; Katano, H.; Mohri, M. Akutní lymfocytární myokarditida s anti-PD-1 protilátka nivolumab. Circ. Selhání srdce. 2016, 9, e003514. [CrossRef] [PubMed]
108. Billeskov, R.; Beikzadeh, B.; Berzofsky, JA Vliv dávky antigenu na výsledek vakcíny cílenéna T buňky. Hučení . Vakcíny Imunother. 2019, 15, 407–411. [CrossRef] [PubMed]
109. Keck, S.; Schmaler, M.; Ganter, S.; Wyss, L.; Oberle, S.; Huseby, ES; Zehn, D.; King, CG Antigenová afinita a dávka antigenu mají zřetelný vliv na diferenciaci CD4 T-buněk. Proč. Natl. Akad. Sci. USA 2014, 111, 14852–14857. [CrossRef]

Machine Translated by Google

110. Scott, LJ; McCormack, PL vakcí na se sní ž eným obsahem antigenu, kombinovaná vakcí na proti záškrtu, tetanu a acelulární vakcí ně proti černému kašli, adsorbovaná (Boostrix®) Návod k její mu použ ití jako jednodávkovéposilovací imunizace proti černému kašli. BioDrugs 2013, 27, 75–81. [CrossRef] [PubMed]
111. McCormack, PL vakcí na se sní ž eným obsahem antigenu, kombinovaná vakcí na proti záškrtu, tetanu a acelulární pertusi, adsorbovaná (Boostrix®): Přehled její ch vlastností a použ ití jako posilovací imunizace jednou dávkou. Drogy 2012, 72, 1765–1791. [CrossRef] [PubMed]
112. Gao, F.-X.; Wu, R.-X.; Shen, M.-Y.; Huang, J.-J.; Li, T.-T.; Hu, C.; Luo, F.-Y.; Song, S.-Y.; Mu, S.; Hao, Y.-N. Rozší řený SARS-CoV-2 RBD booster vakcinace indukuje humorální a buněč nou imunitní toleranci u myší . Věda 2022, 25, 105479. [CrossRef]
113. Chung, AW; Ghebremichael, M.; Robinson, H.; Brown, E.; Choi, I.; Lane, S.; Dugast, A.-S.; Schoen, MK; Rolland, M.; Suscovich, TJ Profily polyfunkč ní ch Fc-efektorů zprostř edkované selekcí podtř í d IgG rozlišují vakcí ny RV144 a VAX003. Sci. Přel. Med. 2014, 6, 228ra238. [CrossRef]
114. Karnasuta, C.; Akapirat, S.; Madnote, S.; Savadsuk, H.; Puangkaew, J.; Rittiroongrad, S.; Rerks-Ngarm, S.; Nitayaphan, S.; Pitisuttithum, P.; Kaewkungwal, J. Srovnání protilátkových odpově dí vyvolaných vakcinač ní mi rež imy RV144, VAX003 a VAX004. AIDS Res. Huč ení . Retrovir. 2017, 33, 410–423. [CrossRef]
115. Dobaño, C.; Quelhas, D.; Quintó, L.; Puyol, L.; Serra-Casas, E.; starosta, A.; Nhampossa, T.; Macete, E.; Aide, P.; Mandomando, I. Odpově di podtř í d IgG závisléna věku na Plasmodium falciparum EBA-175 jsou rozdí lně spojeny s výskytem malárie u mosambických dětí . Clin. Vaccine Immunol. 2012, 19, 157–166. [CrossRef] [PubMed]
116. Eisenhut, M. Imunita vůč i krevní m stadií m Plasmodium falciparum je závislá na specifickém vzoru podtř í dy imunoglobulinů reakce na ví ce antigenů krevní ho stadia. Med. Hypotézy 2007, 69, 804–808. [CrossRef] [PubMed]
117. Mewono, L.; Maya, DWM; Matsiegui, P.-B.; Agnandji, ST; Kendjo, E.; Barondi, F.; Issifou, S.; Kremsner, PG; Mavoungou, E. Interleukin-21 je spojen s IgG1 a IgG3 protilátkami proti erytrocytům vázají cí m antigen-175 peptid 4 z Plasmodium falciparum u gabonských dětí s akutní falciparovou malárií . Eur. Cytokine Netw. 2008, 19, 30–36. [PubMed]
118. Oeuvray, C.; Bouharoun-Tayoun, H.; Gras-Masse, H.; Bottius, E.; Kaidoh, T.; Aikawa, M.; Filgueira, M.-C.; Tartar, A.; Druilhe, P. Merozoitový povrchový protein-3: Protilátky indukují cí malárii, kterépodporují zabí jení Plasmodium falciparum spoluprací s krevní mi monocyty. Krev 1994, 84, 1594–1602. [CrossRef]
119. Roussilhon, C.; Oeuvray, C.; Müller-Graf, C.; Tall, A.; Rogier, C.; Trape, J.-F.; Theisen, M.; Balde, A.; Pérignon, J.-L.; Druilhe, P. Dlouhodobá klinická ochrana př ed malárií falciparum je silně spojena s IgG3 protilátkami proti merozoitovému povrchovému proteinu 3. PLoS Med. 2007, 4, e320. [CrossRef]
