



ריטה פרייס, עו"ד ומגשרת
ולנטינה נלין, עו"ד ואדריכלית
שלומי בוני, עו"ד ומגשר

054-9900100 | 050-6565944 | 054-4625003

Ritaprice.lawoffice@gmail.com

Valentina.nelin.adv@gmail.com

bonnyshlomi.law@gmail.com

פרייס-בוני-נלין, עורכי דין Price-nelin-Bonny, Advocates

יום חמישי ב' טבת תשפ"א
17 דצמבר 2020

לכבוד

פרופ' נחמן אש
הממונה על המאבק בנגיף הקורונה בישראל

פרופ' חזי לוי
מנכ"ל משרד הבריאות

מר יולי אדלשטיין
שר הבריאות

נכבדי,

הנדון: קריאה דחופה להקפאה מיידית של חיסוני הקורונה

אנו פונים אליכם בשם קבוצה של עורכי-דין, אנשי מדע ורפואה ופעילים חברתיים להגנת זכויות הפרט, במציאות של שינויים תכופים בחקיקה ובמדיניות על רקע הכרזת קיום מגיפה בעקבות התפשטות נגיף הקורונה החדש, קוביד-19 (להלן - נגיף הקורונה).

לאחרונה קיבלנו פניות רבות מאנשי מקצוע, בהם רופאים, אנשי מדע ומומחים בתחום מחלות זיהומיות וחיסונים, המביעים דאגה רבה מהיערכות המדינה למבצע חיסונים נרחב נגד נגיף הקורונה שיחל ביום 27.12.2020.

בהתאם לפרסומי משרד הבריאות, "החיסונים עברו בדיקות בטיחות מחמירות וקיבלו את אישור FDA", אולם מבדיקה שערכנו מול שורה של מומחים בתחום הבריאות, עלו ממצאים מדאיגים בדבר תקינות הליך אישורו של תכשיר החיסון, דבר המטיל בספק משמעותי את בטיחות השימוש בו, וזאת מנימוקים אלה:

1. ערכות התכשיר החדש Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, תוצרת חברת Phizer Inc. (להלן – **התכשיר**) נרכשו על ידי מדינת ישראל לפני תאריך 13.11.2020 – דהיינו, כחודש לפני מתן ההיתר לשימוש בתכשיר על ידי ה-FDA - מנהל המזון והתרופות האמריקאי (להלן – **העסקה**). יוצא אם כן כי במעמד העסקה שמימונה נעשה מכספי הציבור, לא היה קיים שום היתר או רישיון לשימוש בתכשיר.
2. הרישיון לשימוש בתכשיר ניתן על ידי FDA ביום 11.12.2020. בכתב הרישיון שניתן על ידי FDA הודגש כי הוא מותנה באספקתו לאוכלוסיות מסוימות ומוגבל אך ורק לתקופה בה מוכרז מצב חירום¹; **לא קיים שום רישיון לשימוש בתכשיר עבור קטינים מתחת לגיל 16**.
3. התכשיר לא עבר את תהליך האישור הפנימי בישראל כנדרש בדיון, שכן הוועדה המייעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים הממונה על אישור לא התכנסה מאז ינואר 2020.

¹ <https://www.fda.gov/media/144412/download>

4. בניגוד לפרסומי משרד הבריאות לפיה "הטכנולוגיה שעליה מתבססים החיסונים נגד נגיף קורונה כבר קיימת יותר מ-8 שנים", מצאנו כי התכשיר מבוסס על עיקרון חדש לחלוטין שמעולם לא נוסה קודם לכן בבני אדם על פי הפרוטוקולים המקובלים, והוא שימוש בנגיף מסייע (וקטור) להחדרת חומר גנטי לגרעין התא של המתחסן. לא קיים שום תכשיר מורשה אחר שפועל לפי עיקרון זה.

5. מעבר לכך, תהליך פיתוח התכשיר היה מהיר ומזורז ביותר, תוך דילוג על שלבים הכרחיים בהכנתו. כתוצאה מכך, כל שימוש בתכשיר כיום יהווה ניסוי בבני אדם.

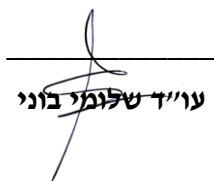
6. בשימוש בתכשיר יש סיכוי גבוה לתגובה של אפקט ADE - החמרה תלוית נוגדן, המתאר מצב שבו במקרה של הדבקה חוזרת בנגיף הפראי, מתקבלת תגובה קשה ביותר שתוביל לשיעורי תמותה הגבוהה בעשרות אחוזים משיעור התמותה הקיים ללא חיסון, באופן שיסכן אוכלוסייה שלמה שבועדות אינה נמצאת בסיכון ממשי לנגיף, בהם צעירים ומבוגרים מתחת לגיל 60 שאינם סובלים ממחלות רקע.

7. בנוסף לסיכון של תופעת ADE שימוש בתכשיר עלול להביא לתופעות לוואי קשות ביותר, כגון דיכוי מערכת החיסון בכללותה, הדגלת סיכון לגידולים סרטניים, מחלות פרויוניות סופניות, פגיעה בפוריות ותופעות נוספות שלא ניתן לנבא בהיעדר ניסויים מדעיים ארוכי טווח.

8. באופן כללי ניתן לומר כי הסיכונים הטמונים בשימוש בתכשיר עצמו ביחס לכלל האוכלוסייה עולים בהרבה על הסיכונים שבמחלת היעד – מחלקת היעד.

לאור כל האמור, אין ספק שאנחנו עלולים להיות במצב בו החיסון עצמו יגרום לנזק גבוה יותר, מאשר הנגיף עצמו. לכן שומה על משרד הבריאות לפעול משנה זהירות ולהכריז כבר היום על הקפאת כל ההליכים לקידום והיערכות לחיסון אוכלוסייה כלשהי נגד נגיף הקורונה, וזאת עד להשלמת כל הבדיקות המקובלות, כולל ניסויים על בני אדם מתנדבים, וכל הליכי הרישוי לפי הדין בישראל.

בהיעדר התייחסות לפנייתנו זו בתוך 4 ימים, אנו שומרים על זכותנו לפעול להגשת עתירה מתאימה.



עו"ד שלומי עיני



עו"ד ריטה פרייס



עו"ד ולנטינה נלין

העתק:

ח"כ אבי ניסנקורן, שר המשפטים.

לוטה:

- 1) נייר עמדה מאת ד"ר מיכל הרן, מומחית להמטולוגיה ורפואה פנימית, ביה"ח קפלן ומרצה בכירה קלינית בביה"ס לרפואה של האוניברסיטה העברית, ד"ר מיכל עוז, מומחית ברפואת המשפחה ופרופ' עידית שחר, המחלקה לאימונולוגיה, מכון ויצמן למדע;
- 2) מכתב של ד"ר רפאל ציוני, רופא מיון בכיר, מרכז רפואי לניאדו;
- 3) חוות דעת של אלון שדה, ביולוג וכימאי.

עמ' 1-2, <https://www.fda.gov/media/144412/download>²

ד"ר מיכל הרן, מומחית להמטולוגיה ורפואה פנימית, ביה"ח קפלן ומרצה בכירה קלינית בביה"ס לרפואה של האוניברסיטה העברית.

ד"ר מיכל עוז, מומחית ברפואת המשפחה

פרופ עידית שחר, המחלקה לאימונולוגיה, מכון ויצמן למדע

מבוא: לאור התכנית לחיסון המוני בעולם בחיסונים שנעשו בטכנולוגיה חדישה שלא נוסתה עד כה בבני אדם (מעבר לניסויים על מספר זעום של אנשים), חשוב להכיר לעומק את הטכנולוגיה שעומדת בבסיסה, את הפרוטוקולים המלאים של המחקרים הקליניים, את התוצאות המלאות שלהם ותוצאות נוספות שהיו בעלות חשיבות. צריך לבחון כל אחד מהשלבים ולוודא שאכן נעשה כל מה שנדרש ולא הושמטו שלבים חשובים עקב הצורך לייצר את החיסון בחיפזון בלתי רגיל. חשוב גם להבין את הטכנולוגיות הקיימות כדי להבין את היתרונות והחסרונות האפשריים של הטכנולוגיה החדשה.

בקצרה: החיסונים הקיימים היום פועלים בשלוש דרכים עיקריות. הראשונה, פותחה על ידי זאנר כוללת הדבקה בווירוס דומה אך פחות פאתוגני, כך שהנדבק מפתח נוגדנים נגד הווירוס הפחות אלים, הפעילים בצורה טובה גם נגד הווירוס האלים. כאשר אין בנמצא וירוס פחות אלים שדומה לווירוס האלים, ניתן לבצע שינוי בווירוס האלים בשיטות שונות (מה שנקרא חיסון בחיידק או וירוס חי מוחלש). הסכנות הטמונות בחיסון כזה הן שהווירוס יעבור מוטאציה שתהפוך אותו שוב לאלים (דוגמא לכך היא מה שעלול לקרות בחיסון סייבין לפוליו (Cherkasova et al., 2002)). שיטה נוספת היא על ידי המתת הווירוס והזרקתו לגוף, כך שמערכת החיסון תזהה את החלבונים שלו, מבלי שהווירוס יוכל להתרבות. השיטה הזאת דורשת "לרמות" את מערכת החיסון כדי שהיא תראה סכנה בכמות קטנה של וירוס מומת ותגיב אליו. הדרך לעשות זאת היא על ידי הוספת חומר שנקרא adjuvant. הסכנה בחיסון מהסוג הזה היא שאצל חלק מהאנשים שיש להם נטייה גנטית לפתח מחלות אוטואימוניות, ה-adjuvant מביא לתגובה בלתי רצויה של מערכת החיסון, כנגד חלבונים של החיידק המומת אך גם לחלבונים עצמיים (Passaro et al., 2014). צריך לזכור שהידע וההבנה של מערכת החיסון בזמן פיתוח חיסונים אלה היו עדיין מועטים והאפשרות שתהיה תגובה בלתי-ספציפית מאוחרת לא הייתה ידועה וגם לא נלקחה בחשבון. לכן, המחקרים שנעשו על החיסונים השונים התייחסו אך ורק לתגובות מיידיות, שבמידה והיו קצרות וחולפות, לא נראו כבעייה ולא היה מעקב כדי לבחון אפשרות של התפתחות מחלות בשלב מאוחר יותר. בשנים האחרונות התפתחה ההבנה של התופעות הנלוות השונות, אך למרות שהמנגנונים ברורים, קיימים מודלים של חיות מעבדה ומחקרים אפידמיולוגיים הראו קשר בין הכנסת חיסונים לשימוש והופעה של מחלות אוטואימוניות, הקשר הזה עדיין לא נחקר דיו (Vadalà et al., 2017). לפני 30 שנה פותחה שיטה נוספת שבה, בשיטות של הנדסה גנטית ישנו ייצור במבחנה של חלבון הנגיף recombinant technology. בשיטה הזאת גם נדרשת תוספת של adjuvant שכן גם כאן מדובר בהחדרה של כמות קטנה של חלבון הנגיף. לכן, הסכנה הקיימת בחיסון בחיידק מומת קיימת גם בשיטה זו ואולי אף יותר. בנוסף, תגובה אלרגית אופיינית או לא אופיינית, מיידית או מאוחרת יכולה גם להתפתח למרכיבים נוספים של החיסון, כמו למשל פורמאלין שמשמש קלהמתת החיידקים או חומרי שימור. הבעיות בשיטות החיסון הקיימות הגדילה את הפיתוי למצוא חיסון יעיל ובטוח יותר והביאה לפיתוח של חיסון על ידי mRNA.

נייר עמדה זה ידון בשיטה החדשה לפי הסעיפים הבאים:

1. הבסיס של השיטה: טרנספקציה של RNA בתאים במבחנה.

2. טרנספקציה של RNA על ידי הזרקת לחיות ותאי המטרה האפשריים.
3. המשמעות של טרנספקציה של תא שריר על ידי RNA שמקודד לחלבון זר.
4. תגובת המערכת החיסונית והסיכונים האפשריים עקב כך.
5. הפרוטוקול של הניסוי בבני אדם עם דגש על safety (כולל exclusion criteria והגדרת adverse events).
6. הערות נוספות.

הבסיס של השיטה: טרנספקציה של תאים על ידי mRNA

טרנספקציה של תאים הינה שיטה שבה מוחדר חומר גנטי (DNA או RNA) לתוך תא על ידי וקטור. טרנספקציה של DNA כבר קיימת שנים רבות בשימושים שונים, אולם טרנספקציה של RNA היא שיטה יחסית חדשה. RNA הוא חומר הרבה פחות יציב המתפרק בקלות, אך עדיין קיים בשימוש שנים רבות (Xu et al., 2020). יש עדיפות לטרנספקציה על ידי RNA מכמה סיבות: ראשית, בגלל העובדה שהוא בדרך כלל מתפרק במהירות, מדובר בשינוי זמני בתא ולא שינוי קבוע כפי שקורה בטרנספקציה של DNA שבה ישנה אינקורפורציה שלו לתוך הגנום של התא. נכון, שעלולה להיות הפיכה של RNA לDNA, כתוצאה מכך שיש לפעמים אנזים שיכול לעשות זאת גם בתאים של בני אדם (Berkhout et al., 1999) אך תהליך זה קורה לעיתים רחוקות. השיטה שפותחה מאפשרת שליטה מלאה על משך הזמן שבו ה-RNA יהיה קיים בתוך התא (Manuscript, 2011).

טרנספקציה של RNA בחיה השלמה

אפשר לבצע טרנספקציה בתאים בודדים במבחנה ואפשר גם לבצע טרנספקציה על ידי הזרקת של ה-RNA לחיות. הטרנספקציה יכולה להתרחש בתא ספציפי או במספר סוגי תאים, בהתאם לדרך ההזרקת של החומר. כאשר ההזרקת היא תת-עורית או תוך שרירית, תהיה טרנספקציה מקומית ולא רק סיסטמית. בהזרקת תוך ורידית תהיה טרנספקציה בעיקר של תאי הכבד (Pardi et al., 2015).

הקלות שבה ניתן לגרום לתא בתוך הגוף לבטא חלבון אחר, לזמן קצוב מראש, הפכה את הטכנולוגיה הזאת לטכנולוגיה מבטיחה כטיפול במחלות ובשלב מסוים גם כאופציה לחיסון שיתרונותיו: ייצור מהיר של חיסונים לנגיפים וחיידקים שונים ברגע שידוע המבנה הגנטי שלהם (Xu et al., 2020). דבר שיכול בעיקרון לקצר באופן משמעותי את הזמן הדרוש לפיתוח של חיסון במקרה של מגיפה.

חיסון ה-mRNA מביא לייצור החלבון הנגיפי על ידי תאי הגוף עצמם, מה שיחקה הדבקה אמיתית. אולם, בהדבקה הטבעית, הוירוס, כמו קורונה, נקשר לרצפטור (במקרה זה ACE2) ודרכו נכנס לתוך התא. בתוך התא הוא משתלט על הגרעין וגורם ליצירת החלבונים שלו, הנאזלים בתוך קפסולה ויוצאים מתוך התא להדבקת תאים נוספים. בשום שלב, אין ביטוי של חלבוני הנגיף על הממברנה של התא המודבק. (ראו איור 1) מתוך (Iqbal et al., 2020). הדבקת התא ב-mRNA של הנגיף מביאה לביטוי החלבון הנגיפי על ממברנות התאים.

הבעיות בשיטה זו, היא בהבאת תא בריא לבטא חלבון של נגיף שאותו הוא לא מבטא באופן הרגיל. מעבר לכך, ל-mRNA והמעטפת השומנית שמשתמשת כדי לייצב אותו ולאפשר חדירה שלו דרך הממברנה של התא, יש השפעות של adjuvant.

אין ספק שמדובר ברעיון חדשני ומבטיח. לאור זאת, נעשו במהלך העשור האחרון מספר מחקרים בעיקר בבע"ח, אך גם במספר קטן מאוד של מתנדבים בריאים לפיתוח של חיסון מהסוג הזה עבור נגיפים וחיידקים שונים (Xu et al., 2020) ולכן אין הבנה מעמיקה מה תהינה ההשלכות של ביטוי חלבון זר במקום שאינו אמור להתבטא.

