

MỘT SỐ THÔNG TIN VỀ VẮC XIN PHÒNG BỆNH COVID-19

PGS.TS. LÊ VĂN ĐÔNG

Viện trưởng Viện Y học dự phòng Quân đội

TÓM TẮT: *Vắc xin là chế phẩm sinh học chứa kháng nguyên của vi sinh vật được dùng để phòng bệnh. Khả năng bảo vệ của vắc xin dao động từ cấp độ bảo vệ chống lây nhiễm, đến bảo vệ chống phát bệnh và bảo vệ chống bệnh nặng. Trong điều kiện dịch bệnh COVID-19 có nhiều diễn biến phức tạp, việc sử dụng vắc xin phòng bệnh COVID-19 đang là vấn đề được quan tâm của nhiều quốc gia trên thế giới cả về phương diện an toàn, hiệu lực bảo vệ và chiến lược sử dụng vắc xin. Trong số các vắc xin phòng COVID-19 đang được sử dụng hiện nay, một số vắc xin được chế tạo bằng công nghệ hoàn toàn mới và mới chỉ được cấp phép sử dụng trong điều kiện khẩn cấp. Bài viết này giới thiệu một số kiến thức cơ bản về cơ chế phòng bệnh của vắc xin, các công nghệ chế tạo vắc xin phòng COVID-19 và phương án sử dụng vắc xin trong cộng đồng để các đồng nghiệp tham khảo, nâng cao chất lượng phòng, chống đại dịch COVID-19.*

Từ khóa: SARS-CoV-2, vắc xin phòng COVID-19.

ABSTRACT: *Vaccines are biological products containing pathogen's antigens being used for disease prevention. The protection efficacy of vaccine may range from infection prevention to disease development prevention and prevention of disease severity and death. In this complicated situation of COVID-19 pandemic, the use of COVID-19 vaccines is of the world's interests - in all aspects of the safety and efficacy of the the vaccine to the vaccination strategies. Among the current COVID-19 vaccines, some vaccines are being produced by totally new technologies and being lisedned for emergency usage only. This paper introduces the principle of disease protection with vaccine, some vaccine production technologies and the vaccination strategy which being disscussed among different communities. Perhaps, that will provide our military medicine colleagues a source of reference to improve the quality of our anti-COVID-19 efforts.*

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19 vaccine.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Lê Văn Đông, Email: levandong@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/6/2021; thẩm định và chấp nhận đăng: 25/6/2021.

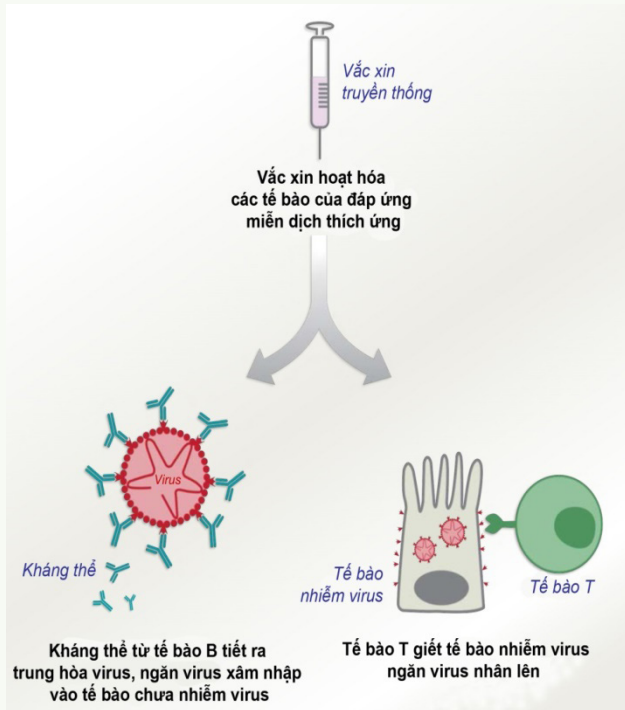
1. CƠ CHẾ PHÒNG BỆNH CỦA VẮC XIN.