120. Stanišić , DI; Richards, JS; McCallum, FJ; Michon, P.; King, CL; Schoepflin, S.; Gilson, PR; Murphy, VJ; Anders, RF; Müller, I. Reakce specificképro podtř í du imunoglobulinu G proti merozoitovým antigenům Plasmodium falciparum jsou spojeny s kontrolou parazitémie a ochranou př ed symptomatickým onemocnění m. Infikovat. Immun. 2009, 77, 1165–1174. [CrossRef]
121. Aucan, C.; Traoré, Y.; Tall, F.; Nacro, B.; TraoréLeroux, T.; Fumoux, F.; Rihet, P. Vysokéhladiny imunoglobulinu G2 (IgG2) a ní zkéhladiny IgG4 jsou spojeny s lidskou rezistencí na malárii Plasmodium falciparum. Infikovat. Immun. 2000, 68, 1252–1258. [CrossRef]
122. Groux, H.; Gysin, J. Opsonizace jako efektorový mechanismus v ochraně č lověka proti asexuální m krevní m stádií m Plasmodium falciparum: Funkč ní úloha podtř í d IgG. Res. Immunol. 1990, 141, 529–542. [CrossRef]
123. Isa, MB; Martí nez, L.; Giordano, M.; Passeggi, C.; de Wolff, MC; Nates, S. Srovnání profilů podtř í d imunoglobulinu G indukovaných virem spalnič ek u oč kovaných a př irozeně infikovaných jedinců. Clin. Vaccine Immunol. 2002, 9, 693–697. [CrossRef]
124. Urban, M.; Winkler, T.; Landini, M.; Britt, W.; Mach, M. Epitopově specifická distribuce podtř í d IgG proti antigenní m doménám na glykoproteiny lidské ho cytomegaloviru. J. Infect. Dis. 1994, 169, 83–90. [CrossRef]
125. Diks, AM; Versteegen, P.; Teodosio, C.; Groenland, RJ; de Mooij, B.; Buisman, AM; Torres-Valle, A.; Pérez-Andrés, M.; Orfao, A.; Berbeř i, GAM; a kol. Věk a pozadí primární ho oč kování ovlivňují odpově ď plazmatických buněk na posilovací vakcinaci proti č ernému kašli. Vakcí ny 2022, 10, 136. [CrossRef] [PubMed]
126. van der Lee, S.; Hendrikx, LH; Sanders, EAM; Berbeř i, GAM; Buisman, AM Celobuněč ná nebo acelulární primární imunizace č erné ho kašle v kojenecké m věku urč uje profily buněč né imunity dospí vají cí ch. Př ední . Immunol. 2018, 9, 51. [CrossRef] [PubMed]
127. Trampert, DC; Hubers, LM; van de Graaf, SF; Beuers, U. O úloze IgG4 u zánětlivých stavů: Lekce pro onemocnění souvisejí cí s IgG4. Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis. 2018, 1864, 1401–1409. [CrossRef] [PubMed]
128. Pajno, G.; Barberio, G.; De Luca, F.; Morabito, L.; Parmiani, S. Prevence nových senzibilizací u astmatických dětí monosenzibilizovaných na roztoč e domácí ho prachu specifickou imunoterapií . Šestileténa vazují cí studium. Clin. Exp. Alergie 2001, 31, 1392–1397. [CrossRef] [PubMed]
129. Angioni, R.; Sanchez-Rodriguez, R.; Munari, F.; Bertoldi, N.; Arcidiacono, D.; Cavinato, S.; Marturano, D.; Zaramella, A.; Realdon, S.; Cattelan, A. Profilování cytokinů podle věku a závaž nosti odhaluje specifickéznaky u pacientů s COVID-19. Cell Death Dis. 2020, 11, 957. [CrossRef]
130. Della-Torre, E.; Campochiaro, C.; Cavalli, G.; De Luca, G.; Napolitano, A.; La Marca, S.; Boffini, N.; Da Prat, V.; Di Terlizzi, G.; Lanzillotta, M. Blokáda interleukinu-6 sarilumabem u těž képneumonie COVID-19 se systémovým hyperinflamací : Otevř ená kohortová studie. Ann. Rheum. Dis. 2020, 79, 1277–1285. [CrossRef]
131. Della-Torre, E.; Della-Torre, F.; Kusanovič , M.; Scotti, R.; Ramirez, GA; Dagna, L.; Tresoldi, M. Léč ba COVID-19 kolchicinem v komunitní m zdravotnické m prostř edí . Clin. Immunol. 2020, 217, 108490. [CrossRef]
132. Della-Torre, E.; Lanzillotta, M.; Campochiaro, C.; Cavalli, G.; De Luca, G.; Tomelleri, A.; Boffini, N.; De Lorenzo, R.; Ruggeri, A.; Rovere-Querini, P. Poškození dýchání př edpoví dá odpově ď na blokádu IL-1 a IL-6 u pacientů s COVID-19 s těž kou pneumonií a hyper-zánětem. Př ední . Immunol. 2021, 12, 675678. [CrossRef]