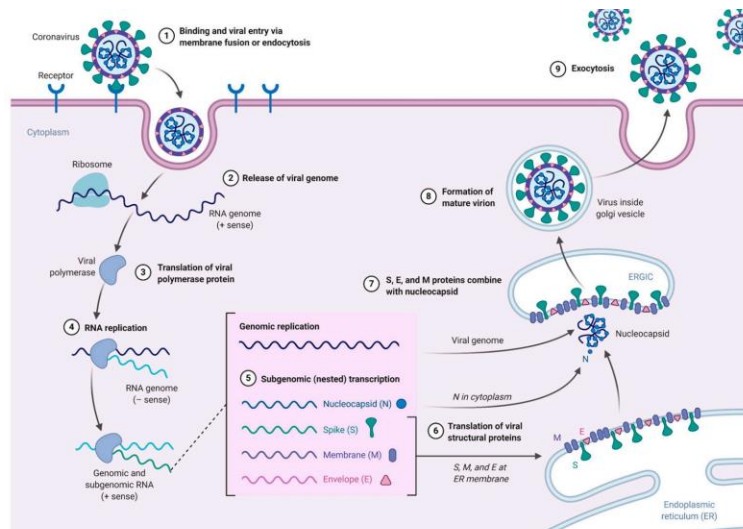


Fig. 2. Representation of endocytosis and exocytosis-based Coronavirus entry and exit to and from the host, respectively. The Figure was created with "BioRender.com" template and exported under the terms of premium subscription

איור 1

הטכנולוגיה שפותחה מאפשרת ל-RNA להיות יציב מספיק וגם לעבור אינטרנאליזציה לתוך התא. החסון מוזרק לתוך השריר, ומטרת החיסון שפותח על ידי מודרנה ופיזר היא לגרום לתאים של מערכת החיסון (dendritic cells ואחרים), הנמצאים ברקמת השריר לעבור טרנספקציה ולבטא את החלבון הנגיפי. אלא שהחדרת ה-RNA אינה ספציפית, והוא יכול לעבור אינטרנאליזציה לתאי החסון ולתאי השריר עצמם (Bhosle et al., 2018)(Camilleri et al., 2007). בנוסף, במצבי דלקת, תאי השרירים יכולים להפוך בעצמם לתאים מציגי אנטיגן (antigen presenting cells) (Marino et al., 2011) היכולים להפעיל את התגובה החסונית. מחקרים בעכברים הראו שהזרקה תוך שרירית גורמת לביטוי מקומי של החלבון כמו גם ביטוי סיסטמי כתוצאה ממעבר לבלוטות לימפה והדם (Hassett et al., 2019). כמו כן התפתח תהליך דלקתי משמעותי בתאי השריר הביא לנקרוזיס ושינויים אחרים בתאים (Hassett et al., 2019). כלומר, לא ניתן להיות בטוחים שחלק מה-RNA של הנגיף לא יגיע לתאי השריר ולהחדרה זו יש השפעות על התאים עצמם.

הסיכון האפשרי בטרנספקציה של תאי שריר

אם אכן יש טרנספקציה של תא שריר, אותו תא (בריא) יבטא את החלבון של הנגיף על הממברנה שלו לצידם של החלבונים הרגילים שלו. הרעיון שעומד בבסיסו של החיסון של פיזר ומודרנה הוא זהו החלבון של הנגיף שנמצא על הממברנה של התא על ידי מערכת החסון שיגרום להפעלת התאים של מערכת זו וליצירת נוגדנים המכוונים נגדו. בשלבים הראשונים הנוגדנים שיווצרו יזהו את החלבון הספציפי הזה. אולם, זהו החלבון על ידי מערכת החסון ותקיפתו והפיכת סביבת השריר לדלקתית יכולה להביא בהמשך לחשיפת חלבונים נוספים היכולים להיות מותקפים בהמשך על ידי מערכת החסון. המערכת החיסונית לא תייצר נוגדנים רק נגד חלבון אחד, אלא התגובה שלה תהפוך לפוליקלונאלית ולתקיפת חלבונים נוספים. אפשר לקוות שלא תהיה שום תגובה נגד חלבונים עצמיים, אבל לא ניתן לדעת שכך יקרה. כפי שהוכח כבר בטפולים אימוניים בסרטן, אחת הסכנות היא צירת נוגדנים נגד חלבונים עצמיים (June et al., 2017) כפי שניתן לראות באיור 2.

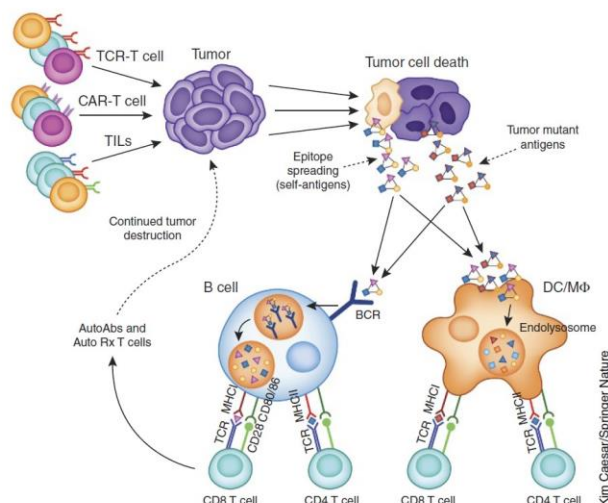


Figure 3 Potential mechanism of epitope spreading leading to autoimmunity. Top, T cells recognizing antigens (for example, neoantigens or antigens overexpressed on tumor cells) on tumor cells induce cytokine secretion and/or cytotoxic killing of tumor cells. This can also result in the death of nontransformed bystander cells. The antigens released by all cells in the environment are ingested by APCs (for example, dendritic cells, macrophages, and B cells), which migrate to the lymph nodes. Bottom, in the lymph nodes, these activated APCs can present tumor antigens as well as antigens from bystander cells, thereby priming a second wave of T cells that can re-enter the tissue and cause additional tumor destruction and off-target destruction of normal tissue. This, in turn, leads to autoimmunity. AutoAbs, autoantibodies. Auto RX, autoreactive.

איור 2

יצירת נוגדנים עצמיים נגד חלבונים שנמצאים על תא השריר אינה דבר קטן ערך. השריר הוא איבר חיוני לחיים. מעבר לתנועה וייצוב השלד יש לו גם תפקידים חשובים בויסות הורמונאלי ובפעילות של המערכת החיסונית. כל זה מתאפשר בעזרת אינטראקציה מורכבת של חלבונים ממברנאליים עם חלבונים נוספים (ראה מאמר סקירה (Towler et al., 2004)). ניתן לראות את החשיבות של חלק מהחלבונים האלה ואת המורכבות שלהם באיור 3. יצירת נוגדנים נגד אחד החלבונים הממברנאליים שנמצאים בסמיכות לחלבון הקורונה עלולה להביא לתופעות לוואי שונות כמו למחלת שרירים פרוגרסיבית שביטוייה יהיו מאוד קלים בהתחלה. לדוגמה, חסר מולד של חלבון dystrophin גורם למחלת Duchenne muscular dystrophy. הילדים שסובלים מהמחלה הזאת נולדים ומתפתחים באופן כמעט לחלוטין תקין והביטויים הקליניים המשמעותיים מופיעים רק לאחר מספר שנים. גם מחלות קלות יותר כמו מיאסטניה גראביס לא יתבטאו בהכרח באופן מיידי, יש גם מחקרים שמראים שיתכן ומחלה כמו ALS מקורה בנוגדנים עצמיים נגד חלבוני שריר.

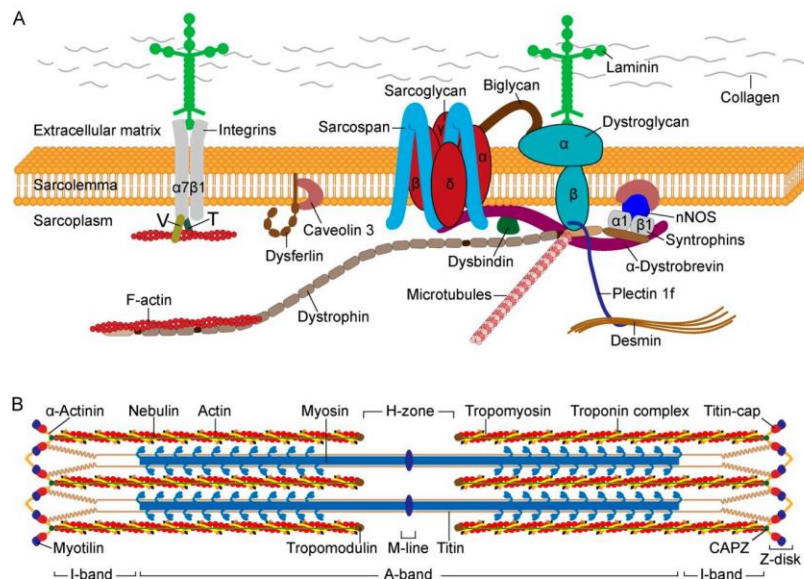


Figure 1. **Sarcolemmal proteins and sarcomere structure.** (A) The DAPC is a multimeric protein complex that connects the intracellular cytoskeleton of a myofiber to the ECM, which is composed of laminin, collagen, and other proteins. The muscle-specific laminin is composed of $\alpha 2$, $\beta 1$, and $\gamma 1$ chains. The $\alpha 2$ subunit directly interacts with glycosylated α -dystroglycan, which in turn interacts with the transmembrane β -dystroglycan. The dystrophin protein has four functional domains including the N-terminal, a long middle rod, cysteine-rich, and C-terminal domains. The central rod domain consists of 24 spectrin-like repeats arranged head-to-tail and interspersed by four flexible hinges. The N-terminal and the spectrin-like repeats bind to F-actin of the cytoskeleton, but not to the α -actin of thin sarcomeric filaments. The cysteine-rich domain binds to β -dystroglycan and the adjacent C-terminal domain binds to α -dystrobrevin and syntrophin. The cytolinker protein plectin binds β -dystroglycan and dystrophin and connects desmin IFs with the DAPC. Microtubules also interact with dystrophin. The four subunits of the sarcoglycan complex interact with each other and with the transmembrane protein sarcospan. The small leucine-rich repeat proteoglycan biglycan in the ECM binds to α - and γ -sarcoglycan and α -dystroglycan. Syntrophins bind to dystrophin, α -dystrobrevin, nNOS, and caveolin-3. The $\alpha 7\beta 1$ integrin dimer binds laminin extracellularly and actin intracellularly via the vinculin (V) and talin (T) proteins. (B) The basic contractile unit of skeletal muscle, the sarcomere, is composed of thin and thick filaments predominantly composed of actin and myosin, respectively. Thin filaments of adjacent sarcomeres are anchored at the Z-disk, which defines the lateral borders of the sarcomere. Myosin has a long, fibrous tail and a globular head, which interacts with actin to produce muscle contraction.

איור 3

בטכנולוגיות הקיימות היום קל מאוד גם לבדוק האם נוצרו נוגדנים נגד תאי השריר בחיות מעבדה או בני אדם שקיבלו את החיסון. ניתן להדגיר את הסרום שלהם אחרי סימון פלורוסנטי עם תאי שריר ולראות האם יש סימון של אחד או יותר מהחלבונים (Kufukihara et al., 2019). ממה שראינו בסקירת הספרות שעשינו, בדיקה כזאת לא נעשתה. יתרה מכך, במחקר שפורסם ב NEJM על פרימאטים, נבדק כי הייתה תגובה פוליקלונאלית חזקה לחלבון ה spike של הנגיף, אך אין שום ציון של בדיקת נוגדנים נגד חלבוני השריר, כפי שהיה מתבקש לאור האמור לעיל (Corbett et al., 2020). חשוב להבין שדי בכך שרק אחוז קטן מהאוכלוסייה יפתח נוגדנים כאלה כדי לגרום לתחלואה ונכות קשה ואולי אף תמותה למספר עצום של אנשים ברחבי העולם.

סיכונים אפשריים נוספים:

כמו בכל תרופה או חומר זר שמוחדר לגוף קיימת גם סכנה לתגובות אלרגיות שעלולות להיות מסכנות חיים. וכמובן, ייתכנו גם סיכונים אחרים שגם אנחנו לא חושבים עליהם. צריך לזכור שלא מעט טכנולוגיות רפואיות ולא רפואיות שנכנסו לשימוש התגלו לאחר שנים כמזיקות או מסוכנות לאדם או לסביבה. ביניהן: חומרי הדברה כמו DDT,

ניסויים קליניים של מודרנה

כעת נעבור לניסויים הקליניים שפורסמו בספרות הרפואית. נתייחס בעיקר למחקר של מודרנה שפורסם ב NEJM, () אך הדברים נכונים כנראה גם למחקר של פייזר.

בניסוי קליני מבוקר יש שתי זרועות: האחת שמקבלת את תרופת הניסוי, לעיתים במינונים שונים והשנייה שמקבלת הזרקת של נוזל בקורת (סליין, כדי לוודא שתופעות הלוואי שנצפו אכן משניות לחיסון והיעילות של החיסון גבוהה יותר מזו של הזרקת דמה. כל מחקר קליני שנעשה היום בעולם מתפרסם באתר של clinical trials. Gov ופתוח לכל מי שרוצה לראות את פרטיו. הדברים החשובים במחקר הם: איך מוגדרת יעילות והאם יש לה משמעות קלינית, מי מוכלל בניסוי ומי מוצא ממנו inclusion and exclusion criteria, מה משך המעקב ומה הפרמטרים שאחריהם עוקבים, מה הקריטריונים להפסקת המחקר עקב סיכון בלתי סביר למשתתפים. הפרטים החשובים בפרוטוקול של המחקר של מודרנה הם exclusion של כל מי שהייתה לו תגובה לחיסון, תגובה אלרגית, מחלה אוטואימונית או תרופות שמדכאות את מערכת החיסון.

בפרוטוקול המחקר מצויין גם שהפסקת המחקר תיעשה במידה ויהיה אפילו חולה אחד עם תגובה קשה serious adverse event שתהיה קשורה לתרופת המחקר. על פניו מדובר בקריטריון מחמיר, אלא שלא כתוב בשום מקום לפי מה תיעשה ההחלטה לגבי הקשר לתרופת המחקר. בכל מחקר קליני יש צורך לדווח על כל אירוע רפואי שקרה לחולה (למשל נפילת לבנה על ראשו כאשר הלך ברחוב, שהצריכה אשפוז), לכן יש גם אופציה לציין האם לדעת החוקר האירוע הזה היה קשור או לא קשור לתרופת המחקר. נחזור לסוגיה זו בהמשך.

תוצאות המחקר (Jackson et al., 2020) נעשה על מתנדבים בריאים בגילאי 18-55. ניתן להסיק מאמר זה שהחיסון היה אפקטיבי ובטוח לחלוטין. מחברי המאמר מציינים שלא היה אף מקרה של תגובה בחומרה קשה ושרוב התגובות היו קלות וחולפות. גם עיון בחומר הנלווה לא מצביע על בעייה מדאיגה.

אלא שכאשר מסתכלים על הנתונים של דיווחי ה adverse events מסתבר שבכל הקבוצות היו 2% של מקרים בדרגה 3. ככלל בכל הקבוצות בין 50-70% מהתגובות דווחו כבלתי קשורות לחיסון. גם עיון בטבלאות המצורפות לא סייע לנו להבין לפי מה הוחלט שאחוז כל כך גבוה של תגובות (שחלקן בדרגה 3) אינו קשור לתרופת המחקר.

בנוסף, מאחר ואחד החששות, כפי שצינו קודם, הוא פיתוח של נוגדנים נגד תאי השריר, חשוב להתייחס גם לתגובות קלות יחסית שקשורות בשרירים: כמו חולשת שרירים, קושי בנשימה במאמץ, כאבי שרירים מפושטים. מסתבר שבכל הקבוצות היו לא מעט תגובות מסוג זה, אך לא היתה התייחסות מיוחדת לכך במאמר או בדיווח של adverse events. וגם, לא נבדקה האפשרות של יצירת נוגדנים נגד תאי השריר. מה שעוד מפתיע ולא מקובל הוא שהניסוי בפרוימאטים נעשה במקרה זה אחרי שנעשה ניסוי בבני אדם. ייתכן והייתה לכך סיבה טובה, אך חשוב שתהיה התייחסות לכך, שכן עד היום לא היה אישור לפאזה ראשונה של תרופה ביולוגית, ללא תוצאות של מחקרי יעילות ובטיחות בפרוימאטים. כלאמר, כבר בפאזה הראשונה של הניסויים היו מספר דברים מדאיגים שאנחנו חושבים שדורשים התייחסות ומתן הסבר מניח את הדעת.