Hệ thống miễn dịch của cơ thể bao gồm các tế bào và phần tử có chức năng nhận diện và tiêu diệt các vật "lạ" xuất hiện trong cơ thể. Những vật "lạ" này có thể là các vi sinh vật từ bên ngoài xâm nhập vào cơ thể hoặc các tế bào bình thường của cơ thể đã biến đổi thành bất thường (tế bào chết, tế bào ung thư...). Khi một vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể, hệ thống miễn dịch sẽ sử dụng các tế bào làm nhiệm vụ thực bào (bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào tua...), "nuốt" và tiêu diệt vi sinh vật. Phương thức này được gọi là đáp ứng miễn dịch tự nhiên (innate immune response), vì cơ chế đề kháng này có sẵn một cách tự nhiên, ngay từ khi sinh ra và tham gia phản ứng nhanh ngay khi có vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể.

Ngoài hoạt động giết vi sinh vật, các đại thực bào và tế bào tua còn "xử lý" các vi sinh vật thành các mảnh cấu trúc nhỏ được gọi là kháng nguyên, rồi "trình diện" ra bề mặt tế bào để các tế bào lympho B (gọi tắt là tế bào B) và tế bào lympho T (gọi tắt là tế bào T) nhận diện các kháng nguyên của vi sinh vật. Vì vậy, các đại thực bào, tế bào tua còn được gọi là tế bào trình diện kháng nguyên.

Các tế bào B và T sau khi nhận diện kháng nguyên của vi sinh vật sẽ được hoạt hóa, tăng sinh, tạo ra một đáp ứng miễn dịch xuất hiện muộn hơn để "thích ứng" với sự xuất hiện của vi sinh vật trong cơ thể. Vì vậy, hình thức này được gọi là đáp ứng miễn dịch thích ứng (adaptive immune response). Sản phẩm của đáp ứng miễn dịch thích ứng của tế bào B là các phân tử kháng thể có khả năng bám vào các kháng nguyên của vi sinh vật, làm cho chúng từ nguy hiểm thành hết nguy hiểm nên được gọi là các kháng thể trung hòa. Sản phẩm của đáp ứng miễn dịch thích ứng của tế bào T là các tế bào T gây độc nhận diện các tế bào bị nhiễm vi sinh vật, tấn công tiêu diệt tế bào bị nhiễm cùng với vi sinh vật ký sinh bên trong tế bào đó; qua đó, ngăn chặn được quá trình nhân lên của vi sinh vật. Cơ thể chấp nhận hủy diệt các tế bào nhiễm vi sinh vật để bảo vệ các tế bào chưa bị nhiễm. Khác với các bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào tua; sau khi tiếp xúc với kháng nguyên của vi sinh vật, một số tế bào B và T sẽ tham gia ngay vào việc tạo ra kháng thể trung hòa hoặc tế bào T gây độc đặc hiệu với vi sinh vật, một số tế bào B và T "ghi nhớ" các thông tin về kháng nguyên của vi sinh vật mà

nó đã tiếp xúc nhưng chưa tham gia ngay vào phản ứng tạo kháng thể hoặc tế bào T gây độc, chúng định cư tại các cơ quan lympho như tủy xương, hạch lympho. Các tế bào mang "trí nhớ miễn dịch" này thường trú lâu dài ở đó để lần sau, nếu cơ thể bị nhiễm lại cùng loại vi sinh vật ấy, chúng sẽ là lực lượng tham gia ứng phó với tình trạng tái nhiễm. Các tế bào mang trí nhớ miễn dịch sẽ phản ứng nhanh hơn, mạnh hơn để bảo vệ cơ thể một cách hiệu quả hơn đối với vi sinh vật khi bị tái nhiễm.



Hình 1. Sơ đồ tác dụng của vắc xin (nguồn: WHO, 2021).