Machine Translated by Google

133. Páv, TP; Brown, JC; Zhou, J.; Thakur, N.; Suchova, K.; Newman, J.; Kugathasan, R.; Yan, AW; Furnon, W.; De Lorenzo, G. Změněná vstupní dráha a antigenní vzdálenost varianty SARS-CoV-2 Omicron mapují oddělenédomény spike proteinu. biorxiv 2022, 15, e0241955.

134. McMahan, K.; Giffin, V.; Tostanoski, LH; Chung, B.; Siamatu, M.; Suthar, MS; Halfmann, P.; Kawaoka, Y.; Piedra-Mora, C.; Jain, N. Sní ž ená patogenita varianty SARS-CoV-2 Omicron u kř eč ků. Med 2022, 3, 262–268.e4. [CrossRef]

135. Willett, BJ; Grove, J.; MacLean, OA; Wilkie, C.; De Lorenzo, G.; Furnon, W.; Cantoni, D.; Scott, S.; Logan, N.; Ashraf, S. SARS-CoV-2 Omicron je varianta imunitní ho úniku se změněnou cestou vstupu do buněk. Nat. Microbiol. 2022, 7, 1161–1179. [CrossRef]

136. Shuai, H.; Chan, JF-W.; Rozboč ovač .; Chai, Y.; Yuen, TT-T.; Yin, F.; Huang, X.; Yoon, C.; Hu, J.-C.; Liu, H. Atenuated replikation and patogenita SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 Omikronů. Př í roda 2022, 603, 693–699. [CrossRef] [PubMed]

137. Wolter, N.; Jassat, W.; Walaza, S.; Welch, R.; Moultrie, H.; Groome, M.; Amoako, DG; Everatt, J.; Bhiman, JN; Scheepers, C. Vč asnéposouzení klinickézávaž nosti omikronovévarianty SARS-CoV-2 v Již ní Africe: Studie propojení dat. Lancet 2022, 399, 437–446. [CrossRef] [PubMed]

138. Gazit, S.; Shlezinger, R.; Perez, G.; Lotan, R.; Peretz, A.; Ben-Tov, A.; Herzel, E.; Alapi, H.; Cohen, D.; Muhsen, K. Těž ký akutní respirač ní syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) př irozeně zí skaná imunita versus imunita vyvolaná vakcí nou, reinfekce versus průlomovéinfekce: retrospektivní kohortová studie. Clin. Infikovat. Dis. 2022, 75, e545–e551. [CrossRef] [PubMed]

139. Shitrit, P.; Zuckerman, NS; Mor, O.; Gottesman, B.-S.; Chowers, M. Nozokomiální ohnisko způsobenédelta variantou SARS-CoV-2 u vysoce prooč kované populace, Izrael, č ervenec 2021. Eurosurveillance 2021, 26, 2100822. [CrossRef] [PubMed]

140. Brosh-Nissimov, T.; Orenbuch-Harroch, E.; Chowers, M.; Elbaz, M.; Nesher, L.; Stein, M.; Maor, Y.; Cohen, R.; Hussein, K.; Weinberger, M. Průlom ve vakcí ně BNT162b2: Klinickécharakteristiky 152 plně oč kovaných hospitalizovaných pacientů s COVID-19 v Izraeli. Clin. Microbiol. Infikovat. 2021, 27, 1652–1657. [CrossRef]