בנושא היעילות לא נרחיב הרבה, אך נציין שכאשר המספרים המרשימים של 95% יעילות עוברים תרגום ל numbers needed to treat כלומר מספר החולים שצריכים לקבל את הטיפול כדי להשיג תוצאה קלינית אצל חולה אחד מסתבר ש 300 חולים צריכים לקבל את החיסון (עם כל הסיכונים הכרוכים בו) כדי למנוע מקרה אחד. בנוסף, התוצאה הקלינית שהושגה במחקרים שנעשו עד כה היא מניעת מחלה קלה-בינונית. כלומר המחקרים עד כה לא הראו על ירידה באישפוזים, ירידה בתמותה או ירידה בסיבוכים ארוכי טווח של הזיהום בקורונה. או במילים אחרות, התוצאות של המחקרים (ולא מה שהיינו רוצים לקוות שאולי יקרה) הן שמתן החיסון ל-300 אנשים מונע מקרה אחד של מחלה קלה-בינונית בקורונה.

לסיכום: מדובר בטכנולוגיה חדשה שמבוססת על טרנספקציה של תאים *in vivo* שלא נוסתה עד כה באופן משמעותי על בני-אדם. הטכנולוגיה בהחלט נראית מבטיחה, אך לא ניתן לשלול אפשרות של תופעות לוואי וסיכונים משמעותיים לטווח הבינוני והארוך. ניסיון העבר (Kohn et al., 2003) מלמד שטכנולוגיות חדשות שמבוססות על החדרת חומר גנטי לתאים, עלולות להביא לתוצאות קשות, בלתי צפויות מאוחרות (אחרי מספר שנים).

העלינו אפשרות, שאינה בלתי סבירה לסיבוך אפשרי כזה. ייתכנו גם סיכונים אחרים שגם אנחנו לא צופים אותם. מתן החיסון למיליוני אנשים בישראל כמתוכנן עלול להביא לפגיעה קשה ביותר. אנחנו חושבים, לכן, שיש לנקוט משנה זהירות ולתת את החיסון רק למספר מוגבל של אנשים תוך מעקב במשך מספר שנים. יש להימנע ממתן החיסון לאנשים שהסיכון שלהם לחלות בצורה קשה (במידה ויידבקו בקורונה) קטן ביותר וגם יש להימנע מהפעלת לחץ (בצורה של סנקציות כאלה או אחרות) כל עוד לא הוכחה בטיחותם של החיסונים האלה מעבר לכל ספק.

רשימת ספרות:

- Berkhout, B., Jebbink, M., & Zsíros, J. (1999). Identification of an Active Reverse Transcriptase Enzyme Encoded by a Human Endogenous HERV-K Retrovirus. *Journal of Virology*, 73(3), 2365–2375. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.3.2365-2375.1999>
- Bhosle, S. M., Loomis, K. H., Kirschman, J. L., Blanchard, E. L., Vanover, D. A., Zurla, C., Habrant, D., Edwards, D., Baumhof, P., Pitard, B., & Santangelo, P. J. (2018). Unifying *in vitro* and *in vivo* IVT mRNA expression discrepancies in skeletal muscle via mechanotransduction. *Biomaterials*, 159, 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.01.010>
- Camilleri, A. a, Willmann, R., Sadasivam, G., Lin, S., Rüegg, M. a, Gesemann, M., & Fuhrer, C. (2007). Tyrosine phosphatases such as SHP-2 act in a balance with Src-family kinases in stabilization of postsynaptic clusters of acetylcholine receptors. *BMC Neuroscience*, 8, 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-46>
- Cherkasova, E. A., Korotkova, E. A., Yakovenko, M. L., Ivanova, O. E., Ereemeeva, T. P., Chumakov, K. M., & Agol, V. I. (2002). Long-Term Circulation of Vaccine-Derived Poliovirus That Causes Paralytic Disease. *Journal of Virology*, 76(13), 6791–6799. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.13.6791-6799.2002>
- Corbett, K. S., Flynn, B., Foulds, K. E., Francica, J. R., Boyoglu-Barnum, S., Werner, A. P., Flach, B., O'Connell, S., Bock, K. W., Minai, M., Nagata, B. M., Andersen, H., Martinez, D. R., Noe, A. T., Douek, N., Donaldson, M. M., Nji, N. N., Alvarado, G. S., Edwards, D. K., ... Graham, B. S. (2020). Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *New England Journal of Medicine*, 383(16), 1544–1555. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024671>
- Hassett, K. J., Benenato, K. E., Jacquinet, E., Lee, A., Woods, A., Yuzhakov, O., Himansu, S., Deterling, J., Geilich, B. M., Ketova, T., Mihai, C., Lynn, A., McFadyen, I., Moore, M. J., Senn, J. J., Stanton, M. G., Almarsson, Ö., Ciaramella, G., & Brito, L. A. (2019). Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 15(April), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.013>
- Iqbal, H. M. N., Romero-Castillo, K. D., Bilal, M., & Parra-Saldivar, R. (2020). The emergence of novel-coronavirus and its replication cycle - An overview. *Journal of Pure and Applied*

Microbiology, 14(1), 13–16. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.03>

- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., McCullough, M. P., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., Pruijssers, A. J., McDermott, A., Flach, B., Doria-Rose, N. A., Corbett, K. S., Morabito, K. M., O'Dell, S., Schmidt, S. D., Swanson, P. A., ... Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
- June, C. H., Warshauer, J. T., & Bluestone, J. A. (2017). Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nature Medicine*, 23(5), 540–547.
<https://doi.org/10.1038/nm.4321>
- Kohn, D. B., Sadelain, M., & Glorioso, J. C. (2003). Occurrence of leukaemia following gene therapy of X-linked SCID. *Nature Reviews Cancer*, 3(7), 477–488.
<https://doi.org/10.1038/nrc1122>
- Kufukihara, K., Watanabe, Y., Inagaki, T., Takamatsu, K., Nakane, S., Nakahara, J., Ando, Y., & Suzuki, S. (2019). Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-41730-z>
- Manuscript, A. (2011). *of expression duration*. 239(7), 2034–2040.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.22344.A>
- Marino, M., Scuderi, F., Provenzano, C., & Bartoccioni, E. (2011). Skeletal muscle cells: From local inflammatory response to active immunity. *Gene Therapy*, 18(2), 109–116.
<https://doi.org/10.1038/gt.2010.124>
- Pardi, N., Tuyishime, S., Muramatsu, H., Kariko, K., Mui, B. L., Tam, Y. K., Madden, T. D., Hope, M. J., & Weissman, D. (2015). Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *Journal of Controlled Release*, 217, 345–351.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>
- Passaro, G., Soriano, A., & Manna, R. (2014). Vaccines and Autoimmunity: Meningococcal Vaccines. *Vaccines and Autoimmunity*, 185–190.
<https://doi.org/10.1002/9781118663721.ch19>
- Towler, M. C., Kaufman, S. J., & Brodsky, F. M. (2004). Membrane traffic in skeletal muscle. *Traffic*, 5(3), 129–139. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2003.00164.x>
- Vadalà, M., Poddighe, D., Laurino, C., & Palmieri, B. (2017). Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA Journal*, 8(3), 295–311. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0101-y>
- Xu, S., Yang, K., Li, R., & Zhang, L. (2020). Mrna vaccine era—mechanisms, drug platform and clinical prospection. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 18).
<https://doi.org/10.3390/ijms21186582>

קראתי את נייר העמדה ואני מסכימה עם מה שכתוב בו (שם, תפקיד)

חיסון קורונה, תופעת ADE

מחלת נגיף קורונה 2019 (ידועה גם בשם מחלת הקורונה; באנגלית: Coronavirus disease 2019 ובקיצור COVID-19, קרי: קוביד-19) היא מחלה זיהומית, הפוגעת בבני אדם ונגרמת על ידי הנגיף SARS-CoV-2, מתת-משפחת נגיפי קורונה. המחלה התפרצה לראשונה בוואן, בירת מחוז חוביי שבסין בשנת 2019. דהיום מספר הנפטרים בישראל מהמחלה מתקרב בעת כתיבת מכתב זה כמעט ל-3000. ברור מאילו שחיסון נגד נגיף הקורונה הוא מטרה חשובה ונעלה. השאלה המרכזית הנשאלת כעת לאחר אישור החיסונים של פייזר ומודרנה האם זה הפתרון המיוחל? או שאנחנו עלולים להיות במצב בו החיסון עצמו יגרום לנזק גבוה יותר, מאשר הנגיף עצמו.

כלל ידוע ברפואה הוא דבר ראשון לא לגרום נזק למטופל. כלל שני אשר ידוע הוא העניין של תועלת מול סיכון. אם ניקח אחוזי תמותה לפי גיל ומחלות רקע אזי הקבוצה היחידה בה חיסון כלשהו יכול לשנות לטובה את המצב זה אוכלוסיית הקשישים ואלו אשר עם מחלות רקע מרובות. לכל הקבוצות האחרות באוכלוסייה אין שום משמעות קלינית לחיסון עצמו. כי אצלם התמותה והסיבוכים מהמחלה מאד נמוכים. לדוגמא: אנחנו לא נותנים חיסון לשלבקת חוגרת לאנשים צעירים כי אין טעם בכך. אנחנו כן ניתן למי שיש לו מחלות רקע או גיל.

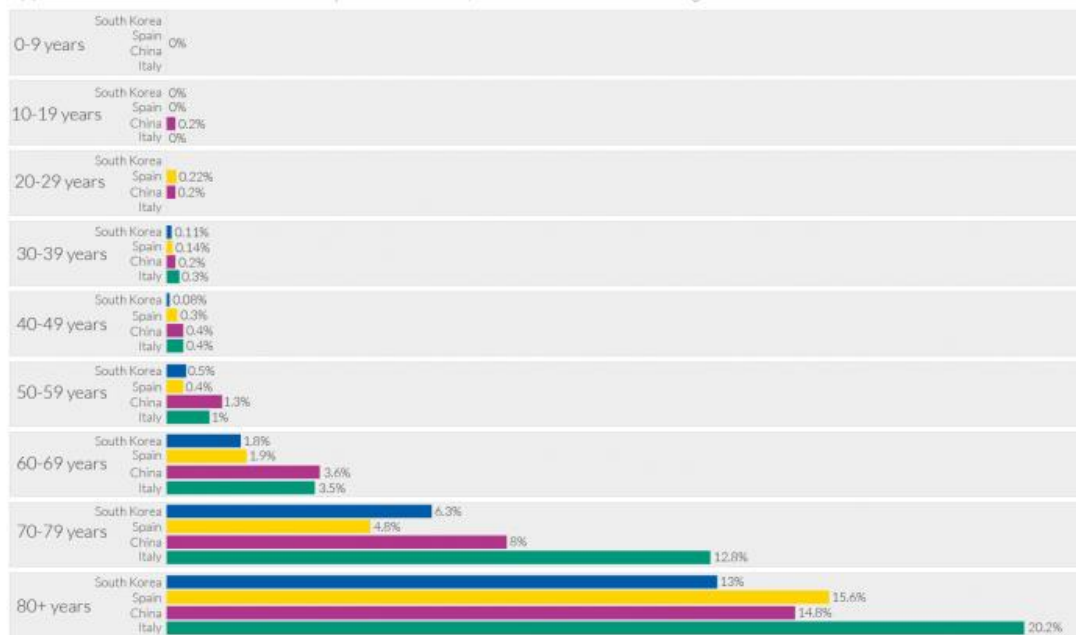
Coronavirus: case fatality rates by age

Case fatality rate (CFR) is calculated by dividing the total number of confirmed deaths due to COVID-19 by the number of confirmed cases.

Two of the main limitations to keep in mind when interpreting the CFR:

(1) many cases within the population are unconfirmed due to a lack of testing.

(2) some individuals who are infected will eventually die from the disease, but are still alive at time of recording.



Note: Case fatality rates are based on confirmed cases and deaths from COVID-19 as of: 17th February (China); 24th March (Spain); 24th March (South Korea); 17th March (Italy).

Data sources: Chinese Center for Disease Control and Prevention (CCDC); Spanish Ministry of Health; Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC).

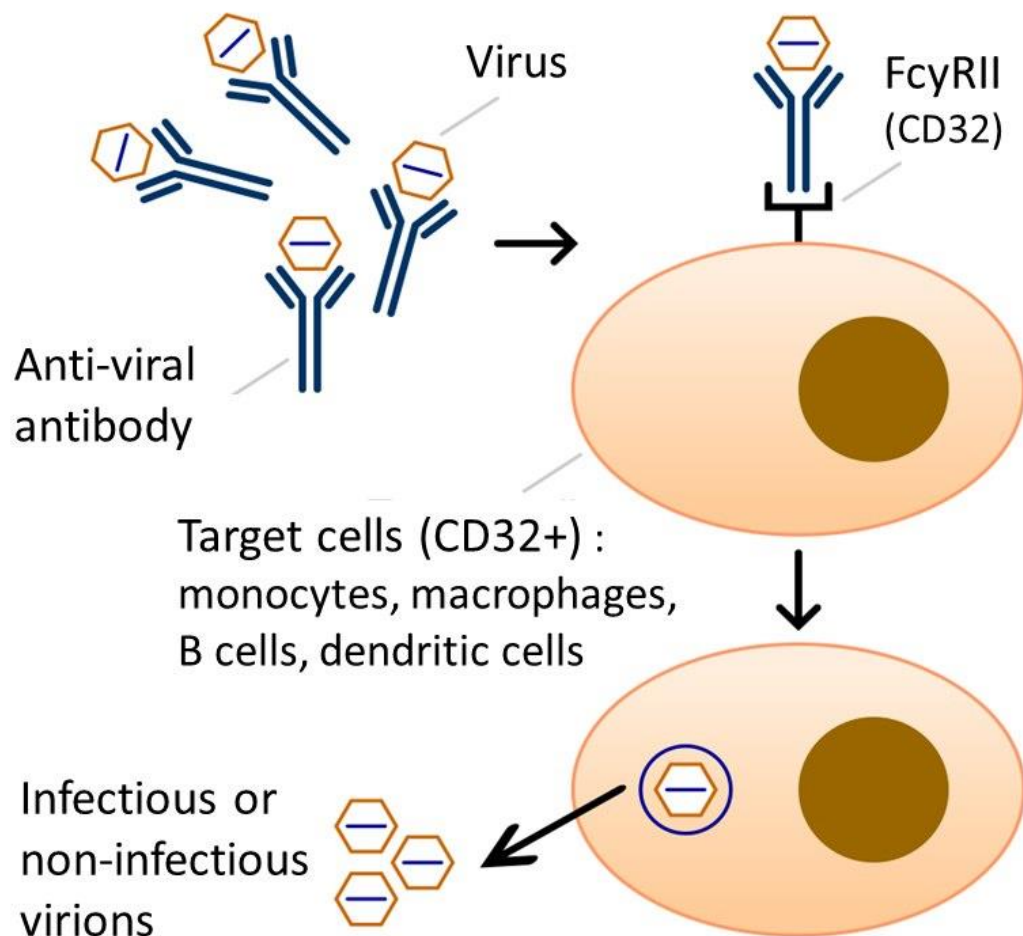
Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA.

OurWorldinData.org - Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

הטענה של אלו אשר בעד נתינת חיסון לאוכלוסייה הכללית היא שמתן חיסון לכל האוכלוסייה יוריד מספר נדבקים ואז בדרך הזאת נגיע לחיסון עדר ומשם הגנה על הקשישים. לכאורה רעיון מעולה ואידאלי, אבל ההיסטוריה רצופה ברעיונות מעולים ונעלים אשר הובילו בסופו של דבר לאסונות קולוסאליים.

תגובת ADE (Antibody-dependent enhancement (ADE)). זוהי תופעה מוכרת לכל מי שעוסק בפיתוח של חיסונים במיוחד בפיתוח חיסונים לנגיפי הקורונה השונים.



מדובר בתופעה שבה הגוף מייצר נוגדן נגד הנגיף, הנגיף בתגובה מתחבר לנוגדן, עושה איתו קומפלקס ומשם הוא מדביק את התאים וגורם למעשה למחלה חמורה יותר. הסיבה המרכזית לכישלון של חיסונים לנגיפי הקורונה למיניהם בעבר קשורה חד משמעית לתופעה הזאת.