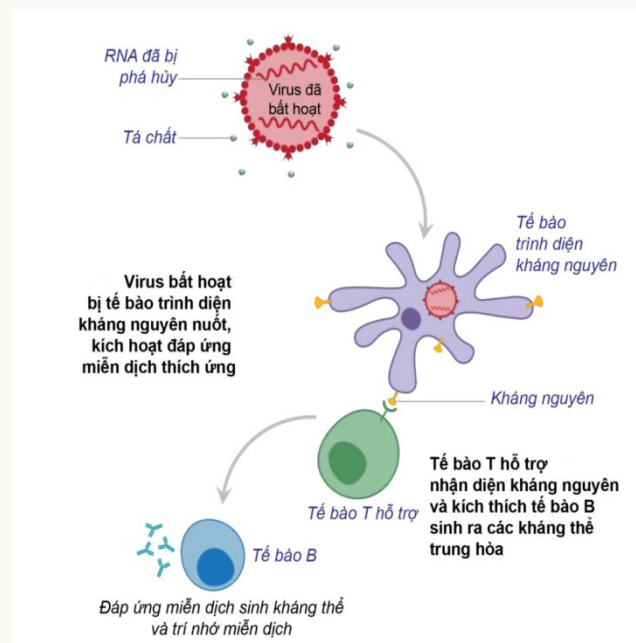
Vắc xin là chế phẩm sinh học chứa kháng nguyên của vi sinh vật. Vắc xin không có khả năng gây bệnh, nhưng có khả năng kích thích cơ thể tạo ra đáp ứng miễn dịch thích ứng của tế bào B và tế bào T chống lại kháng nguyên của vi sinh vật với sản phẩm cuối cùng là các kháng thể trung hòa, các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên và các tế bào mang trí nhớ miễn dịch. Nếu kháng nguyên trong vắc xin giống với kháng nguyên có ở vi sinh vật mà cơ thể bị phơi nhiễm thì các kháng thể trung hòa (còn trong cơ thể) sẽ ngăn không cho vi sinh vật xâm nhập vào các tế bào của cơ thể: đây là hiện tượng phơi nhiễm nhưng không bị nhiễm. Nếu thời điểm phơi nhiễm không còn kháng thể nhưng đã có các tế bào mang trí nhớ miễn dịch, các tế bào này sẽ phản ứng tạo ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ, ngăn không cho phát thành bệnh; đây là hiện tượng phơi nhiễm, bị nhiễm nhưng khu trú được ngay, không phát thành bệnh. Vì vậy, vắc xin được dùng với mục đích phòng bệnh. Theo nghĩa rộng, khả năng bảo vệ của vắc xin có thể

dao động từ cấp độ ngăn không bị nhiễm khi phơi nhiễm (bảo vệ chống lây nhiễm) hoặc bị nhiễm khi phơi nhiễm nhưng không bị bệnh (bảo vệ chống phát bệnh) hoặc bị bệnh nhưng bị nhẹ và nhanh chóng loại trừ được vi sinh vật (bảo vệ chống bệnh nặng).

2. MỘT SỐ CÔNG NGHỆ TẠO VẮC XIN PHÒNG COVID-19.

2.1. Vắc xin virus bất hoạt:

Vắc xin virus bất hoạt chế tạo bằng cách nuôi cấy các chủng virus SARS-CoV-2 được lựa chọn làm vắc xin. Sau đó, bất hoạt virus bằng hóa chất nhằm phá hủy vật liệu di truyền RNA của virus, ngăn không cho virus nhân lên. Virus bất hoạt vẫn giữ nguyên cấu trúc các protein kháng nguyên bề mặt, trong đó có gai protein S của virus. Do virus đã bị bất hoạt không còn khả năng lây nhiễm và nhân lên nên cần tiêm liều cao. Để tăng cường khả năng kích thích sinh đáp ứng miễn dịch, vắc xin virus bất hoạt thường được bổ sung các tá chất miễn dịch. Do không nhiễm được vào bên trong tế bào nên loại vắc xin này chủ yếu kích thích sinh đáp ứng miễn dịch dịch thể, tạo ra các kháng thể bảo vệ; không có hoặc rất ít các tế bào T gây độc để tiêu diệt các tế bào đã nhiễm virus, ngăn không cho virus nhân lên bên trong các tế bào nhiễm virus.