141. Nordström, P.; Ballin, M.; Nordström, A. Riziko infekce, hospitalizace a úmrtí do 9 měsíců po druhédávce vakcí ny COVID-19: Retrospektivní kohortová studie celkovépopulace ve Švédsku. Lancet 2022, 399, 814–823. [CrossRef]

142. Liu, J.; Wang, J.; Xu, J.; Xia, H.; Wang, Y.; Zhang, C.; Chen, W.; Zhang, H.; Liu, Q.; Zhu, R. Odhaleno komplexní vyšetř ování konzistentní patofyziologickézměny po oč kování vakcí nami COVID-19. Cell Discov. 2021, 7, 99. [CrossRef]

143. Ivanova, EN; Devlin, JC; Buus, TB; Koide, A.; Shwetar, J.; Cornelius, A.; Samanovic, MI; Herrera, A.; Mimitou, EP; Zhang, C. mRNA vakcí na SARS-CoV-2 vyvolává silnou adaptivní imunitní odpověď v nepř í tomnosti zánětu zprostř edkovaného IFN pozorovaného u COVID-19. MedRxiv 2021. [CrossRef]

144. Seneff, S.; Nigh, G.; Kyriakopoulos, AM; McCullough, PA Př irozená imunosuprese oč kování m mRNA SARS-CoV-2: Role G-kvadruplexů, exozomů a mikroRNA. Food Chem. Toxicol. 2022, 164, 113008. [CrossRef]

145. Zhou, Y.; Zhang, Y.; Moorman, JP; Yao, ZQ; Jia, ZS Viral (virus hepatitidy C, virus hepatitidy B, HIV) perzistence a imunita homeostáze. Imunologie 2014, 143, 319–330. [CrossRef] [PubMed]

146. Tsumiyama, K.; Miyazaki, Y.; Shiozawa, S. Teorie samoorganizovanékritič nosti autoimunity. PLoS ONE 2009, 4, e8382. [CrossRef] [PubMed]

147. Shiozawa, S. Př í č ina systé mového lupus erythematodes: Nová samoorganizovaná teorie kritickosti autoimunity. Expert Rev. Clin. Immunol. 2011, 7, 715–717. [CrossRef] [PubMed]

148. Gadi, SR; Brunker, PA; Al-Samkari, H.; Sykes, DB; Saff, RR; Lo, J.; Bendapudi, P.; Leaf, DE; Leaf, RK Těž ká autoimunitní hemolytická anémie po podání mRNA vakcí ny SARS-CoV-2. Transfuze 2021, 61, 3267–3271. [CrossRef] [PubMed]

149. Bril, F.; Al Diffalha, S.; Dean, M.; Fettig, DM Autoimunitní hepatitida rozví její cí se po koronavirovém onemocnění 2019 (COVID-19) vakcí na: př í č inná souvislost nebo oběť ? J. Hepatol. 2021, 75, 222–224. [CrossRef]

150. Watad, A.; De Marco, G.; Mahajna, H.; Druyan, A.; Eltity, M.; Hijazi, N.; Haddad, A.; Eliáš, M.; Zisman, D.; Naffaa, JÁ Imunitně zprostř edkovanévzplanutí nebo nově vznikléonemocnění u 27 subjektů po vakcinaci mRNA/DNA SARS-CoV-2. Vakcí ny 2021, 9, 435. [CrossRef]

151. portugalština, AJ; Sunga, C.; Kruse-Jarres, R.; Gernsheimer, T.; Abkowitz, J. Autoimunitní a komplementem zprostř edkovanéhematologické recidiva stavu po oč kování proti SARS-CoV-2. Blood Adv. 2021, 5, 2794–2798. [CrossRef]

152. Ghielmetti, M.; Schaufelberger, HD; Mieli-Vergani, G.; Černý, A.; Dayer, E.; Vergani, D.; Beretta-Piccoli, BT Akutní autoimunitní hepatitida s atypickou antimitochondriální protilátkou po vakcinaci mRNA COVID-19: Nová klinická jednotka? J. Autoimmun. 2021, 123, 102706. [CrossRef]

153. Vuille-Lessard, É; Montani, M.; Bosch, J.; Semmo, N. Autoimunitní hepatitida vyvolaná oč kování m proti SARS-CoV-2. J. Autoimmun. 2021, 123, 102710. [CrossRef]