ב2003 כאשר נגיף הסארס פרץ לעולם, החל מרוץ ליצירה של חיסון אפקטיבי, ב2005 הקבוצה מאוקספורד הראתה חיסון אפקטיבי בקופים. החיסון דווח כבטוח, הנוגדנים היו ברמה גבוהה והקופים הדגימו גם מקדם בטיחות גבוה והכל נראה מבטיח ויפה. "יש פתרון לסארס", אלא מה במחקרים יותר מאוחרים כאשר אותם קופים מחוסנים נחשפו לוירוס הפראי שקצת שונה מוירוס המעבדה אקפט ADE, נכנס לפעולה והקופים המחוסנים התפגרו אחד אחרי השני. כמובן שהחיסון לסארס נעצר ולא עבר לשלב הקליני בבני אדם. מה שהתברר היה שחיסון עצמו לאיזור הספייק גרם לקופים המחוסנים להיות הרבה יותר פגיעים מהקופים הלא מחוסנים כאשר וריאנט קצת שונה של הנגיף בא איתם במגע. בהמשך נעשו מחקרים רבים על מודלים של חיות שונות שהדגימו פעם אחר פעם את התופעה הזאת.

הטבלה הבאה מסכמת את כל הניסויים שנעשו בעבר והמודלים השונים של החיסונים בקורונות למיניהם ומה קרה לחיות המחוסנות. וכיצד תופעת ADE נראתה בשטח.

Virus	Animal	Vaccine type	Vaccination	Protective	Immuno-pathology	Ref.
-------	--------	--------------	-------------	------------	------------------	------

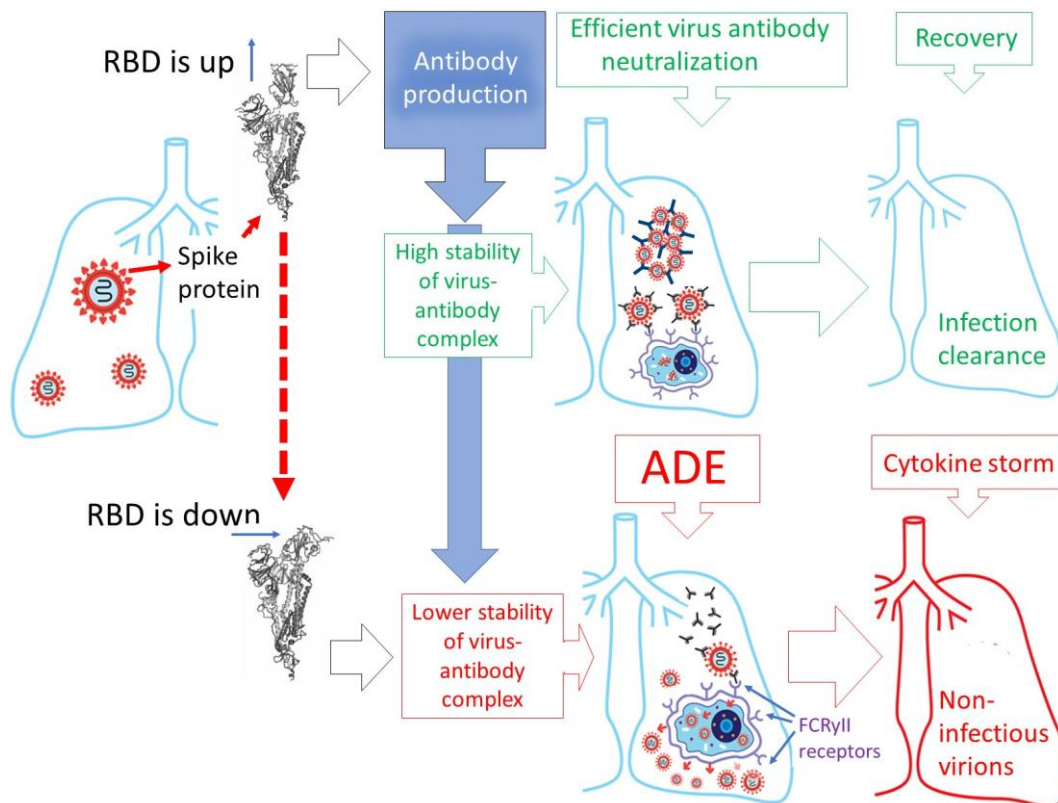
MERS-CoV	Mice	Whole Inactivated Virus	No Adjuvant	Yes	Yes	[99]	
			Alum	Yes	Yes		
			MF59	Yes	Yes		
		Adenovirus Vector	S1	Yes	Pulmonary perivascular hemorrhage	[100]	
			S1 + CD40L	Yes	No		
SARS-CoV	Mice	Whole Inactivated Virus	No Adjuvant	Yes	Th2-type immunopathology with prominent eosinophil lung infiltration	[92][101][102] 1	
			Alum	Yes	Th2-type immunopathology with prominent eosinophil lung infiltration	[101][103][92] 1	
			TLR agonist	Yes	Mild	[101]	
			delta inulin adjuvant [104] 1	Yes	No	[102]	
			No Adjuvant – Aged Mice	Partial	Yes	[103]	
			Alum – Aged Mice				
		DNA vaccines	These vaccines are described in a separate review				[96]
		Venezuelan Equine	S protein				

		Encephalitis Vector				
			Young mice	Yes	No	[105]
			Aged mice	Partial		
			N protein			
			Young mice	No	Yes	[105]
			Aged mice			
			S + N protein			
			Young mice	Yes	Mild	[105]
			Old mice	No		
		Recombinant Vaccinia Virus Vector	S protein	Yes	No	[69]
			N Protein	No	Yes	
			S + N Protein	Yes	Yes	
			E, M	No	No	
		Variable Virus vectors	More vaccines are described in a separate review			[96]
		Virus Like Particle	Alum	Yes	No	[106]
		Subunit	S protein			
			No Adjuvant	Yes	Yes	[92] [102]
			Alum			

			Delta inulin adjuvant	Yes	No	[102]
			TLR agonist	Yes	No	[107]
			S1 RBD			
			hFCA Adjuvant	Yes	No	[108]
			Proteins	More vaccines are described in a separate review		[96]
Ferret	Whole Inactivated Virus	No adjuvant	Infection delay, multiple organ damage	Not clear	[109]	
		Alum				
	Adenovirus Vector	S + N protein				
		Intra-nasal	Infection delay, multiple organ damage	Not clear	[109]	
		Intra-muscular				
	Modified Vaccinia Virus Ankara Vector	S protein	Partial	Liver damage	[97]	
	Hamster	Live Attenuated Virus		Yes	Mild	[110]
Whole Inactivated Virus		No Adjuvant	Yes	Mild	[111]	
		AS01	Yes	Mild		
		Subunit	S protein trimer			

			No Adjuvant	Yes	No	[85]
			Alum	Yes	No	
	Non Human Primate	Modified Vaccinia Virus Ankara Vector	S protein	Yes	Acute lung injury	[36]
		Whole Inactivated Virus		No	No	[95]
		B-cell peptide-epitopes	Three peptides from Spike protein (S471-503, S604-625, and S1164-1191)	Yes	No	[33]
			One peptide from Spike protein (S597-603)	No	Yes	

התמונה הבאה ממחישה את הסכנה של התופעה גם בקוביד 19



This graphic illustration was designed and created by Olga Zolotuchina, Olga Matveeva, Anastasya Anashkina and Yuri Nechipurenko

לסיכום: במצב הנוכחי כאשר החיסונים המדוברים לא עברו את כל התהליך הבטיחותי כנדרש. וקבלת האישור מה FDA למעשה היא מותנית ורק זמנית כחיסון חירום בלבד. נשאלת השאלה של תועלת מול סיכון. ברור מאליו שכן יש צורך במציאת חיסון כפתרון. אבל יש כאן סכנה די רבה. נניח נחסן את כלל האוכלוסייה, ואז בשנה הבאה הנגיף, כמו שנגיפי קורונה נוהגים לעשות יעשה מוטציה. לא רק שהחיסון יוגדר כלא יעיל. אלא אנחנו עלולים לסכן אוכלוסיות שכעת לא במצב של סכנה, קרי ילדים, צעירים ואחרים, להיות במצב בו החיסון יגרום להם להיות פגיעים הרבה יותר לאחר קבלת החיסון. מכיוון שהחיסון בקבוצות הללו לא יוריד תמותה כי אין למעשה תמותה בקבוצות הגיל הללו. יכול להיווצר מצב פרדוקסלי שבו צעירים אשר יקבלו את החיסון, כאשר יפגשו וירוס פראי, בדיעבד ממצב של מסוכנות אפסית, נגיע למצב של מסוכנות גבוהה. האם משהוא יקח אחריות על כך אם זה יקרה? האם נסכן מיליוני צעירים וצעירות בישראל במשהוא שעלול להביא לתוצאה הרבה יותר חמורה מאשר אם נניח הם יחלו בקורונה?

לגבי קבוצות גיל מאוחרות יותר קרי קשישים, ואנשים עם מחלות רקע, בגלל שבהם כן יש מצב לסכנה מהנגיף אזי בשיקול רווח מול סיכון כן יש, כאן ורק כאן תועלת ממשית.

יש לציין כי לגבי אוכלוסיית הקשישים – לא ברור אם הנסיינים מהדאטה במחקר של פיזר או מודרנה כמה מהם הגיבו או לא הגיבו לחיסון. דבר שמצריך ביקורת נוספת או הבהרה ברורה לגבי הנושא.

דבר נוסף שחייב ברור הוא שהחיסונים המדוברים הם טכנולוגיה חדשנית שמעולם לא נוסתה בבני אדם, לכן יש צורך בזמן נוסף לוודא שהיא באמת בטוחה כמו שהמפתחים טוענים שהיא.

כרופאים המטרה שלנו קודם להציל חיים ולמנוע מוות מיותר, לפי דעתי כל זמן שהנושא של ADE לא נחקר כיאות, וזה דורש זמן ומחקרים נוספים עלידי קבוצות מחקר שלא קשורות לחברות התרופות. אין צורך לסכן אוכלוסייה שלמה שברור מאליו לא נמצאת בסיכון ממשי לגניף.

הכותב הינו רופא מיון בכיר עם מומחיות ברפואה פנימית, כעת עובד כרופא מיון בכיר בבית חולים לניאדו. רקע מחקרי של שמונה שנים בתחום הוירולוגיה. באוניברסיטת וושינגטון וסטנפורד כפוסט דוקטורט | Senior Fellow.

ד"ר ציוני רפאל

References

1. ^{a b c} Tirado SM, Yoon KJ (2003). "Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease". *Viral Immunology*. **16** (1): 69–86. doi:10.1089/088282403763635465. PMID 12725690.
2. ^{a b} Wilder-Smith A, Hombach J, Ferguson N, Selgelid M, O'Brien K, Vannice K, et al. (January 2019). "Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine". *The Lancet. Infectious Diseases*. **19** (1): e31–e38. doi:10.1007/978-981-15-1045-8_2. ISBN 978-981-15-1044-1. PMC 7119964. PMID 30195995.
3. ^{a b c} Bournazos S, Gupta A, Ravetch JV (October 2020). "The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement". *Nature Reviews. Immunology*. **20** (10): 633–643. doi:10.1038/s41577-020-00410-0. PMID 32782358. S2CID 221108413.
4. ^{a b c} Kulkarni, Ruta (2019-11-05). "Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections". *Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases*: 9–41. doi:10.1007/978-981-15-1045-8_2. ISBN 978-981-15-1044-1. PMC 7119964.
5. ^a Iwasaki A, Yang Y (June 2020). "The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19". *Nature Reviews. Immunology*. **20**(6): 339–341. doi:10.1038/s41577-020-0321-6. PMC 7187142. PMID 32317716.
6. ^{a b c d e} Ricke D, Malone RW (2020). "Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE)". SSRN Working Paper Series. doi:10.2139/ssrn.3546070. ISSN 1556-5068. S2CID 216395996.
7. ^a Tay MZ, Wiehe K, Pollara J (2019). "Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis in Antiviral Immune Responses". *Frontiers in Immunology*. **10**: 332. doi:10.3389/fimmu.2019.00332. PMC 6404786. PMID 30873178.
8. ^a Smatti, Maria K.; Al Thani, Asmaa A.; Yassine, Hadi M. (2018-12-05). "Viral-Induced Enhanced Disease Illness". *Frontiers in Microbiology*. **9**: 2991. doi:10.3389/fmicb.2018.02991. ISSN 1664-302X. PMC 6290032. PMID 30568643.
9. ^a de Alwis R, Williams KL, Schmid MA, Lai CY, Patel B, Smith SA, et al. (October 2014). "Dengue viruses are enhanced by distinct populations of serotype cross-reactive antibodies in human immune sera". *PLOS Pathogens*. **10** (10): e1004386. doi:10.1371/journal.ppat.1004386. PMC 4183589. PMID 25275316.
10. ^a Khandia R, Munjal A, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Malik YS, et al. (2018). "Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus

- Infection*". *Frontiers in Immunology*. **9**: 597. doi:10.3389/fimmu.2018.00597. PMC 5925603. PMID 29740424.
11. ^ Plotkin S, Orenstein W (2012). "Yellow fever vaccine". *Vaccines* (6 ed.). Amsterdam: Elsevier. pp. 870–968. ISBN 9781455700905.
 12. ^ Jump up to:^{a b c d} Takano T, Yamada S, Doki T, Hohdatsu T (June 2019). "Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route". *The Journal of Veterinary Medical Science*. **81** (6): 911–915. doi:10.1292/jvms.18-0702. PMC 6612493. PMID 31019150.
 13. ^:^{a b c d e f} Yip MS, Leung NH, Cheung CY, Li PH, Lee HH, Daëron M, et al. (May 2014). "Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus". *Virology Journal*. **11** (1): 82. doi:10.1186/1743-422X-11-82. PMC 4018502. PMID 24885320.
 14. ^ Winarski KL, Tang J, Klenow L, Lee J, Coyle EM, Manischewitz J, et al. (July 2019). "Antibody-dependent enhancement of influenza disease promoted by increase in hemagglutinin stem flexibility and virus fusion kinetics". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **116** (30): 15194–15199. doi:10.1073/pnas.1821317116. PMC 6660725. PMID 31296560.
 15. ^ Füst G (1997). "Enhancing antibodies in HIV infection". *Parasitology*. 115 Suppl (7): S127-40. doi:10.1017/s0031182097001819. PMID 9571698.
 16. ^ Jump up to:^{a b} Janoff, E. N.; Wahl, S. M.; Thomas, K.; Smith, P. D. (September 1995). "Modulation of human immunodeficiency virus type 1 infection of human monocytes by IgA". *The Journal of Infectious Diseases*. **172**(3): 855–858. doi:10.1093/infdis/172.3.855. ISSN 0022-1899. PMID 7658082.
 17. ^ Jump up to:^{a b} Kozlowski, P. A.; Black, K. P.; Shen, L.; Jackson, S. (1995-06-01). "High prevalence of serum IgA HIV-1 infection-enhancing antibodies in HIV-infected persons. Masking by IgG". *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950). **154** (11): 6163–6173. ISSN 0022-1767. PMID 7751656.
 18. ^ van Erp EA, van Kasteren PB, Guichelaar T, Ahout IM, de Haan CA, Luytjes W, et al. (November 2017). "In Vitro Enhancement of Respiratory Syncytial Virus Infection by Maternal Antibodies Does Not Explain Disease Severity in Infants". *Journal of Virology*. **91** (21). doi:10.1128/JVI.00851-17. PMC 5640862. PMID 28794038.
 19. ^ Osiowy C, Horne D, Anderson R (November 1994). "Antibody-dependent enhancement of respiratory syncytial virus infection by sera from young infants". *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. **1** (6): 670–7. doi:10.1128/CDLI.1.6.670-677.1994. PMC 368388. PMID 8556519.
 20. ^ Gimenez HB, Chisholm S, Dorman J, Cash P (May 1996). "Neutralizing and enhancing activities of human respiratory syncytial virus-specific antibodies". *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. **3** (3): 280–6. doi:10.1128/CDLI.3.3.280-286.1996. PMC 170331. PMID 8705669.
 21. ^ Porterfield, James S.; Cardoso, M. Jane (1984), Notkins, Abner Louis; Oldstone, Michael B. A. (eds.), *Host Range and Tissue Tropisms: Antibody-Dependent Mechanisms*, *Concepts in Viral Pathogenesis*, New York, NY: Springer, pp. 117–122, doi:10.1007/978-1-4612-5250-4_17, ISBN 978-1-4612-5250-4, retrieved 2020-12-04
 22. ^ Jump up to:^{a b} Bournazos S, Gupta A, Ravetch JV (October 2020). "The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement". *Nature Reviews. Immunology*. **20** (10): 633–643. doi:10.1038/s41577-020-00410-0. PMC 7418887. PMID 32782358.
 23. ^ Takada A, Kawaoka Y (2003). "Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications". *Reviews in Medical Virology*. **13** (6): 387–98. doi:10.1002/rmv.405. PMID 14625886. S2CID 9755341.
 24. ^ Cardoso, M. J.; Porterfield, J. S.; Gordon, S. (1983-07-01). "Complement receptor mediates enhanced flavivirus replication in macrophages". *The Journal of Experimental Medicine*. **158** (1): 258–263. doi:10.1084/jem.158.1.258. ISSN 0022-1007. PMC 2187083. PMID 6864163.
 25. ^:^{a b} Su, Shan; Du, Lanying; Jiang, Shibo (2020-10-16). "Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines". *Nature Reviews Microbiology*: 1–9. doi:10.1038/s41579-020-00462-y. ISSN 1740-1534. PMC 7566580. PMID 33067570.
 26. ^ Thomas N (22 July 2020). "Phase 3 trials will watch for possibility of vaccine-induced enhancement of infection, Fauci says". *CNN*.
 27. ^ Peebles L (April 2020). "News Feature: Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America. **117** (15): 8218–8221. doi:10.1073/pnas.2005456117. PMC 7165470. PMID 32229574.
28. ^ Eroschenko N, Gill T, Keaveney MK, Church GM, Trevejo JM, Rajaniemi H (July 2020). "Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures". *Nature Biotechnology*. **38** (7): 789–791. doi:10.1038/s41587-020-0577-1. PMID 32504046.
 29. ^ Jump up to:^{a b} Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ (October 2020). "Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies". *Nature Microbiology*. **5** (10): 1185–1191. doi:10.1038/s41564-020-00789-5. PMID 32908214. S2CID 221624576.
 30. ^ Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. (June 2020). "Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines". *Vaccine*. **38** (31): 4783–4791. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.064. PMC 7247514. PMID 32507409.
 31. ^ Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, Santos MR, Schuitemaker H, Watson M, Arvin A (2020-10-19). "Prospects for a safe COVID-19 vaccine". *Science Translational Medicine*. **12** (568): eabe0948. doi:10.1126/scitranslmed.abe0948. PMID 33077678. S2CID 224809822.
 32. ^ :^{a b c d e f g h} Jaume M, Yip MS, Kam YW, Cheung CY, Kien F, Roberts A, et al. (February 2012). "SARS CoV subunit vaccine: antibody-mediated neutralisation and enhancement". *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*. **18** Suppl 2: 31–6. PMID 22311359.
 33. ^ :^{a b c d e f} Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. (May 2016). "Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates". *ACS Infectious Diseases*. **2** (5): 361–76. doi:10.1021/acsinfecdis.6b00006. PMC 7075522. PMID 27627203.
 34. ^ :^{a b c d} Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S (March 2009). "The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development". *Nature Reviews. Microbiology*. **7** (3): 226–36. doi:10.1186/1753-6561-5-s1-p80. PMC 3019510. PMID 19198616.
 35. ^ :^{a b} Perlman S, Dandekar AA (December 2005). "Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS". *Nature Reviews. Immunology*. **5** (12): 917–27. doi:10.1038/nri1732. PMC 7097326. PMID 16322745.
 36. ^ :^{a b c d e f g} Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. (February 2019). "Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection". *JCI Insight*. **4** (4). doi:10.1172/jci.insight.123158. PMC 6478436. PMID 30830861.
 37. ^ :^{a b c d e f g} Yip MS, Leung HL, Li PH, Cheung CY, Dutry I, Li D, et al. (June 2016). "Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS". *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*. **22** (3 Suppl 4): 25–31. PMID 27390007.
 38. ^ :^{b c} Fu Y, Cheng Y, Wu Y (June 2020). "Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools". *Virologica Sinica*. **35** (3): 266–271. doi:10.1007/s12250-020-00207-4. PMC 7090474. PMID 32125642.
 39. ^ :^{a b c} Sedokani A, Feizollahzadeh S (2020). "Plasmapheresis, Anti-ACE2 and Anti-FcγRII Monoclonal Antibodies: A Possible Treatment for Severe Cases of COVID-19". *Drug Design, Development and Therapy*. **14**: 2607–2611. doi:10.2147/DDDT.S262491. PMC 7351975. PMID 32753842.
 40. ^ :^{a b c} Cloutier M, Nandi M, Ihsan AU, Chamard HA, Ilangumaran S, Ramanathan S (December 2020). "ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection- comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis". *Cytokine*. **136**: 155256. doi:10.1016/j.cyto.2020.155256. PMC 7439999. PMID 32866898.
 41. ^ :^{a b c} Desheva YA, Mamontov AS, Nazarov PG (2020). "Contribution of antibody-dependent enhancement to the pathogenesis of coronavirus infections". *AIMS Allergy and Immunology*. **4** (3): 50–59. doi:10.3934/Allergy.2020005. S2CID 225244959.
 42. ^ Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJ, Mahalingam S (November 2015). "Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections". *Immunological Reviews*. **268** (1): 340–64. doi:10.1111/imr.12367. PMC 7165974. PMID 26497532.

43. ^ :a b c Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. (February 2020). "Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry". *Journal of Virology*. **94** (5). doi:10.1128/JVI.02015-19. PMC 7022351. PMID 31826992.
44. ^ Jump up to: a b c Cheung CY, Poon LL, Ng IH, Luk W, Sia SF, Wu MH, et al. (June 2005). "Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis". *Journal of Virology*. **79** (12): 7819–26. doi:10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005. PMC 1143636. PMID 15919935.
45. ^ :a b c Leung, HN (2012). Mechanism of antibody-dependent enhancement in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection (Thesis). The University of Hong Kong. doi:10.5353/th_b4732706.
46. ^ :a b c Hohdatsu T, Nakamura M, Ishizuka Y, Yamada H, Koyama H (September 1991). "A study on the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by monoclonal antibodies". *Archives of Virology*. **120**(3–4): 207–17. doi:10.1007/bf01310476. PMC 7087175. PMID 1659798.
47. ^ a b Hohdatsu T, Okada S, Koyama H (1991). "Characterization of monoclonal antibodies against feline infectious peritonitis virus type II and antigenic relationship between feline, porcine, and canine coronaviruses". *Archives of Virology*. **117** (1–2): 85–95. doi:10.1007/BF01310494. PMC 7086586. PMID 1706593.
48. ^ :a b c d Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, Nabel GJ (January 2005). "Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **102** (3): 797–801. Bibcode:2005PNAS..102..797Y. doi:10.1073/pnas.0409065102. PMC 545557. PMID 15642942.
49. ^ Jump up to: a b Corapi WV, Olsen CW, Scott FW (November 1992). "Monoclonal antibody analysis of neutralization and antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus". *Journal of Virology*. **66** (11): 6695–705. doi:10.1128/JVI.66.11.6695-6705.1992. PMC 240165. PMID 1383568.
50. ^ b Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al. (August 2014). "Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins". *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **451** (2): 208–14. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.090. PMC 7092860. PMID 25073113.
51. ^ a b c d e f Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al. (October 2011). "Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway". *Journal of Virology*. **85** (20): 10582–97. doi:10.1128/JVI.00671-11. PMC 3187504. PMID 21775467.
52. ^ Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, Nabel GJ (January 2005). "Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **102** (3): 797–801. Bibcode:2005PNAS..102..797Y. doi:10.1073/pnas.0409065102. PMID 15642942.
53. ^ Li F, Berardi M, Li W, Farzan M, Dormitzer PR, Harrison SC (July 2006). "Conformational states of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein ectodomain". *Journal of Virology*. **80** (14): 6794–800. doi:10.1128/JVI.02744-05. PMC 1489032. PMID 16809285.
54. ^ Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM, et al. (May 2020). "Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein". *bioRxiv*: 2020.05.16.099317. doi:10.1101/2020.05.16.099317. PMC 7263552. PMID 32511405. S2CID 218764721.
55. ^ Gur M, Taka E, Yilmaz SZ, Kilinc C, Aktas U, Golcuk M (August 2020). "Conformational transition of SARS-CoV-2 spike glycoprotein between its closed and open states". *The Journal of Chemical Physics*. **153** (7): 075101. Bibcode:2020JChPh.153g5101G. doi:10.1063/5.0011141. PMID 32828084. S2CID 221285821.
56. ^ Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D (April 2020). "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein". *Cell*. **181** (2): 281–292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058. PMC 7102599. PMID 32155444.
57. ^ Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. (March 2020). "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion

- conformation". *Science*. **367** (6483): 1260–1263. [Bibcode:2020Sci...367.1260W](#). [doi:10.1126/science.abb2507](#). [PMC 7164637](#). [PMID 32075877](#).
58. [▲] Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, Wang C, Li Z, Koerhuis D, et al. (June 2019). "Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors". *Nature Structural & Molecular Biology*. **26** (6): 481–489. [doi:10.1038/s41594-019-0233-y](#). [PMC 6554059](#). [PMID 31160783](#).
 59. [▲] Henderson R, Edwards RJ, Mansouri K, Janowska K, Stalls V, Gobeil SM, et al. (October 2020). "Controlling the SARS-CoV-2 spike glycoprotein conformation". *Nature Structural & Molecular Biology*. **27**(10): 925–933. [doi:10.1038/s41594-020-0479-4](#). [PMID 32699321](#). [S2CID 220681831](#).
 60. [▲] Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM, et al. (September 2020). "Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein". *Science*. **369** (6511): 1586–1592. [doi:10.1126/science.abd4251](#). [PMC 7464562](#). [PMID 32694201](#).
 61. [▲] Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F (May 2020). "Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **117** (21): 11727–11734. [doi:10.1073/pnas.2003138117](#). [PMC 7260975](#). [PMID 32376634](#).
 62. [▲] Nechipurenko YD, Anashkina AA, Matveeva OV (2020-07-01). "Change of Antigenic Determinants of SARS-CoV-2 Virus S-Protein as a Possible Cause of Antibody-Dependent Enhancement of Virus Infection and Cytokine Storm". *Biophysics*. **65** (4): 703–709. [doi:10.1134/S0006350920040119](#). [PMC 7569100](#). [PMID 33100352](#).
 63. [▲] Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M (July 2020). "Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike". *Science*. **369**(6501): 330–333. [Bibcode:2020Sci...369..330W](#). [doi:10.1126/science.abb9983](#). [PMC 7199903](#). [PMID 32366695](#).
 64. [▲] Walls AC, Tortorici MA, Frenz B, Snijder J, Li W, Rey FA, et al. (October 2016). "Glycan shield and epitope masking of a coronavirus spike protein observed by cryo-electron microscopy". *Nature Structural & Molecular Biology*. **23** (10): 899–905. [doi:10.2210/pdb5szs/pdb](#). [hdl:1874/345997](#). [PMC 5515730](#). [PMID 27617430](#).
 65. [▲] Xiong X, Tortorici MA, Snijder J, Yoshioka C, Walls AC, Li W, et al. (February 2018). "Glycan Shield and Fusion Activation of a Deltacoronavirus Spike Glycoprotein Fine-Tuned for Enteric Infections". *Journal of Virology*. **92** (4): JVI.01628–17. [doi:10.1128/jvi.01628-17](#). [PMC 5790929](#). [PMID 29093093](#).
 66. [▲] Sternberg A, Naujokat C (September 2020). "Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination". *Life Sciences*. **257**: 118056. [doi:10.1016/j.lfs.2020.118056](#). [PMC 7336130](#). [PMID 32645344](#).
 67. [▲] Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL, et al. (August 2017). "Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **114**(35): E7348–E7357. [doi:10.1073/pnas.1707304114](#). [PMC 5584442](#). [PMID 28807998](#).
 68. [▲] Wintjens R, Bifani AM, Bifani P (2020). "Impact of glycan cloud on the B-cell epitope prediction of SARS-CoV-2 Spike protein". *NPJ Vaccines*. **5**: 81. [doi:10.1038/s41541-020-00237-9](#). [PMC 7474083](#). [PMID 32944295](#).
 69. [▲] [▲] Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al. (November 2008). "Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV". *Journal of Immunology*. **181** (9): 6337–48. [doi:10.4049/jimmunol.181.9.6337](#). [PMID 18941225](#).
 70. [▲] Yasui F, Kai C, Saito K, Inoue S, Yoneda M, Morita K, et al. (2010). "Analysis of the mechanism by which BALB/c mice having prior immunization with nucleocapsid protein of SARS-CoV develop severe pneumonia after SARS-CoV infection". *Procedia in Vaccinology*. **2** (1): 44–50. [doi:10.1016/j.provac.2010.03.009](#). [PMC 7128161](#). [PMID 32288911](#).
 71. [▲] Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, Lamirande EW, Murphy BR, Subbarao K, Collins PL (June 2004). "Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **101** (26): 9804–9. [Bibcode:2004PNAS..101.9804B](#). [doi:10.1073/pnas.0403492101](#). [PMC 470755](#). [PMID 15210961](#).

72. [^] Wilk, C. Matthias (2020-04-14). "Coronaviruses hijack the complement system". *Nature Reviews. Immunology*. **20** (6): 350. doi:10.1038/s41577-020-0314-5. ISSN 1474-1733. PMC 7186921. PMID 32286536.
73. [^] Morales, Lucía; Oliveros, Juan Carlos; Fernandez-Delgado, Raúl; tenOever, Benjamin Robert; Enjuanes, Luis; Sola, Isabel (March 2017). "SARS-CoV-Encoded Small RNAs Contribute to Infection-Associated Lung Pathology". *Cell Host & Microbe*. **21** (3): 344–355. doi:10.1016/j.chom.2017.01.015. ISSN 1931-3128. PMC 5662013. PMID 28216251.
74. [^] Fujinami, Robert S.; von Herrath, Matthias G.; Christen, Urs; Whitton, J. Lindsay (January 2006). "Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease". *Clinical Microbiology Reviews*. **19** (1): 80–94. doi:10.1128/CMR.19.1.80-94.2006. ISSN 0893-8512. PMC 1360274. PMID 16418524.
75. [^] Lasso, Gorka; Honig, Barry; Shapira, Sagi D. (2020-10-13). "A Sweep of Earth's Virome Reveals Host-Guided Viral Protein Structural Mimicry and Points to Determinants of Human Disease". *Cell Systems*. doi:10.1016/j.cels.2020.09.006. ISSN 2405-4712. PMC 7552982. PMID 33053371.
76. [^] Lyons-Weiler, James (2020). "Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity". *Journal of Translational Autoimmunity*. **3**: 100051. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051. ISSN 2589-9090. PMC 7142689. PMID 32292901.
77. [^] "Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity". *Journal of Translational Autoimmunity*. **3**: 100051. 2020-01-01. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051. ISSN 2589-9090.
78. [^] ^a ^b ^c Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. (September 2020). "Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19". *Science*. **370** (6515): eabd4585. doi:10.1126/science.abd4585. PMID 32972996. S2CID 221914095.
79. [^] ^a ^b Zhang, Yan; Cao, Wei; Jiang, Wei; Xiao, Meng; Li, Yongzhe; Tang, Ning; Liu, Zhengyin; Yan, Xiaowei; Zhao, Yongqiang; Li, Taisheng; Zhu, Tienan (October 2020). "Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients". *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. **50** (3): 580–586. doi:10.1007/s11239-020-02182-9. ISSN 1573-742X. PMC 7346854. PMID 32648093.
80. [^] ^a ^b Hossri, Sami; Shadi, Mahmoud; Hamarsha, Zaid; Schneider, Rick; El-Sayegh, Dany (October 2020). "Clinically significant anticardiolipin antibodies associated with COVID-19". *Journal of Critical Care*. **59**: 32–34. doi:10.1016/j.jcrc.2020.05.017. ISSN 1557-8615. PMC 7256550. PMID 32512349.
81. [^] ^a ^b Li L, Wo J, Shao J, Zhu H, Wu N, Li M, et al. (December 2003). "SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients". *Journal of Clinical Virology*. **28** (3): 239–44. doi:10.1016/s1386-6532(03)00195-1. PMC 7128964. PMID 14522061.
82. [^] ^a ^b ^c Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS, et al. (January 2005). "SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages". *Virus Research*. **107** (1): 93–101. doi:10.1016/j.virusres.2004.09.004. PMC 7114182. PMID 15567038. S2CID 44836086.
83. [^] Yuan FF, Tanner J, Chan PK, Biffin S, Dyer WB, Geczy AF, et al. (October 2005). "Influence of FcγRIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome". *Tissue Antigens*. **66** (4): 291–6. doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00476.x. PMC 7190181. PMID 16185324.
84. [^] Anania, Jessica C.; Chenoweth, Alicia M.; Wines, Bruce D.; Hogarth, P. Mark (2019). "The Human FcγRII (CD32) Family of Leukocyte FcR in Health and Disease". *Frontiers in Immunology*. **10**: 464. doi:10.3389/fimmu.2019.00464. ISSN 1664-3224. PMC 6433993. PMID 30941127.
85. [^] ^a ^b ^c ^d ^e Kam YW, Kien F, Roberts A, Cheung YC, Lamirande EW, Vogel L, et al. (January 2007). "Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate FcγRII-dependent entry into B cells in vitro". *Vaccine*. **25** (4): 729–40. doi:10.1016/j.vaccine.2006.08.011. PMC 7115629. PMID 17049691.
86. [^] ^a ^b ^c ^d ^e Hohdatsu T, Yamada M, Tominaga R, Makino K, Kida K, Koyama H (January 1998). "Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline alveolar macrophages and human monocyte cell line U937 by serum of cats