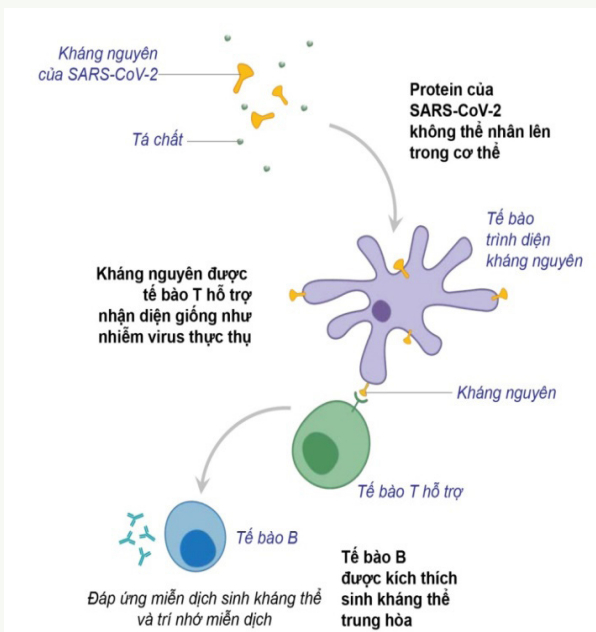
Hình 2. Sơ đồ cơ chế tác dụng của vắc xin virus bất hoạt (nguồn: WHO, 2021).

Các vắc xin phòng COVID-19 như Sinovac và Sinopharm (Trung Quốc sản xuất) là vắc xin virus bất hoạt. Đây là công nghệ kinh điển trong sản xuất vắc xin nên có ưu điểm là sớm có vắc xin; song, cần phải phân lập và nuôi cấy được số lượng lớn virus trong điều kiện an toàn sinh học nghiêm ngặt. Dù vắc xin kích thích tạo ra đáp ứng sinh kháng thể rất

mạnh, nhưng không phải tất cả các kháng thể được tạo ra đều có tác dụng trung hòa virus. Mặc khác, khi virus biến đổi cấu trúc thành các chủng virus khác, nhiều khả năng vắc xin sẽ bị giảm tác dụng bảo vệ (đã thấy ở các loại vắc xin phòng bệnh cúm).

2.2. Vắc xin dưới đơn vị:

Vắc xin dưới đơn vị lựa chọn các kháng nguyên protein có vai trò quan trọng liên quan đến khả năng lây nhiễm của virus để làm vắc xin. Với SARS-CoV-2, kháng nguyên gai protein S được xác định là protein cần thiết cho virus bám vào thụ thể ACE2 để nhiễm vào các tế bào. Các đoạn protein S có thể được tạo ra bằng công nghệ tạo protein tái tổ hợp bằng cách chuyển gen mã hóa đoạn protein đó vào các tế bào *E.coli* hoặc CHO để sản xuất số lượng lớn kháng nguyên làm vắc xin. Vắc xin dưới đơn vị thường có ít tác dụng không mong muốn tại chỗ tiêm (phản ứng đau, sưng, đỏ...) so với vắc xin virus bất hoạt. Song, nhược điểm của vắc xin dưới đơn vị là quá trình sản xuất ra kháng nguyên tái tổ hợp lâu, phức tạp và có thể có tính sinh miễn dịch thấp. Để tăng cường khả năng kích thích sinh đáp ứng miễn dịch, vắc xin dưới đơn vị cũng thường được bổ sung các chất tá được. Vắc xin dưới đơn vị chủ yếu kích thích sinh đáp ứng miễn dịch dịch thể tạo ra các kháng thể bảo vệ, không có hoặc rất ít các tế bào T gây độc để tiêu diệt các tế bào đã nhiễm virus, ngăn không cho virus nhân lên bên trong các tế bào nhiễm virus.