154. Chamling, B.; Vehof, V.; Drakoš, S.; Weil, M.; Stalling, P.; Vahlhaus, C.; Mueller, P.; Bietenbeck, M.; Reinecke, H.; Meier, C. Výskyt akutní myokarditidy podobnéinfarktu po oč kování proti COVID-19: Jen náhodná náhoda nebo spí še autoimunitní myokarditida spojená s oč kování m? Clin. Res. Cardiol. 2021, 110, 1850–1854. [CrossRef]

155. Clayton-Chubb, D.; Schneider, D.; Freeman, E.; Kemp, W.; Roberts, S. Komentář k dopisu Brila F a kol. "Autoimunitní hepatitida rozví její cí se po vakcí ně proti koronavirovénemoci 2019 (COVID-19): Př í č ina nebo oběť ?". J. Hepatol. 2021, 75, 1249–1250. [CrossRef] [PubMed]

156. Minocha, PK; Lepší , D.; Singh, RK; Hoque, T. Recidiva akutní myokarditidy doč asně spojená s př í jmem mRNA vakcí na proti koronavirovénemoci 2019 (COVID-19) u dospí vají cí ho muž e. J. Pediatr. 2021, 238, 321–323. [CrossRef] [PubMed]

Machine Translated by Google

157. Elrashdy, F.; Tambuwala, MM; Hassan, SS; Adadi, P.; Seyran, M.; Abd El-Aziz, TM; Rezaei, N.; Lal, A.; Aljabali, AA; Kandimalla, R. Autoimunitní kořeny trombotických příhod po očkování proti COVID-19. Autoimunitní . Rev. 2021, 20, 102941. [CrossRef]
158. Garrido, I.; Lopes, S.; Simões, MS; Liberal, R.; Lopes, J.; Carneiro, F.; Macedo, G. Autoimunitní hepatitida po COVID-19 vakcí na – ví ce než náhoda. J. Autoimmun. 2021, 125, 102741. [CrossRef] [PubMed]
159. Chen, Y.; Xu, Z.; Wang, P.; Li, XM; Shuai, ZW; Ano, DQ; Pan, HF Novéautoimunitní jevy po očkování proti COVID-19. Imunologie 2022, 165, 386–401. [CrossRef]
160. Fatima, Z.; Reece, BR; Moore, JS; Means, RT, Jr. Autoimunitní hemolytická anémie po mRNA vakcí ně COVID. J. Investig. Med. High Impact Case Rep. 2022, 10, 23247096211073258. [CrossRef]
161. Mahroum, N.; Lavine, N.; Ohayon, A.; Seida, R.; Alrais, M.; Zoubí , M.; Bragazzi, NL vakcí ny proti COVID-19 a mí ra autoimunitní ch než ádoucí ch příhod: Postřehy z přehledu literatury. Přední . Immunol. 2022, 13, 872683. [CrossRef]
162. Finsterer, J. Neurologickévedlejší účinky očkování proti SARS-CoV-2. Acta Neurol. Scand. 2022, 145, 5–9. [CrossRef]
163. Garg, RK; Paliwal, VK Spektrum neurologických komplikací po očkování proti COVID-19. Neurol. Sci. 2022, 43, 3–40. [CrossRef]
164. Kaulen, LD; Doubrovinskaia, S.; Mooshage, C.; Jordan, B.; Purrucker, J.; Haubner, C.; Seliger, C.; Lorenz, HM; Nagel, S.; Wildemann, B. Neurologická autoimunitní onemocnění po očkování proti SARS-CoV-2: Série případů. Eur. J. Neurol. 2022, 29, 555–563. [CrossRef]
165. Kwon, H.; Kim, T. Autoimunitní encefalitida po očkování ChAdOx1-S SARS-CoV-2. Neurol. Sci. 2022, 43, 1487–1489. [CrossRef] [PubMed]
166. Ruggeri, R.; Giovanellla, L.; Campennì, A. Vakcí na proti SARS-CoV-2 může vyvolat autoimunitu štítné lázy: Zkušenosti z reálného života a přehled literatury. J. Endocrinol. Vyšetřování . 2022, 45, 2283–2289. [CrossRef] [PubMed]

Upozornění /Poznámka vydavatele: Prohlášení , názory a údaje obsažené ve všech publikacích jsou výhradně výroky jednotlivých autorů a přispěvatelů, nikoli MDPI a/nebo editorů. MDPI a/nebo redaktoři se zříkají odpovědnosti za jakékoli zranění osob nebo majetku vyplývající z jakýchkoli nápadů, metod, pokynů nebo produktů uvedených v obsahu.