- experimentally or naturally infected with feline coronavirus". *The Journal of Veterinary Medical Science*. **60** (1): 49–55. doi:10.1292/jvms.60.49. PMID 9492360.
87. ^ Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR (June 2020). "Proteolytic Cleavage of the SARS-CoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2 Site". *iScience*. **23** (6): 101212. Bibcode:2020iSci...23j1212J. doi:10.1016/j.isci.2020.101212. PMC 7255728. PMID 32512386.
 88. ^ Vennema H, Poland A, Foley J, Pedersen NC (March 1998). "Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses". *Virology*. **243** (1): 150–7. doi:10.1006/viro.1998.9045. PMC 7131759. PMID 9527924.
 89. ^ Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, Dalderup M, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, Spaan WJ (March 1990). "Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization". *Journal of Virology*. **64** (3): 1407–9. doi:10.1128/jvi.64.3.1407-1409.1990. PMC 249267. PMID 2154621.
 90. ^ :^{a b} Takano T, Kawakami C, Yamada S, Satoh R, Hohdatsu T (December 2008). "Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection". *The Journal of Veterinary Medical Science*. **70** (12): 1315–21. doi:10.1292/jvms.70.1315. PMID 19122397.
 91. ^ Negro F (April 2020). "Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?". *Swiss Medical Weekly*. **150**: w20249. doi:10.4414/smww.2020.20249. PMID 32298458.
 92. ^ :^{a b c d e} Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. (2012). "Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus". *PLOS ONE*. **7** (4): e35421. Bibcode:2012PLoSO...735421T. doi:10.1371/journal.pone.0035421. PMC 3335060. PMID 22536382.
 93. ^ Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. (August 2020). "A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2". *Nature*. **584** (7821): 353–363. doi:10.1038/s41586-020-2538-8. PMID 32659783. S2CID 220509274.
 94. ^ Jump up to:^{a b c d} Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, Vogel L, Lamirande EW, Sutton T, et al. (August 2017). "Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody". *PLOS Pathogens*. **13** (8): e1006565. doi:10.1371/journal.ppat.1006565. PMC 5574614. PMID 28817732.
 95. ^ Jump up to:^{a b c} Luo F, Liao FL, Wang H, Tang HB, Yang ZQ, Hou W (April 2018). "Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine". *Virologica Sinica*. **33** (2): 201–204. doi:10.1007/s12250-018-0009-2. PMC 6178114. PMID 29541941.
 96. ^ :^{b c d e} Khalaj-Hedayati A (2020-07-18). "Protective Immunity against SARS Subunit Vaccine Candidates Based on Spike Protein: Lessons for Coronavirus Vaccine Development". *Journal of Immunology Research*. **2020**: 7201752. doi:10.1155/2020/7201752. PMC 7368938. PMID 32695833.
 97. ^ Jump up to:^{a b} Weingartl H, Czub M, Czub S, Neufeld J, Marszal P, Gren J, et al. (November 2004). "Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets". *Journal of Virology*. **78** (22): 12672–6. doi:10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004. PMC 525089. PMID 15507655.
 98. ^ de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE (May 2020). "Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development". *EBioMedicine*. **55**: 102768. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768. PMC 7161485. PMID 32344202.
 99. ^ Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, et al. (September 2016). "Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus". *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. **12** (9): 2351–6. doi:10.1080/21645515.2016.1177688. PMC 5027702. PMID 27269431.
 100. ^ Hashem AM, Algaissi A, Agrawal AS, Al-Amri SS, Alhabbab RY, Sohrab SS, et al. (October 2019). "A Highly Immunogenic, Protective, and Safe Adenovirus-Based Vaccine Expressing Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S1-CD40L Fusion Protein in a Transgenic Human Dipeptidyl Peptidase 4 Mouse Model". *The Journal of*

- Infectious Diseases*. **220** (10): 1558–1567. doi:10.1093/infdis/jiz137. PMC 7107499. PMID 30911758.
101. ^ :a b c Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, Tsunetsugu-Yokota Y, Sato Y, Morikawa S, et al. (August 2014). "Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine". *Journal of Virology*. **88** (15): 8597–614. doi:10.1128/JVI.00983-14. PMC 4135953. PMID 24850731.
 102. ^ Jump up to: a b c d Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N (March 2015). "Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology". *Journal of Virology*. **89** (6): 2995–3007. doi:10.1128/JVI.02980-14. PMC 4337527. PMID 25520500.
 103. ^ Jump up to: a b Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. (December 2011). "A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge". *Journal of Virology*. **85** (23): 12201–15. doi:10.1128/JVI.06048-11. PMC 3209347. PMID 21937658.
 104. ^ Skwarczynski M (February 2017). "Inulin: A New Adjuvant With Unknown Mode of Action". *EBioMedicine*. **15**: 8–9. doi:10.1016/j.ebiom.2016.11.019. PMC 5233799. PMID 27865766.
 105. ^ Jump up to: a b c Deming D, Sheahan T, Heise M, Yount B, Davis N, Sims A, et al. (December 2006). "Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants". *PLOS Medicine*. **3** (12): e525. doi:10.1371/journal.pmed.0030525. PMC 1716185. PMID 17194199.
 106. ^ Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, Watts DM, Wyde PR, Wang N, et al. (February 2008). "Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV". *Vaccine*. **26** (6): 797–808. doi:10.1016/j.vaccine.2007.11.092. PMC 2267761. PMID 18191004.
 107. ^ Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Tani H, Kataoka M, Suzuki T, et al. (January 2020). "Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs". *Microbiology and Immunology*. **64** (1): 33–51. doi:10.1111/1348-0421.12754. PMC 7168429. PMID 31692019.
 108. ^ Du L, Zhao G, He Y, Guo Y, Zheng BJ, Jiang S, Zhou Y (April 2007). "Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces long-term protective immunity in an animal model". *Vaccine*. **25** (15): 2832–8. doi:10.1016/j.vaccine.2006.10.031. PMC 7115660. PMID 17092615.
 109. ^ a b See RH, Petric M, Lawrence DJ, Mok CP, Rowe T, Zitzow LA, et al. (September 2008). "Severe acute respiratory syndrome vaccine efficacy in ferrets: whole killed virus and adenovirus-vectored vaccines". *The Journal of General Virology*. **89** (Pt 9): 2136–2146. doi:10.1099/vir.0.2008/001891-0. PMID 18753223.
 110. ^ Lamirande EW, DeDiego ML, Roberts A, Jackson JP, Alvarez E, Sheahan T, et al. (August 2008). "A live attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus is immunogenic and efficacious in golden Syrian hamsters". *Journal of Virology*. **82** (15): 7721–4. doi:10.1128/JVI.00304-08. PMC 2493341. PMID 18463152.
 111. ^ Roberts A, Lamirande EW, Vogel L, Baras B, Goossens G, Knott I, et al. (October 2010). "Immunogenicity and protective efficacy in mice and hamsters of a β -propiolactone inactivated whole virus SARS-CoV vaccine". *Viral Immunology*. **23** (5): 509–19. doi:10.1089/vim.2010.0028. PMC 2967819. PMID 20883165.
 112. ^ Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM (2018-12-05). "Viral-Induced Enhanced Disease Illness". *Frontiers in Microbiology*. **9**: 2991. doi:10.3389/fmicb.2018.02991. PMC 6290032. PMID 30568643.
 113. ^ Gu J, Taylor CR (December 2003). "Acute immunodeficiency, multiple organ injury, and the pathogenesis of SARS". *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. **11** (4): 281–2. doi:10.1097/00129039-200312000-00001. PMID 14663354.
 114. ^ Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. (August 2005). "Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS". *The Journal of Experimental Medicine*. **202** (3): 415–24. doi:10.1084/jem.20050828. PMC 2213088. PMID 16043521.

115. [^] Zhou J, Chu H, Li C, Wong BH, Cheng ZS, Poon VK, et al. (May 2014). "Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis". *The Journal of Infectious Diseases*. **209** (9): 1331–42. doi:10.1093/infdis/jit504. PMC 7107356. PMID 24065148.
116. [^] ^{a b} Tynell, Janne; Westenius, Veera; Rönkkö, Esa; Munster, Vincent J.; Melén, Krister; Österlund, Pamela; Julkunen, Ilkka (February 2016). "Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells". *The Journal of General Virology*. **97** (2): 344–355. doi:10.1099/jgv.0.000351. ISSN 1465-2099. PMC 4804640. PMID 26602089.
117. [^] Chu, Hin; Zhou, Jie; Wong, Bosco Ho-Yin; Li, Cun; Chan, Jasper Fuk-Woo; Cheng, Zhong-Shan; Yang, Dong; Wang, Dong; Lee, Andrew Chak-Yiu; Li, Chuangen; Yeung, Man-Lung (2016-03-15). "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways". *The Journal of Infectious Diseases*. **213** (6): 904–914. doi:10.1093/infdis/jiv380. ISSN 1537-6613. PMC 7107330. PMID 26203058.
118. [^] ^{a b} Gu, Jiang; Gong, Encong; Zhang, Bo; Zheng, Jie; Gao, Zifen; Zhong, Yanfeng; Zou, Wanzhong; Zhan, Jun; Wang, Shenglan; Xie, Zhigang; Zhuang, Hui (2005-08-01). "Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS". *The Journal of Experimental Medicine*. **202**(3): 415–424. doi:10.1084/jem.20050828. ISSN 0022-1007. PMC 2213088. PMID 16043521.
119. [^] ^{a b} Banerjee A, Nasir JA, Budyłowski P, Yip L, Aftanas P, Christie N, et al. (September 2020). "Isolation, Sequence, Infectivity, and Replication Kinetics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2". *Emerging Infectious Diseases*. **26** (9): 2054–2063. doi:10.3201/eid2609.201495. PMC 7454076. PMID 32558639.
120. [^] Cantuti-Castelvetri, Ludovico; Ojha, Ravi; Pedro, Liliana D.; Djannatian, Minou; Franz, Jonas; Kuivanen, Suvi; Meer, Franziska van der; Kallio, Katri; Kaya, Tuğberk; Anastasina, Maria; Smura, Teemu (2020-10-20). "Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity". *Science*. **370** (6518): 856–860. doi:10.1126/science.abd2985. ISSN 0036-8075. PMID 33082293. S2CID 224823992.
121. [^] Bruder, Dunja; Probst-Kepper, Michael; Westendorf, Astrid M.; Geffers, Robert; Beissert, Stefan; Loser, Karin; von Boehmer, Harald; Buer, Jan; Hansen, Wiebke (March 2004). "Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells". *European Journal of Immunology*. **34**(3): 623–630. doi:10.1002/eji.200324799. ISSN 0014-2980. PMID 14991591. S2CID 37905652.
122. [^] Papatriantafyllou, Maria (2012-09-28). "Neuropilin 1 — distinguishing TReg cell subsets". *Nature Reviews Immunology*. **12** (11): 746–747. doi:10.1038/nri3323. ISSN 1474-1733. PMID 23018290. S2CID 11710054.
123. [^] "Blood atlas - NRP1 - The Human Protein Atlas". www.proteinatlas.org. Retrieved 2020-11-01.
124. [^] Park, Matthew D. (June 2020). "Macrophages: a Trojan horse in COVID-19?". *Nature Reviews Immunology*. **20** (6): 351. doi:10.1038/s41577-020-0317-2. ISSN 1474-1741. PMC 7186930. PMID 32303696.
125. [^] Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, et al. (October 2005). "Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells". *Blood*. **106** (7): 2366–74. doi:10.1182/blood-2004-10-4166. PMC 1895271. PMID 15860669.
126. [^] Spiegel M, Schneider K, Weber F, Weidmann M, Hufert FT (July 2006). "Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells". *The Journal of General Virology*. **87**(Pt 7): 1953–1960. doi:10.1099/vir.0.81624-0. PMID 16760397.
127. [^] Moustafa, Ahmed; Aziz, Ramy K. (2020-05-31). "Traces of SARS-CoV-2 RNA in the Blood of COVID-19 Patients". *MedRxiv*: 2020.05.10.20097055. doi:10.1101/2020.05.10.20097055. S2CID 218672775.
128. [^] ^{a b} Tetro JA (March 2020). "Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses?". *Microbes and Infection*. **22** (2): 72–73. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.006. PMC 7102551. PMID 32092539.
129. [^] Roncati L, Palmieri B (September 2020). "What about the original antigenic sin of the humans versus SARS-CoV-2?". *Medical Hypotheses*. **142**: 109824. doi:10.1016/j.mehy.2020.109824. PMC 7204740. PMID 32408068.

130. ^ Kohler H, Nara P (August 2020). "A Novel Hypothesis for Original Antigenic Sin in the Severe Disease of SARS-CoV-2 Infection". *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*. **39** (4): 107–111. doi:10.1089/mab.2020.0029. PMID 32762609. S2CID 221077695.
131. ^ Roberts A, Paddock C, Vogel L, Butler E, Zaki S, Subbarao K (May 2005). "Aged BALB/c mice as a model for increased severity of severe acute respiratory syndrome in elderly humans". *Journal of Virology*. **79**(9): 5833–8. doi:10.1128/JVI.79.9.5833-5838.2005. PMC 1082763. PMID 15827197.
132. ^ :a b Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. (January 2006). "Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals". *Journal of Medical Virology*. **78** (1): 1–8. doi:10.1002/jmv.20499. PMC 7166884. PMID 16299724.
133. ^ Lee N, Chan PK, Ip M, Wong E, Ho J, Ho C, et al. (February 2006). "Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome". *Journal of Clinical Virology*. **35** (2): 179–84. doi:10.1016/j.jcv.2005.07.005. PMC 7108264. PMID 16112612.
134. ^ Ho MS, Chen WJ, Chen HY, Lin SF, Wang MC, Di J, et al. (November 2005). "Neutralizing antibody response and SARS severity". *Emerging Infectious Diseases*. **11** (11): 1730–7. doi:10.3201/eid1111.040659. PMC 3367364. PMID 16318725.
135. ^ :a b c d Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. (June 2020). "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19". *Nature Medicine*. **26** (6): 845–848. doi:10.1038/s41591-020-0897-1. PMID 32350462. S2CID 216609402.
136. ^ Jump up to: a b c Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. (March 2020). "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019". *Clinical Infectious Diseases*. **71** (16): 2027–2034. doi:10.1093/cid/ciaa344. PMC 7184337. PMID 32221519.
137. ^ Jump up to: a b c Zheng Y, Yan M, Wang L, Luan L, Liu J, Tian X, Wan N (July 2020). "Analysis of the application value of serum antibody detection for staging of COVID-19 infection". *Journal of Medical Virology*. n/a (n/a). doi:10.1002/jmv.26330. PMC 7404947. PMID 32779744.
138. ^ :a b c Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, et al. (July 2020). "Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity". *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciaa979. PMC 7454426. PMID 32663256.
139. ^ Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, Thompson MR, Bradshaw C, Weinkauff CC, Bime C, Erickson HL (2020-10-14). "Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity". *Immunity*. **53** (5): 925–933.e4. doi:10.1016/j.immuni.2020.10.004. ISSN 1074-7613. PMC 7554472. PMID 33129373.
140. ^ Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. (October 2020). "Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19". *Nature Immunology*. **21** (12): 1506–1516. doi:10.1038/s41590-020-00814-z. PMID 33028979. S2CID 222214895.
141. ^ :a b Ripperger, Tyler J.; Uhrlaub, Jennifer L.; Watanabe, Makiko; Wong, Rachel; Castaneda, Yvonne; Pizzato, Hannah A.; Thompson, Mallory R.; Bradshaw, Christine; Weinkauff, Craig C.; Bime, Christian; Erickson, Heidi L.; Knox, Kenneth; Bixby, Billie; Parthasarathy, Sairam; Chaudhary, Sachin; Natt, Bhupinder; Cristan, Elaine; El Aini, Tammer; Rischard, Franz; Campion, Janet; Chopra, Madhav; Insel, Michael; Sam, Afshin; Knepler, James L.; Capaldi, Andrew P.; Spier, Catherine M.; Dake, Michael D.; Edwards, Taylor; Kaplan, Matthew E.; et al. (2020-11-17). "Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity". *Immunity*. **53** (5): 925–933.e4. doi:10.1016/j.immuni.2020.10.004. ISSN 1074-7613. PMC 7554472. PMID 33129373.
142. ^ León B, Ballesteros-Tato A, Misra RS, Wojciechowski W, Lund FE (June 2012). "Unraveling effector functions of B cells during infection: the hidden world beyond antibody production". *Infectious Disorders Drug Targets*. **12** (3): 213–21. doi:10.2174/187152612800564437. PMC 4517595. PMID 22394173.