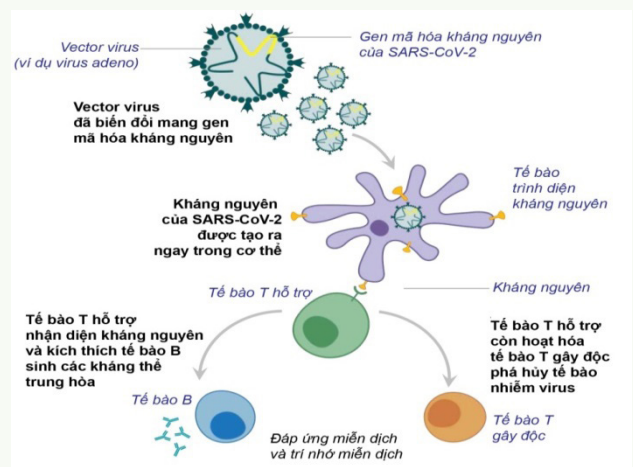
Hình 3. Sơ đồ cơ chế tác dụng của vắc xin dưới đơn vị (nguồn: WHO, 2021).

Vắc xin Nanocovax (Công ty Nanogen, Việt Nam), vắc xin phòng bệnh COVID-19 của hãng Novavax (Hoa Kỳ) đi theo hướng này. Ưu điểm nổi bật của vắc xin dưới đơn vị là phần lớn các kháng

thể tạo ra đều có tác dụng trung hòa virus vì kháng thể gắn trực tiếp vào các cấu trúc của protein S, ngăn không cho virus bám vào thụ thể ACE2 để lây nhiễm vào tế bào. Các sản phẩm vắc xin dưới đơn vị cũng là protein S nhưng tập trung chủ yếu vào vùng gắn thụ thể (receptor binding domain) của protein S được quan tâm nhất, với hy vọng cấu trúc không gian của vùng này sẽ ít bị biến đổi hơn so với các vùng khác khi virus biến chủng. Từ đó, hy vọng vắc xin sẽ có tác dụng bảo vệ trước nhiều biến chủng SARS-CoV-2 khác nhau.

2.3. Vắc xin vector virus:

Vắc xin vector virus sử dụng công nghệ dùng các loại virus khác được biến đổi gen mang theo gen mã hóa kháng nguyên của SARS-CoV-2. Khi vector virus này mang theo đoạn gen mã hóa kháng nguyên của SARS-CoV-2 nhiễm vào các tế bào sẽ điều khiển tế bào nhiễm sản sinh ra protein kháng nguyên của virus. Bằng cách này, hệ thống miễn dịch sẽ phản ứng giống như nhiễm SARS-CoV-2 thực thụ. Để bảo đảm cho vắc xin an toàn, loại vector virus được lựa chọn là các virus tương đối lành tính (như virus adeno, virus sởi) và được chế tạo sao cho virus chỉ nhiễm vào các tế bào ban đầu, chuyển gen điều khiển tế bào chủ sinh ra protein kháng nguyên của SARS-CoV-2, sau đó không nhân lên. Do “mô phỏng” được bước kích thích tế bào sinh kháng nguyên của virus như nhiễm SARS-CoV thực thụ, loại vắc xin này kích thích tạo ra không chỉ đáp ứng miễn dịch dịch thể của tế bào B sinh kháng thể mà còn cả đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, tạo ra các tế bào T gây độc có khả năng tiêu diệt các tế bào nhiễm SARS-CoV-2.

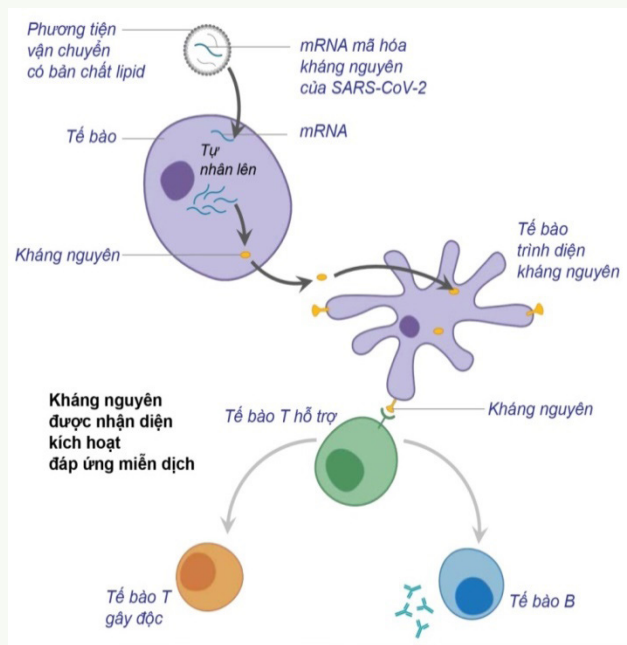


Hình 4. Sơ đồ cơ chế tác dụng của vắc xin vector virus (nguồn: WHO, 2021).

Các vắc xin phòng COVID-19 của Johnson & Johnson’s Janssen (Hoa Kỳ), Astrazeneca (Anh) và Sputnik V (Nga) sử dụng công nghệ này. Nhược điểm của công nghệ này là nếu người dùng vắc xin

trước đó đã nhiễm virus được dùng làm vector, đã có kháng thể kháng loại vector đó, có thể làm vắc xin bị trung hòa ngay khi tiêm; làm giảm tính sinh miễn dịch của vắc xin. Để khắc phục vấn đề này, vắc xin Sputnik V sử dụng 2 loại virus khác nhau làm vector vắc xin cho 2 lần tiêm khác nhau. Do bản chất là các virus sống được tiêm vào cơ thể nên sau tiêm, sẽ có phản ứng phụ giống như nhiễm loại virus làm vector chuyển gen (có người có phản ứng thoáng qua như cảm lạnh, có người phản ứng mạnh với biểu hiện sốt, đau đầu, đau mỏi toàn thân...). Tuy nhiên, do các virus đã được kiểm soát chỉ có tác dụng chuyển gen chứ không nhân lên; do vậy, các phản ứng không mong muốn do tác dụng của vector virus cũng nhanh chóng qua đi vì liều lượng virus là cố định và virus không nhân lên.

2.4. Vắc xin RNA:



Hình 5. Sơ đồ cơ chế tác dụng của vắc xin mRNA (nguồn WHO, 2021).

Vắc xin RNA sử dụng công nghệ dùng mRNA (RNA thông tin) mã hóa kháng nguyên của SARS-CoV-2 để làm vắc xin. Để đưa được mRNA vào trong các tế bào, mRNA cần được “đóng gói” vào trong các hạt nano có cấu trúc hình cầu có vỏ lipid. Khi mRNA mã hóa kháng nguyên của SARS-CoV-2 được đưa vào tế bào, sẽ được “dịch” mã để tổng hợp ra protein kháng nguyên của virus. Bằng cách này, hệ thống miễn dịch cũng sẽ phản ứng giống như nhiễm SARS-CoV-2 thực thụ. Do “mô phỏng” được bước kích thích tế bào sinh kháng nguyên của virus như nhiễm SARS-CoV-2 thực thụ, nên loại vắc xin này cũng kích thích tạo ra không chỉ đáp ứng miễn dịch dịch thể của tế bào B sinh kháng thể

mà còn cả đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào tạo ra các tế bào T gây độc có khả năng tiêu diệt các tế bào nhiễm SARS-CoV-2.

Các vắc xin phòng COVID-19 của Pfizer, BioNTech và Moderna (Hoa Kỳ) sử dụng công nghệ này. Đây là công nghệ mới, lần đầu tiên được áp dụng để tạo vắc xin phòng bệnh nhiễm trùng. Nhược điểm của công nghệ này là mRNA rất dễ bị biến đổi bởi nhiệt độ môi trường, nên phải bảo quản ở nhiệt độ âm sâu trong suốt quá trình từ khi sản xuất, bảo quản, vận chuyển đến nơi sử dụng. Điều này làm nảy sinh rất nhiều yêu cầu kỹ thuật để duy trì chất lượng của vắc xin, khó áp dụng đại trà ở các nước/khu vực có điều kiện khoa học kỹ thuật và nguồn lực còn hạn chế.