143. ^{^ a b} Shen L, Wang C, Zhao J, Tang X, Shen Y, Lu M, et al. (December 2020). "Delayed specific IgM antibody responses observed among COVID-19 patients with severe progression". *Emerging Microbes & Infections*. **9** (1): 1096–1101. doi:10.1080/22221751.2020.1766382. PMID 32476607. S2CID 219169058.
144. ^{^ b} Seow, Jeffrey; Graham, Carl; Merrick, Blair; Acors, Sam; Pickering, Suzanne; Steel, Kathryn J. A.; Hemmings, Oliver; O'Byrne, Aoife; Kouphou, Neophytos; Galao, Rui Pedro; Betancor, Gilberto (2020-10-26). "Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans". *Nature Microbiology*. **5** (12): 1598–1607. doi:10.1038/s41564-020-00813-8. ISSN 2058-5276. PMID 33106674. S2CID 225083926.
145. ^{^ b c} Jiang HW, Li Y, Zhang HN, Wang W, Yang X, Qi H, et al. (July 2020). "SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses". *Nature Communications*. **11** (1): 3581. Bibcode:2020NatCo..11.3581J. doi:10.1038/s41467-020-17488-8. PMC 7360742. PMID 32665645.
146. ^{^ :a b} Phipps WS, SoRelle JA, Li QZ, Mahimainathan L, Araj E, Markantonis J, et al. (September 2020). "SARS-CoV-2 Antibody Responses Do Not Predict COVID-19 Disease Severity". *American Journal of Clinical Pathology*. **154** (4): 459–465. doi:10.1093/ajcp/aqaa123. PMC 7454292. PMID 32666092.
147. ^{^ :a b} Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. (July 2020). "Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19". *EClinicalMedicine*. **24**: 100426. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100426. PMC 7332889. PMID 32766541.
148. ^{^ b} Zeichner SL, Cruz AT (September 2020). "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and SARS-CoV-2 Serology". *Pediatrics*. **146** (6): e2020032888. doi:10.1542/peds.2020-032888. PMID 32973121. S2CID 221915628.
149. [^] "New insights concerning COVID-19 in children could affect vaccine efforts". *The Jerusalem Post | JPost.com*. Retrieved 2020-09-28.
150. [^] Weisberg, Stuart P.; Connors, Thomas J.; Zhu, Yun; Baldwin, Matthew R.; Lin, Wen-Hsuan; Wontakal, Sandeep; Szabo, Peter A.; Wells, Steven B.; Dogra, Pranay; Gray, Joshua; Idzikowski, Emma (2020-11-05). "Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum". *Nature Immunology*. doi:10.1038/s41590-020-00826-9. ISSN 1529-2916. PMID 33154590. S2CID 226269655.
151. [^] Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. (August 2020). "Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections". *Nature Medicine*. **26** (8): 1200–1204. doi:10.1038/s41591-020-0965-6. PMID 32555424. S2CID 219730995.
152. [^] Wajnberg, Ania; Amanat, Fatima; Firpo, Adolfo; Altman, Deena R.; Bailey, Mark J.; Mansour, Mayce; McMahon, Meagan; Meade, Philip; Mendu, Damodara Rao; Muellers, Kimberly; Stadlbauer, Daniel (2020-10-28). "Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months". *Science*. **370** (6521): 1227–1230. doi:10.1126/science.abd7728. ISSN 0036-8075. PMID 33115920. S2CID 226044774.
153. [^] Peng, Yanchun; Mentzer, Alexander J.; Liu, Guihai; Yao, Xuan; Yin, Zixi; Dong, Danning; Dejnirattisai, Wanwisa; Rostron, Timothy; Supasa, Piyada; Liu, Chang; López-Camacho, César (November 2020). "Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19". *Nature Immunology*. **21** (11): 1336–1345. doi:10.1038/s41590-020-0782-6. ISSN 1529-2916. PMID 32887977. S2CID 221503991.
154. [^] Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JC, Wang Z, Cho A, et al. (August 2020). "Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals". *Nature*. **584** (7821): 437–442. doi:10.1038/s41586-020-2456-9. PMC 7442695. PMID 32555388.
155. [^] Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. (May 2020). "Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019". *Clinical & Translational Immunology*. **9** (5): e01136. doi:10.1002/cti2.1136. PMC 7202656. PMID 32382418.
156. [^] Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, et al. (December 2020). "Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients". *Emerging Microbes & Infections*. **9** (1): 940–948. doi:10.1080/22221751.2020.1762515. PMC 7273175. PMID 32357808.

157. [^] Seow, Jeffrey; Graham, Carl; Merrick, Blair; Acors, Sam; Steel, Kathryn J. A.; Hemmings, Oliver; O'Bryne, Aoife; Kouphou, Neophytos; Pickering, Suzanne; Galao, Rui; Betancor, Gilberto (2020-07-11). "Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection". *MedRxiv*: 2020.07.09.20148429. doi:10.1101/2020.07.09.20148429. ISSN 2014-8429. S2CID 220480492.
158. [^] Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, Slein MD, Burke J, Loos C, et al. (September 2020). "Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival". *Immunity*. **53** (3): 524–532.e4. doi:10.1016/j.immuni.2020.07.020. PMC 7392190. PMID 32783920.
159. [^] Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS, Janjua NZ, Boulianne N, Hottes TS, et al. (April 2010). "Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during Spring-Summer 2009: four observational studies from Canada". *PLOS Medicine*. **7** (4): e1000258. doi:10.1371/journal.pmed.1000258. PMC 2850386. PMID 20386731.
160. [^] Gotoff R, Tamura M, Janus J, Thompson J, Wright P, Ennis FA (January 1994). "Primary influenza A virus infection induces cross-reactive antibodies that enhance uptake of virus into Fc receptor-bearing cells". *The Journal of Infectious Diseases*. **169** (1): 200–3. doi:10.1093/infdis/169.1.200. PMID 8277183.
161. [^] Boonnak K, Slike BM, Burgess TH, Mason RM, Wu SJ, Sun P, et al. (April 2008). "Role of dendritic cells in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection". *Journal of Virology*. **82** (8): 3939–51. doi:10.1128/JVI.02484-07. PMC 2292981. PMID 18272578.
162. [^] Ambuel Y, Young G, Brewoo JN, Paykel J, Weisgrau KL, Rakasz EG, et al. (15 September 2014). "A rapid immunization strategy with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine elicits protective neutralizing antibody responses in non-human primates". *Frontiers in Immunology*. **5** (2014): 263. doi:10.3389/fimmu.2014.00263. PMC 4046319. PMID 24926294.
163. [^] Guzman MG, Vazquez S (December 2010). "The complexity of antibody-dependent enhancement of dengue virus infection". *Viruses*. **2** (12): 2649–62. doi:10.3390/v2122649. PMC 3185591. PMID 21994635.
164. [^] King CA, Anderson R, Marshall JS (August 2002). "Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production". *Journal of Virology*. **76** (16): 8408–19. doi:10.1128/JVI.76.16.8408-8419.2002. PMC 155122. PMID 12134044.
165. [^] Normile D (October 2013). "Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts". *Science*. **342** (6157): 415. Bibcode:2013Sci...342..415N. doi:10.1126/science.342.6157.415. PMID 24159024.
166. [^] Alvarez G, Piñeros JG, Tobón A, Ríos A, Maestre A, Blair S, Carmona-Fonseca J (October 2006). "Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **75** (4): 605–9. doi:10.4269/ajtmh.2006.75.605. PMID 17038680.
167. ^b ^c Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Bernardo L, Montes T, Vazquez S, et al. (February 2007). "Neutralizing antibodies after infection with dengue 1 virus". *Emerging Infectious Diseases*. **13**(2): 282–6. doi:10.3201/eid1302.060539. PMC 2725871. PMID 17479892.
168. [^] Goncalvez AP, Engle RE, St Claire M, Purcell RH, Lai CJ (May 2007). "Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **104**(22): 9422–7. Bibcode:2007PNAS..104.9422G. doi:10.1073/pnas.0703498104. PMC 1868655. PMID 17517625.
169. [^] Peluso R, Haase A, Stowring L, Edwards M, Ventura P (November 1985). "A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes". *Virology*. **147** (1): 231–6. doi:10.1016/0042-6822(85)90246-6. PMID 2998068.
170. [^] Chen YC, Wang SY (October 2002). "Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by dengue virus: productive infection, hierarchical production of innate cytokines and chemokines, and the synergistic effect of lipopolysaccharide". *Journal of Virology*. **76** (19): 9877–87. doi:10.1128/JVI.76.19.9877-9887.2002. PMC 136495. PMID 12208965.
171. [^] Witayathawornwong P (January 2005). "Fatal dengue encephalitis"(PDF). *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. **36** (1): 200–2. PMID 15906668. Archived from the original(PDF) on 24 July 2011.

172. [^] Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM (August 2010). "Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity". *Cellular and Molecular Life Sciences*. **67** (16): 2773–86. doi:10.1007/s00018-010-0357-z. PMID 20372965. S2CID 4232236.
173. [^] Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. (December 2010). "Dengue: a continuing global threat". *Nature Reviews. Microbiology*. **8** (12 Suppl): S7–16. doi:10.1038/nrmicro2460. PMC 4333201. PMID 21079655.
174. [^] Dejnirattisai W, Jumnainsong A, Onsirisakul N, Fitton P, Vasanawathana S, Limpitikul W, et al. (May 2010). "Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans". *Science*. **328**(5979): 745–8. Bibcode:2010Sci...328..745D. doi:10.1126/science.1185181. PMC 3837288. PMID 20448183.
175. [^] Modhiran N, Kalayanarooj S, Ubol S (December 2010). "Subversion of innate defenses by the interplay between DENV and pre-existing enhancing antibodies: TLRs signaling collapse". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. *PLOS ONE*. **4** (12): e924. doi:10.1371/journal.pntd.0000924. PMC 3006139. PMID 21200427.
176. [^] Guzman MG (2000). "Dr. Guzman et al. Respond to Dr. Vaughn". *American Journal of Epidemiology*. **152** (9): 804. doi:10.1093/aje/152.9.804.
177. [^] Jump up to:^{a b c} Willey S, Aasa-Chapman MM, O'Farrell S, Pellegrino P, Williams I, Weiss RA, Neil SJ (March 2011). "Extensive complement-dependent enhancement of HIV-1 by autologous non-neutralising antibodies at early stages of infection". *Retrovirology*. **8**: 16. doi:10.1186/1742-4690-8-16. PMC 3065417. PMID 21401915.
178. [^] Levy JA (2007). *HIV and the pathogenesis of AIDS*. Wiley-Blackwell. p. 247. ISBN 978-1-55581-393-2.
179. [^] Jump up to:^{a b} Yu Q, Yu R, Qin X (September 2010). "The good and evil of complement activation in HIV-1 infection". *Cellular & Molecular Immunology*. **7** (5): 334–40. doi:10.1038/cmi.2010.8. PMC 4002684. PMID 20228834.
180. [^] Jump up to:^{a b} Gras GS, Dormont D (January 1991). "Antibody-dependent and antibody-independent complement-mediated enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection in a human, Epstein-Barr virus-transformed B-lymphocytic cell line". *Journal of Virology*. **65** (1): 541–5. doi:10.1128/JVI.65.1.541-545.1991. PMC 240554. PMID 1845908.
181. [^] Bouhlal H, Chomont N, Réquena M, Nasreddine N, Saidi H, Legoff J, et al. (January 2007). "Opsonization of HIV with complement enhances infection of dendritic cells and viral transfer to CD4 T cells in a CR3 and DC-SIGN-dependent manner". *Journal of Immunology*. **178** (2): 1086–95. doi:10.4049/jimmunol.178.2.1086. PMID 17202372.
182. [^] Bouhlal H, Chomont N, Haeflner-Cavillon N, Kazatchkine MD, Belec L, Hocini H (September 2002). "Opsonization of HIV-1 by semen complement enhances infection of human epithelial cells". *Journal of Immunology*. **169** (6): 3301–6. doi:10.4049/jimmunol.169.6.3301. PMID 12218150.
183. [^] Subbramanian RA, Xu J, Toma E, Morisset R, Cohen EA, Menezes J, Ahmad A (June 2002). "Comparison of human immunodeficiency virus (HIV)-specific infection-enhancing and -inhibiting antibodies in AIDS patients". *Journal of Clinical Microbiology*. **40** (6): 2141–6. doi:10.1128/JCM.40.6.2141-2146.2002. PMC 130693. PMID 12037078.
184. [^] Beck Z, Prohászka Z, Füst G (June 2008). "Traitors of the immune system-enhancing antibodies in HIV infection: their possible implication in HIV vaccine development". *Vaccine*. **26** (24): 3078–85. doi:10.1016/j.vaccine.2007.12.028. PMC 7115406. PMID 18241961.
185. [^] Robinson WE, Montefiori DC, Mitchell WM (April 1990). "Complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection requires CD4 and complement receptors". *Virology*. **175** (2): 600–4. doi:10.1016/0042-6822(90)90449-2. PMID 2327077.
186. [^] Gilbert PB, Peterson ML, Follmann D, Hudgens MG, Francis DP, Gurwith M, et al. (March 2005). "Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial". *The Journal of Infectious Diseases*. **191** (5): 666–77. doi:10.1086/428405. PMID 15688279.

187. [^] Takada A, Kawaoka Y (2003). "Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications". *Reviews in Medical Virology*. **13** (6): 387–98. doi:10.1002/rmv.405. PMID 14625886. S2CID 9755341.
188. [^] Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y (July 2003). "Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection". *Journal of Virology*. **77** (13): 7539–44. doi:10.1128/JVI.77.13.7539-7544.2003. PMC 164833. PMID 12805454.

כ"ח כסלו תשפ"א
14 דצמבר 2020

לכבוד: מגן לחופש הפרט (ע"ר)

חוות דעת מומחה

נתבקשתי על ידיכם לחוות את דעתי המקצועית בעניין תכשיר רפואי: חיסון נגד נגיף הקורונה החדש Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, תוצרת חברת Phizer Inc. (להלן: "התכשיר"). אני ביולוג וכימאי, בעל ניסיון רב בתחום מחקר ופיתוח של תרופות ותכשירים רפואיים אחרים.

ואלה פרטי השכלתי:

2017 קורס מורים לאקדמאים. אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר-שבע.
1991 תואר שני בביולוגיה וכימיה ותעודת הוראה מטעם האוניברסיטה הממלכתית בעיר קלינין, רוסיה;
1985 תעודת אח מוסמך ומומחה לרפואת חירום.

ואלה פרטי ניסיוני:

החל משנת 2018	- מורה לביולוגיה, כימיה ומדעים, בית ספר 'שובו', רחובות.
2017 – 2012	- מורה ישראלי מוזמן לביולוגיה וכימיה בעברית, הגימנסיה היהודית במוסקבה (הוראה בעברית).
2012 – 2008	- חוקר, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר-שבע; נושא המחקר: פיתוח תרופות נגד מחלות סרטניות.
2008 – 1996	- מורה ישראלי מוזמן לביולוגיה וכימיה בעברית, הגימנסיה היהודית במוסקבה (הוראה בעברית).
1995 – 1992	- שירות בצה"ל.
1992 – 1991	- חוקר בכיר, המחלקה לחידושים רפואיים, משרד הבריאות, רוסיה.
1991 – 1988	- חוקר, מכון מחקר לוורוסולוגיה ואימונולוגיה על שם איבנובסקי, מוסקבה (כיום מרכז המחקר הלאומי לחקר מגיפות ומיקרוביולוגיה).