3. TIÊM NHẮC LẠI VÀ PHỐI HỢP VẮC-XIN.

Thực tế trong bối cảnh hiện nay, đã có hàng chục vắc xin sử dụng 4 công nghệ vắc xin kể trên đang được nghiên cứu, phát triển và thử nghiệm lâm sàng. Trong số 5 loại vắc xin phổ biến nhất đã được cấp phép sử dụng rộng rãi ở một số nước trên thế giới, chỉ có vắc xin của hãng Johnson & Johnson’s Janssen dùng công nghệ vector virus để biểu hiện kháng nguyên ở chính các tế bào của cơ thể (chỉ cần tiêm 1 mũi), còn về cơ bản, đa số các vắc xin đều phải tiêm nhắc lại.

Trong các quy trình tiêm vắc xin, mũi thứ nhất sẽ kích thích cơ thể sinh đáp ứng miễn dịch theo kiểu lần đầu tiếp xúc với kháng nguyên, nên sẽ chậm, hiệu quả yếu (vì cơ thể chưa sẵn có nhiều tế bào lympho đặc hiệu với kháng nguyên). Hệ thống miễn dịch lần đầu tiên tiếp xúc với kháng nguyên cần phải qua quá trình chọn lọc, tìm ra được tế bào lympho phù hợp nhất với kháng nguyên để hoạt hóa, tăng sinh, tạo ra đáp ứng miễn dịch thích ứng. Sau đáp ứng lần đầu này, ngoài việc đã tạo ra được một lượng kháng thể nhất định, các vắc xin đều kích thích tạo ra được quần thể các tế bào mang trí nhớ miễn dịch với số lượng đông đảo hơn. Sau khoảng thời gian này (thường từ 3-4 tuần trở đi), nếu tiêm nhắc lại mũi thứ hai sẽ kích thích các tế bào mang trí nhớ miễn dịch tạo ra phản ứng mạnh mẽ hơn, không chỉ tạo ra nhiều kháng thể hơn để trung hòa ngay virus khi chúng vừa xâm nhập vào cơ thể, mà còn tạo ra tiếp các thế hệ tế bào mang trí nhớ miễn dịch để “túc trực” trong cơ thể, phòng trường hợp virus tái xâm nhập trong tương lai.

Ngoại trừ các vắc xin virus bất hoạt, các vắc xin dưới đơn vị, vector virus và mRNA hiện tại đều hướng tới tạo ra đáp ứng miễn dịch nhắm vào gai protein S của SARS-CoV-2. Trên phương diện

miễn dịch học, kháng nguyên “đích thực” mà hệ thống miễn dịch nhận diện ở cả 3 loại vắc xin này đều là protein S của SARS-CoV-2. Từ đó, về lý thuyết, hoàn toàn có thể chuyển từ loại vắc xin này ở mũi tiêm thứ nhất sang loại vắc xin kia khi tiêm mũi thứ hai.

Trên thực tiễn, do quan ngại về các vấn đề tính an toàn của một số vắc xin (như trường hợp gây rối loạn đông máu của vắc xin Astrazeneca), một số quần thể người đã chủ động chuyển sang dùng vắc xin mũi hai khác loại với vắc xin đã tiêm mũi một. Với nhiều quốc gia, do vấn đề gián đoạn cung ứng vắc xin hoặc không muốn bị lệ thuộc duy nhất vào một nhà cung cấp vắc xin phòng COVID-19 nên cũng chủ động nghiên cứu đánh giá xem liệu dùng chiến lược tiêm 2 mũi vắc xin thuộc 2 loại khác nhau có đạt được hiệu quả cao hay không. Các nhà khoa học Anh đã thử nghiệm 8 cách kết hợp của 4 loại vắc xin khác nhau (Pfizer, Astrazeneca, Moderna và Novavax) trên khoảng 1.000 người tình nguyện. Một nghiên cứu khác tại Tây Ban Nha, khảo sát trong hơn 600 trường hợp đã tiêm mũi một bằng vắc xin Astrazeneca, sau đó đổi sang tiêm mũi hai bằng vắc xin của Pfizer. Kết quả cho thấy, việc phối hợp vắc xin khác loại vẫn tạo ra tăng cường miễn dịch; thậm chí có trường hợp còn cao hơn so với khi dùng vắc xin cùng loại. Các nghiên cứu này có ghi nhận khi tiêm mũi hai bằng vắc xin cùng loại với mũi một thì các tác dụng không mong muốn ít hơn và nhẹ hơn so với mũi hai là vắc xin loại khác. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn này cũng chỉ nhẹ, không nguy hiểm và không có tác dụng không mong muốn thuộc nhóm nặng.