1988 – 1987	- עובד מעבדה, המעבדה לרעלים ולמיקרו-ביולוגיה ליד תחנת השירות הסניטרי, מוסקבה.
1988 – 1985	- פראמדיק בתחנת אמבולנס ליד המרכז מחקר לרפואה דחופה של ברית המועצות, מוסקבה.
1985 – 1982	- עובד מעבדה במעבדה ואח במכון מחקר קליני על שם סקליפוסובסקי במוסקבה.
1982 – 1981	- עובד מעבדה במחלקה לכלים מעבדתיים לאבחון מחלות, מכון מחקר לחקר מחלות אונקולוגיות במוסקבה.
1981	- תעודת בגרות + מקצוע, מגמת רפואה, תעודת אח ועובד מעבדה.

אני נותן חוות דעתי זו במקום עדות בבית המשפט ואני מצהיר בזאת כי ידוע לי היטב, שלעניין הוראות החוק הפלילי בדבר עדות שקר בשבועה בבית המשפט, דין חוות דעתי זו כשהיא חתומה על ידי כדן עדות בשבועה שנתתי בבית המשפט.

להלן חוות דעתי.

רקע

לפי הגדרתו, חיסון (מהמילה הלטינית *vaccinus* – של פרה) - הוא תכשיר רפואי ממקור ביולוגי, המבטיח הופעת חיסון מלאכותי וייציב לאנטיגן מסוים. פיתוח חיסון הוא תהליך ארוך ומורכב, שכולל, לפי הכללים המקובלים, לפחות 8 שלבים שונים ונמשך כ-10 שנים מינימום. לא ניתן לדלג על אף אחד מהשלבים. לא ניתן להעביר אותם במקביל והם אמורים להתבצע אחד אחרי השני.

השלבים המקובלים לפיתוח תכשירי חיסון

1. מחקר וגילוי - יצירת בסיס מדעי. נמשך בין שנתיים ל-5 שנים. כולל תת שבלים:
 - חקר הנגיף;
 - יצירת רעיון עקרוני של החיסון.
2. ניסויים מעבדתיים על תרביות תאים ואחרי זה - ניסויים על בעלי חיים במעבדה. נמשך כשנתיים.
3. ניסויים קליניים על בני אדם.
 - שלב זה כולל שלושה תת-שלבים עוקבים, אחד אחרי השני.
 - ניסוי על 100-200 נבדקים מתנדבים, שהם כולם אנשים בריאים במיוחד. המטרה העיקרית של שלב זה – בדיקה של תגובת מערכת החיסון ותופעות לוואי. שלב זה נמשך כשלוש שנים.
 - (יתקיים רק אם לא נתגלו ספקות מבחינת בטיחות הניסוי בתת-השלב הראשון) ניסויים על מאות נבדקים מתנדבים, כל מאה - בעלי מצב בריאות או קבוצת גיל או תכונה מיוחדת אחרת. מטרת שלב זה: הערכת יעילות התכשיר, קביעת מימון עבור קבוצות שונות של אוכלוסייה, צורת ותדירות השימוש בתכשיר. שלב זה נמשך כארבע שנים.

- (יתקיים רק אם לא נתגלו ספקות מבחינת בטיחות הניסוי בתת-השלב השני) ניסויים על אלפים של מתנדבים. המטרה העיקרית של שלב זה: השוואת בין אפקט התכשיר לבין אפקט פלצבו. שלב זה נמשך כשנתיים.
 - 4. ביקורת מדעית בלתי תלויה - קבלת חוות דעת ממומחים בלתי תלויים. נמשך מספר חודשים.
 - 5. בדיקות של השלכות השימוש בתכשיר לטווח ארוך. נמשך כעשרות שנים ונעשה במקביל לשלבים הבאים.
 - 6. היערכות לייצור המוני של החיסון.
 - 7. בדיקות הרשות לקראת מתן רישיון לשימוש המוני בתכשיר. הכנת עלוני מידע והוראות למתן מרשמים.
 - 8. פיקוח צמוד של הרשות על השימוש בתכשירים. זאת לאור הכרה בעובדה ששום תכשיר חיסון אינו יכול לספק 100% יעילות ו-100% בטיחות.
- חשוב להדגיש כי משיקולים אתיים מקובל לבצע את כל הניסויים על בני אדם אך ורק על אנשים שהביאו נכונות והתנדבו בצורה חופשית ומודעת להשתתף בניסויים.

המטרה המיועדת של התכשיר

התכשיר מיועד לשמש חיסון למניעת מחלת נגיף קורונה 2019.

מחלת נגיף קורונה 2019 (ידועה גם בשם מחלת הקורונה; באנגלית: Coronavirus disease 2019 ובקיצור COVID-19, קרי: קוֹבִיד-19) היא מחלה זיהומית, הפוגעת בבני אדם ונגרמת על ידי הנגיף SARS-CoV-2, מתת-משפחת נגיפי קורונה. קוביד-19 – הוא אחד משבעה נגיפי הקורונה הידועים עד כה של בני האדם. ידועים גם עשרות נגיפי קורונה של בעלי חיים. שיעור התמותה במחלת נגיף קורונה 2019 קטן מ-1%.

יודגש כי לפי נתונים קליניים אין ודאות לעצם יכולת היווצרות של חיסון קבוע לקוביד-19, בין טבעי ובין מלאכותי.

תיאור כללי של התכשיר

בדרך כלל תכשיר חיסון למניעת מחלות שונות פועלים באמצעות הכנסה אל גוף האדם כמויות קטנות של הגורם המזיק. זאת מתוך כוונה שהמערכת החיסונית של האדם תייצר נוגדנים. חיסונים כאלה נקראים חיסונים פעילים. על עיקרון זה מבוססים רוב החיסונים שהוכרו עד כה.

קיים סוג נוסף של חיסונים – חיסונים סבילים, בהם מחדירים אל גוף האדם נוגדנים באופן ישיר.

על שני עקרונות פעולה אלה מבוססים כל תכשירי החיסון שהורשו עד כה לשימוש בעולם.

התכשיר Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine פועל לפי עיקרון אחר, חדיש לחלוטין: הוא אינו כולל כמות כלשהי של הגורם המזיק (הנגיף SARS-CoV-2) או נוגדנים אליו. במקום זאת יש בתכשיר נגיף אחר המשמש להעברת חומר גנטי, חלקי RNA המזהים עם הגורם המזיק. הנגיף המסיע, במקרה זה נגיף אדנו משמש וקטור וירלי (viral vector) להחדרת חומר גנטי אל תוך גרעין התא.

לאחר הזרקת התכשיר וירוס אדנו מתפשט בתוך הדם, מגיע באמצעותו לתאי גוף שונים ובכל אחד מהם חודר אל תוך גרעין התא, שם מחבר אל DNA של האדם חלקים של RNA שבתוך התכשיר. תהליך זה אמור להביא ליצירת חלבוני נגיף היעד, גליקופרוטאין של SARS-CoV-2, שתביא ליצירת אנטיגנים וכתוצאה מכך, יצירת נוגדנים וחיסון.

תהליך הפיתוח של התכשיר

כמתואר לעיל הכנת חיסונים לפי הכללים המקובלים נמשכת מספר שנים וכוללת: יצירת הרעיון מדעי, ניסוי מעבדה בתרבויות תאים ובבעלי חיים, ניסויים קליניים בבני אדם ובדיקות של השפעת החיסון לטווח ארוך.

התכשיר של Phizer Inc. לא עבר במלואו אף אחד מהשלבים המקובלים של ההכנת חיסונים. למשל, לגבי הניסויים בבני אדם דווח כי הנבדקים נצפו במשך חודשיים בלבד (!) במקום 6-7 שנים כמקובל¹.

הייחודיות של התכשיר

חשוב להדגיש כי מדובר בסוג חדש לגמרי של תכשירים רפואיים – תכשיר חיסון המבוסס על שימוש בנגיף-מסיע (וקטור). למעשה מדובר בהנדסה גנטית – עריכת גנום של אדם שיקבל את התכשיר.

יצוין כי ניסויים של עריכת גנום בבני אדם נחשבים לשנויים במחלקת מבחינת אתיקה מדעית. למשל, המדען הסיני הי ז'נקוי קיבל בשנת 2018 עונש מאסר בפועל על עריכת גנום של תינוקות².

לאור הבעיות האתיות הקשורות בעריכת גנום של אדם וצפי גבוה לתופעות לוואי קשות במיוחד, כפי שיפורט להלן, השימוש בשיטה של נגיף-מסיע (וקטור) נעשה אך ורק בפיתוח חיסונים נגד מחלות עם שיעורי תמותה גבוהים ביותר, כגון קדחת אבולה.

החל משנות 2000 נעשו ניסיונות ליצור חיסון וקטור נגד קדחת דמומית מאבולה. מדובר במחלה עם שיעור תמותה שנע בין 25%-ל-90%. העבודה על החיסון נגד אבולה כללה שלב של יצירת הרעיון שנמשך כ-5 שנים ושלב של בדיקות קליניות שנמשך כ-15 שנה. נכון להיום פיתוח החיסון טרם הסתיים.

לעומת החיסון נגד אבולה כאמור, העבודות לפיתוח התכשיר החלו והסתיימו בשנת 2020, בפרק זמן שארך חודשים ספורים בלבד. גם אם התבסס פיתוח התכשיר על מחקרים מדעיים קודמים, יכלו מחקרים אלה, במידה מסוימת, להחליף את השלב הראשון בהכנת התכשיר, כלומר שלב מחקר וגילוי. בשום אופן לא ניתן היה לדלג על שאר השלבים המקובלים בייצור תכשירי חיסון. על אחת כמה וכמה כאשר מדובר בתכשיר שהוא חדיש באופן עקרוני.

¹ עמ' 1-2 [במכתב של FDA](#) מיום 11.12.2020

² Cyranoski, David; Ledford, Heidi (26 November 2018). "[Genome-edited baby claim provokes international outcry](#)". Nature. 563 (7733): 607–608

ההיסטוריה המחקרית של חיסוני וקטור

מחקרים בתחום חיסוני וקטור החלו עוד בשנות השבעים של המאה הקודמת. החלו ניסויים של שימוש בנגיפים שונים בתור מסייעים להכנסת חומר ביולוגי אל תוך גרעין התא. השתתפתי בכמה מחקרים כאלה עוד בהיותי סטודנט. ברוב המקרים הניסויים הביאו למוות של חיות הניסוי. במקרים אחרים אכן נוצרו אנטיגנים בכמות מסוימת, אך אף פעם לא נוצר חיסון קבוע. יתר על כן, נצפו שתי תופעות:

- (1) במקרה של הדבקה חוזרת מחלת הייעד תמיד עברה בצורה קשה יותר – תופעת ADE (החמרה תלוית נוגדן);
- (2) מערכת החיסון של חיות הניסוי בדרך כלל נפגעה בצורה קשה ביותר – נוצר תסמין כשל מערכת החיסון.

שתי תופעות כאמור בלטו ביותר בנגיפי קורונה.

הסיכונים שבתכשיר

מלבד החמרת מחלת הייעד ודיכוי מערכת החיסון כאמור ניתן להצביע על סיכונים נוספים של השימוש בתכשיר וצפי גבוה להופעת תופעות לוואי קשות ביותר.

הרעיון של התכשיר מבוסס כאמור על התחברות של חלקי RNA זרים ל-DNA בגרעין התא בגוף של מקבל התכשיר. כתוצאה מהחדרת חומר גנטי זר קיים צפי למוות המוני של תאים בגוף האדם וקריסת מערכות הגוף כתוצאה מכך.

החדרת חומר גנטי זר עשויה גם להגדיל פי כמה מונים את הסיכון להיווצרות גידולים סרטניים.

האינטראקציה בין החלבון החדש שיווצר על ידי חלקי RNA המחוברים על DNA הקיים של גוף האדם, תביא באופן טבעי ליצירת פריונים – שינויים צורניים של חלבוני הגוף. דבר שמביא לפיתוח מחלות פריוניות כגון פרוריגו, מחלקת קורו או מחלת קרוינצפלד-יעקב. מערכת החיסון של האדם אינה יודעת לזהות שינויים צורניים של חלבוני הגוף. לכן כל מחלות פריוניות הן מחלות סופניות.

יודגש כי לא ניתן לבא באופן מלא וממצה לאילו תאים בדיוק יחדור הנגיף המסייע, לאילו קטעים ב-DNA יתחבר ה-RNA שבתוך התכשיר ואיזה איטוט יועבר למערכות הגוף כתוצאה מהחיבור אשר בין החלבונים הקיימים והזרים. לכן באופן כללי ניתן להגיד כי התבטאות חלבון של נגיף-המסייע (וקטור) וחלקי RNA הבאים במגע ומתחברים ל-DNA של האורגניזם מביאה לתוצאות מגוונות שרק חלק מהן ניתנות לניבוי.

האם התכשיר עונה להגדרה של "חיסון"?

המטרה הכללית של כל תכשיר חיסון היא יצירת חיסון בגוף מקבל התכשיר. זאת למניעת תחלואה במחלת היעד. במקרה של התכשיר Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine קיים צפי גבוה לתופעת ADE. זאת אומרת שהשימוש בתכשיר אינו מונע סיכון לתחלואה במחלת היעד. יתר על כן, אם מקבל התכשיר אכן יחלה, המחלה תעבור אצלו בצורה קשה יותר מאשר אצל אנשים שלא קיבלו את התכשיר. הצפי לרמת התמותה במקרה של החמרה תלוית נוגדן מגיע לעשרות אחוזים.

מסיבות אלה, מקובל כי תכשירים ניסיוניים עם תופעת ADE אינם נחשבים חיסונים עד לחיסול כל אפשרות לתופעה זאת.

סיכום והמלצות

1. מדובר בתכשיר חדיש באופן עקרוני.
2. התכשיר מבוסס על עקרון של החדרת חלקי RNA זר אל תוף גרעין התא של הגוף והתחברות של חלקי RNA זרים אל DNA של האדם. אין תכשירים רפואיים מורשים שמבוססים על עקרון זה.
3. התכשיר לא עבר את שלבי ההכנה המקובלים לחיסונים. לא נעשו בדיקות קליניות בהיקף המקובל. לכן כל שימוש בתכשיר יהווה ניסוי בבני אדם.
4. לא נתקבלו הוכחות מספקות לגבי אפקטיביות ובטיחות התכשיר.
5. התכשיר הוכן בצורה מזורזת ולא נעשתה בדיקה כשלהי של השלכות השימוש בתכשיר לטווח ארוך.
6. השימוש בתכשיר עלול ליצור בגוף של המחוסן את התופעות הבאות:
 - החמרת מחלת היעד במקרה של הדבקה חוזרת (תופעת ADE);
 - דיכוי מערכת החיסון בכללותה;
 - היווצרות פריונים שמביאה למחלות סופניות;
 - קריסת מערכות;
 - הגדלת סיכון לגידולים סרטניים;
 - תוצאות נוספות שאינן ניתנות לניבוי מדויק.
7. הסיכונים הצפויים עולים בהרבה על התועלת הצפויה מהתכשיר.
8. לאור הסיכון לתופעת ADE לא ניתן לומר כי התכשיר עונה להגדה המדעית המקובלת של 'חיסון'.
9. יש להימנע מכל שימוש בתכשיר. לא ניתן להשתמש בו עד להשלמת התהליך המקובל של ניסויים קליניים על מתנדבים בלבד במשך שש שנים לפחות. לא ניתן לקצר את תקופות הניסויים ולא ניתן לדלג על אף שלב.
10. גם לאחר השלמת הניסויים על בני אדם ניתן יהיה להשתמש בתכשיר תוך זהירות יתרה, רק על אוכלוסיות שבהן הסיכון לתמותה ממחלת היעד בוודאות עולה על הסיכונים שבתכשיר עצמו. במקביל יש לבצע פיקוח רב-שנתי של תופעות הלוואי והשלכות השימוש בתכשיר לטווח ארוך.

אלון שדה