4. KẾT LUẬN.

Nhằm phòng, chống đại dịch COVID-19, không thể có cộng đồng nào, quốc gia nào thực sự an toàn nếu các cộng đồng, quốc gia xung quanh còn chưa an toàn. Để chiến thắng đại dịch COVID-19, sử dụng vắc xin tạo miễn dịch cộng đồng là biện pháp cơ bản và hiệu quả nhất. Với mục tiêu tạo miễn dịch cộng đồng, việc sử dụng vắc xin phòng bệnh không chỉ vì lợi ích cá nhân của người được tiêm vắc xin mà còn vì trách nhiệm của những cá nhân đó với cộng đồng.

Cho đến nay, các vắc xin phòng COVID-19 về cơ bản đáp ứng được yêu cầu về an toàn và hiệu quả trong phòng chống đại dịch ở tình huống khẩn cấp. Đại dịch COVID-19 cũng là cơ hội để các công nghệ mới, hiện đại về sản xuất vắc xin như công nghệ vector virus, công nghệ mRNA sớm được hoàn thiện và áp dụng. Hàng triệu liều vắc xin đang được tiêm mỗi ngày trên phạm vi toàn cầu với số trường hợp tai biến vắc xin trong phạm vi tương đương hoặc thấp hơn các vắc xin phòng bệnh khác, đặt cơ sở khoa học vững chắc cho chúng

ta tin tưởng vào sự thành công của chiến lược sử dụng vắc xin phòng COVID-19 đang được triển khai lớn chưa từng có ở nước ta cũng như trên phạm vi toàn thế giới.

Trong những làn sóng đại dịch COVID-19 ban đầu, hiệu quả công tác phòng, chống dịch, bảo vệ sức khỏe người dân ở mỗi quốc gia, vùng lãnh thổ có những nét khác nhau và hiệu quả cũng có những khác biệt. Chiến lược phòng, chống COVID-19 do Chính phủ sâu sát chỉ đạo, cùng sự vào cuộc của cả hệ thống chính trị, sự đồng lòng của toàn thể Nhân dân Việt Nam, trong đó có thực hiện khuyến cáo “5K” (Khẩu trang; Khử khuẩn; Khoảng cách; Không tập trung; Khai báo y tế) đã mang lại hiệu quả tích cực trong phòng, chống đại dịch. Trong thời gian tiếp theo, có vắc xin phòng bệnh, chắc chắn chúng ta sẽ khống chế, ngăn chặn và đẩy lùi được đại dịch COVID-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Banerji A, Wickner P.G, Saff R, et al (2021), “mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach”, *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1423-1437. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.047.
2. Callaway E (2021), “Mix-and-match COVID vaccines trigger potent immune response”, *Nature*, Vol 593, 27 May 2021, p. 491.
3. Chung J.Y, Thone M.N, Kwon Y.J (2021) “COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view”, *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1-25. doi:10.1016/j.addr.2020.12.011.
4. He Q, Mao Q, Zhang J, et al. (2021), “COVID-19 vaccines: Current understanding on immunogenicity, safety and further considerations”, *Front Immunol.* 2021;12:669339. Published 2021 Apr 12. doi:10.3389/fimmu.2021.669339.
5. Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z (2020), “Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies”, *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(10): 615-632. doi:10.1038/s41577-020-00434-6.
6. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. (2020), “Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients”, *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa721.
7. WHO (2021), *Coronavirrus update 52* (update on COVID-19 vaccines&immune response).
8. WHO (2021), *Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness.* □